Araştırma Makalesi / *Research Article*

Ege Tıp Dergisi /*Ege Journal of Medicine* 2026; 65 (1): 139-148

Ventilatör ilişkili pnömonide gram-negatif etken ve direnç paternleri zaman içinde değişiyor mu?

Do gram-negative pathogen and resistance patterns in ventilator-associated pneumonia change over time?

Sinan Mermer

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Point Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, ventilatör ilişkili pnömoni tanısı alan hastalardan izole edilen gram-negatif bakterilerin üç yıllık dönemdeki dağılımı ve antimikrobiyal direnç paternlerindeki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2023–Aralık 2025 tarihleri arasında erişkin yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömoni tanısı alan ve alt solunum yolu örneklerinde üreme saptanan hastalar retrospektif olarak incelendi. İzolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri BD Phoenix M50 sistemi ile yapıldı ve sonuçlar Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi 2025 kriterlerine göre değerlendirildi. Enterobacterales türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ve tüm izolatlarda karbapenem direnci incelendi. Yıllar arasındaki değişim Cochran–Armitage trend testi ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 96 hasta dahil edildi (erkek %68,8; yaş ortalaması 74,2±12,6). Üç yıllık dönemde izolatların %88,5'ini gram-negatif bakteriler oluşturdu. En sık etken *Klebsiella pneumoniae* (%49,4) olup bunu *Acinetobacter baumannii* (%23,5) ve *Pseudomonas aeruginosa* (%11,8) izledi. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği %90,5 olarak saptandı. Karbapenem direnci *Klebsiella pneumoniae* (%95,2) ve *Acinetobacter baumannii* (%95,0) için oldukça yüksek olup yıllar arasında anlamlı değişiklik göstermedi (p>0,05). *Pseudomonas aeruginosa*'da direnç oranları değişkenlik gösterdi.

Sonuç: Gram-negatif bakteriler, ventilatör ilişkili pnömoni olgularında baskın etkenlerdir; *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii*'de saptanan yüksek genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve karbapenem direnci ampirik tedavi seçimlerini zorlaştırmaktadır. Kuruma özgü direnç paternlerinin düzenli olarak izlenmesi, uygun antimikrobiyal stratejilerin belirlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Ventilatör ilişkili pnömoni, gram-negatif bakteriler, antimikrobiyal direnç, GSBL, karbapenem direnci

ABSTRACT

Aim: *This study aimed to evaluate the distribution of gram-negative bacteria isolated from patients diagnosed with ventilator-associated pneumonia and to assess changes in antimicrobial resistance patterns over a three-year period.*

Materials and Methods: *Patients diagnosed with ventilator-associated pneumonia in the adult intensive care unit between January 2023 and December 2025 and with growth detected in lower respiratory tract samples were retrospectively analyzed. Identification of isolates and antimicrobial susceptibility testing were performed using the BD Phoenix M50 system, and results were interpreted according to the 2025 criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Extended-spectrum beta*

Sorumlu yazar: Sinan Mermer

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Point Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İzmir/Türkiye

E-posta: *sinan.mermer@ieu.edu.tr*

Başvuru tarihi: 27.12.2025 Kabul tarihi: 13.01.2026

-lactamase positivity in Enterobacterales species and carbapenem resistance in all isolates were examined. Changes over the years were analyzed using the Cochran–Armitage trend test.

Results: *A total of 96 patients were included in the study (68.8% male; mean age 74.2 ± 12.6 years). Gram-negative bacteria constituted 88.5% of all isolates over the three-year period. The most common pathogen was Klebsiella pneumoniae (49.4%), followed by Acinetobacter baumannii (23.5%) and Pseudomonas aeruginosa (11.8%). Extended-spectrum beta-lactamase positivity was detected in 90.5% of Klebsiella pneumoniae isolates. Carbapenem resistance was high in Klebsiella pneumoniae (95.2%) and Acinetobacter baumannii (95.0%) and did not show a significant change over the years (p>0,05). Resistance rates in Pseudomonas aeruginosa varied.*

Conclusion: *Gram-negative bacteria are the predominant pathogens in ventilator-associated pneumonia cases. High extended-spectrum beta-lactamase production and carbapenem resistance in Klebsiella pneumoniae and Acinetobacter baumannii limit empirical treatment choices. Regular monitoring of institution-specific resistance patterns is important for determining appropriate antimicrobial strategies.*

Keywords: *Ventilator-associated pneumonia, gram-negative bacteria, antimicrobial resistance, ESBL, carbapenem resistance*

GİRİŞ

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ortaya çıkan ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitelerinde görülen en önemli hastane kaynaklı enfeksiyonlardan biri olup morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetlerinde artışla yakından ilişkilidir (1). American Thoracic Society (ATS) ve Infectious Diseases Society of America (IDSA) tarafından yayımlanan 2016 klinik rehberine göre VİP, mekanik ventilasyonun başlamasından en az 48 saat sonra gelişen; yeni veya progresyon gösteren radyolojik infiltrasyonun yanı sıra ateş, lökositoz/lökopeni veya pürülan trakeal sekresyon gibi enfeksiyon düşündüren bulgularla karakterize pnömoni tablosu olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

VİP etkenleri geniş bir mikrobiyal spektrum göstermekle birlikte, yoğun bakım ünitelerinde gram-negatif patojenler baskın rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi türlerin artan virülans faktörleri ve hızlı direnç gelişimi nedeniyle tedaviyi güçleştirdiğini ortaya koymaktadır (3). Bu gram-negatif bakteriler, biyofilm oluşumu, geniş direnç mekanizmaları ve yoğun bakım ortamındaki ekolojik avantajları nedeniyle VİP yönetiminde kritik öneme sahiptir (4).

Küresel düzeyde antimikrobiyal direnç artışı, özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten Enterobacterales ve karbapenem dirençli *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* izolatları nedeniyle VİP tedavisini giderek zorlaştırmaktadır. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerine özgü direnç eğilimlerinin izlenmesi, uygun ampirik tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır (5,6).

Yoğun bakım ünitelerinde mikrobiyolojik flora; antibiyotik kullanım politikaları, hasta profili, invaziv girişimler ve enfeksiyon kontrol önlemleri gibi birçok faktöre bağlı olarak zaman içinde değişebilmektedir (3,6,7). Bu verilerin düzenli değerlendirilmesi, klinik karar süreçlerini desteklemektedir.

Bu çalışma, VİP tanısı alan hastalardan izole edilen gram-negatif bakterilerin dağılımını ve antimikrobiyal duyarlılık paternlerindeki değişimi retrospektif olarak inceleyerek kuruma özgü güncel mikrobiyolojik veri sunmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Yeri

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışma, İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Point Hastanesi'nde bulunan üçüncü basamak erişkin anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yürütülmüştür. Hastanede yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve koroner yoğun bakım ünitesi ayrı birimler olarak hizmet vermekte olup, bu ünitelerde izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Yenidoğan ve koroner yoğun bakım dışındaki tüm yoğun bakım hastaları anesteziyoloji ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde takip edilmektedir.

Çalışmamız Ocak 2023 – Aralık 2025 tarihleri arasında VİP tanısı alan hastalardan alınan alt solunum yolu örneklerinden izole edilen gram-negatif bakterileri değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Çalışma için İzmir Ekonomi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar No: E-97429853-050.04-100909).

VİP Tanımı ve Örnek Seçimi

VİP tanısı, ATS ve IDSA tarafından ortak olarak yayımlanan 2016 hastane kaynaklı pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni klinik uygulama rehberine göre konuldu (1). Bu rehbere göre VİP, mekanik ventilasyonun başlamasından en az 48 saat sonra ortaya çıkan; yeni veya progresyon gösteren radyolojik infiltrasyon ile birlikte ateş, lökositoz/lökopeni veya pürülan trakeal sekresyon gibi enfeksiyon düşündüren klinik bulguların bulunduğu klinik tablo olarak tanımlandı. Bu tanı kriterlerini karşılayan hastalardan alınan alt solunum yolu örneklerinde (endotrakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj (BAL), mini-BAL) izole edilen gram-negatif bakteriler çalışmaya dahil edildi.

Gram-negatif etkenler çalışmanın birincil analiz grubunu oluşturmakla birlikte, genel mikrobiyal dağılımın gösterilebilmesi amacıyla gram-pozitif ve mantar üremeleri de betimsel analizlerde sunulmuştur.

Aynı VİP epizodu sırasında elde edilen tekrarlayan izolatlar duplikasyonu önlemek amacıyla dışlandı. Klinik olarak kolonizasyon kabul edilen üremeler ve kontaminasyon şüphesi bulunan örnekler mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilerek çalışma dışında bırakıldı.

Mikrobiyolojik İşlemler

Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri BD Phoenix M50 otomasyon sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi.

Antimikrobiyal duyarlılık test sonuçları, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) 2025 kriterlerine göre yorumlandı (8). Enterobacterales GSBL üretimi, otomasyon sistemi uyarıları doğrultusunda gerekli görülen durumlarda kombinasyon disk testi ile doğrulandı. Kolistin duyarlılığı disk difüzyon, tigesiklin duyarlılığı ise jel (gradient) difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Karbapenem direnci, meropenem, imipenem ve ertapeneme karşı duyarlılık kaybı temel alınarak tanımlandı. Test edilen antibiyotiklerin kapsamı geniş olduğundan, her antibiyotik için değerlendirilen izolat sayısının değişiklik gösterebileceği göz önünde bulundurulduu.

Veri Toplama

Her olguya ait demografik ve mikrobiyolojik veriler laboratuvar bilgi yönetim sistemi üzerinden anonimleştirilerek elde edildi.

İstatistiksel Analiz

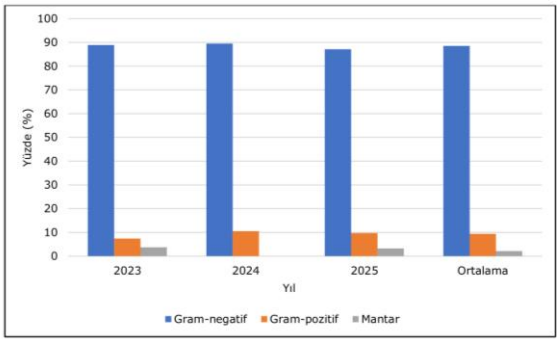
Gram-negatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranları tanımlayıcı istatistiklerle (n, %) sunuldu. Yıllar arasındaki direnç oranlarının değişimini değerlendirmek için Cochran–Armitage trend testi kullanıldı (6). İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. Analizler SPSS v26.0 (IBM Corp., ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi. İzolat sayısının beşin altında olduğu türlerde istatistiksel analiz yapılmamış, bulgular betimsel olarak sunulmuştur.

BULGULAR

Çalışma döneminde VİP tanısı alan ve solunum yolu örneklerinde (endotrakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj, mini-BAL) mikrobiyolojik üreme saptanan toplam 96 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %68,8'i erkek (n=66) ve %31,2'si kadın (n=30) olup, yaş ortalaması 74,2±12,6 yıl (en düşük:38, en yüksek:100) olarak bulunmuştur. İzolatların yıllara göre dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri incelenmiştir. Bulgular, etken spektrumundaki değişimleri, gram-negatif bakterilerdeki direnç yükünü ve kritik antibiyotiklere karşı gelişen direnç eğilimlerini ortaya koyacak şekilde aşağıda başlıklar hâlinde sunulmuştur.

Yıllara Göre İzolatların Dağılımı

VİP olgularından izole edilen mikroorganizmaların dağılımı çalışma süresi boyunca benzer bir seyir göstermiştir. Gram-negatif bakteriler tüm dönem boyunca belirgin baskın izolat grubu olup, üç yıllık süreçte toplam izolatların yaklaşık %90'ını oluşturmuştur. Gram-pozitif bakteriler ve mantar türleri ise her yıl düşük oranlarda saptanmış ve dağılımlarında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Üç yılın toplam verileri değerlendirildiğinde, gram-pozitif, gram-negatif ve mantar dağılımının yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$; Şekil-1).



Şekil-1. Yıllara göre izolatların dağılımı

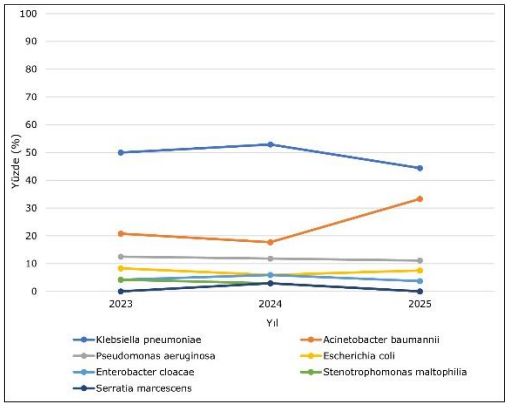
Yıllara Göre Gram-negatif İzolatların Dağılımı

Üç yıllık dönemde VİP olgularından izole edilen gram-negatif bakterilerin dağılımı incelendiğinde**,** *K. pneumoniae* tüm yıllarda en sık görülen etken olup toplam izolatların yaklaşık yarısını oluşturmuştur (Tablo-1, Şekil-2). *A. baumannii* ikinci sıklıkta izole edilen tür olup, yıllar içinde izolat sayısında ve oranında artış gözlenmiştir. *A. baumannii* oranı 2023 yılında %20,8 (5/24), 2024 yılında %17,7 (6/34) iken, 2025 yılında %33,3'e (9/27) yükselmiştir. Bu artış oransal olarak yaklaşık iki katlık bir artışa karşılık gelmekle birlikte, toplam olgu sayısının nispeten düşük olması nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır. *P. aeruginosa, Escherichia coli ve Enterobacter cloacae* daha düşük oranlarda seyretmiş ve yıllar içinde büyük ölçüde stabil bir dağılım göstermiştir.

Nadir izolatlar arasında yer alan *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Serratia marcescens* ise tüm dönem boyunca düşük sıklıkta tespit edilmiştir. Üç yıllık toplam veriler değerlendirildiğinde, gram-negatif türlerin yıllar arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Cochran–Armitage trend testi, p>0,05). Genel olarak bulgular, VİP olgularında gram-negatif bakterilerin baskın etken grubu olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Tablo-1. Yıllara göre gram-negatif izolatların dağılımı

Gram-negatif etken	2023		2024		2025		Toplam	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Klebsiella pneumoniae	50	12	52.9	18	44.4	12	49.4	42
Acinetobacter baumannii	20.8	5	17.7	6	33.3	9	23.5	20
Pseudomonas aeruginosa	12.5	3	11.8	4	11.1	3	11.8	10
Escherichia coli	8.3	2	5.9	2	7.5	2	7.1	6
Enterobacter cloacae	4.2	1	5.9	2	3.7	1	4.7	4
Stenotrophomonas maltophilia	4.2	1	2.9	1	0	0	2.3	2
Serratia marcescens	0	0	2.9	1	0	0	1.2	1
Toplam	**100**	**24**	**100**	**34**	**100**	**27**	**100**	**85**



Şekil-2. VİP olgularından izole edilen gram-negatif bakterilerin yıllara göre yüzde dağılımı (2023–2025)

Gram-negatif İzolatların Antibiyotik Direnç Profilleri

Klinik açıdan en kritik patojenler olan *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında, tedavi seçenekleri sınırlayıcı düzeyde direnç paternleri gözlenmiştir (Tablo-2). En düşük direnç oranı tigesiklinde olup *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* için sırasıyla %14,3 ve %20 olarak saptanmıştır. Kolistin, her iki tür için hâlâ etkili seçeneklerden biri olmakla birlikte, *K. pneumoniae*'de %31,6 gibi dikkat çekici bir direnç oranı görülmüştür; *A. baumannii*'de ise direnç daha düşüktür (%15). Aminoglikozidlerden amikasin direnci *K. pneumoniae* için %64,3, *A. baumannii* için %85 oranında saptanmıştır. Karbapenemlere karşı direnç ise oldukça yüksek düzeyde olup, *K.*

pneumoniae izolatlarında %82-92 aralığında, *A. baumannii* izolatlarında ise %95 düzeyinde bulunmuştur.

P. aeruginosa izolatlarında en düşük direnç oranı amikasine karşı olup direnç %10 olarak bulunmuştur. Bunu sırasıyla siprofloksasin (%12,5), levofloksasin (%12,5), seftazidim/avibaktam (%14,3), meropenem (%20), kolistin (%22,2), gentamisin (%25,0) ve piperasilin/tazobaktam (%33,3) izlemiştir. Daha yüksek direnç oranları seftazidim (%55,6) ve imipenem (%66,7) için saptanmıştır (Tablo-2).

E. coli, E. cloacae, S. maltophilia ve *S. marcescens* izolat sayılarının oldukça sınırlı olması nedeniyle bu gruptaki direnç oranları dikkatle değerlendirilmelidir. *E. coli* izolatlarında kolistin, tigesiklin, amikasin ve trimetoprim/sülfametoksazol için direnç saptanmamıştır. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör grubunda piperasilin/tazobaktam için direnç oranı %26,8 olarak belirlenmiş; seftazidim/avibaktam ve seftazidim için direnç sırasıyla %20 ve %30,8 düzeyinde bulunmuştur. Florokinolonlarda siprofloksasin direnci %42 gibi daha yüksek bir oranda seyretmiş; karbapenemlerden meropenem ve imipenem için direnç oranları ise her iki ajan için de %40 olarak kaydedilmiştir.

E. cloacae izolatlarında da benzer bir direnç paterni gözlenmiş olup kolistin, tigesiklin, amikasin ve trimetoprim/sülfametoksazol için direnç saptanmamıştır. Test edilen diğer ajanlar arasında en düşük direnç oranı piperasilin/tazobaktamda izlenmiş (%38,5), seftazidim ve seftazidim/avibaktam için direnç oranları ise %50 olarak belirlenmiştir. Karbapenemlerde direnç düzeyinin %66,7 gibi yüksek bir orana ulaştığı görülmüştür. *S. maltophilia* ve *S. marcescens* izolatları ise düşük sıklıkta saptanmıştır.

Tablo-2. VİP tanısı alan olgularda en sık görülen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	***K. pneumoniae*** **% (R/n)**	***A. baumannii*** **% (R/n)**	***P. aeruginosa*** **% (R/n)**	***E. coli*** **% (R/n)**	***E. cloacae*** **% (R/n)**
Tigesiklin	14,3 (5/35)	20 (4/20)	-	0 (0/4)	0 (0/3)
Kolistin	31,6 (12/38)	15 (3/20)	22,2 (2/9)	0 (0/4)	0 (0/3)
Seftazidim/ Avibaktam	50 (18/36)	-	14,3 (1/7)	20 (1/5)	50 (1/2)
Amikasin	64,3 (27/42)	85 (17/20)	10 (1/10)	0 (0/6)	50 (2/4)
Gentamisin	71,4 (30/42)	89,5 (17/19)	25 (1/4)	33,3 (2/6)	50 (2/4)
TMP-SMX	76,2 (32/42)	85 (17/20)	-	0 (0/5)	50 (2/4)
Sefoperazon/ Sulbaktam	81,8 (27/33)	66,7 (12/18)	22,2 (2/9)	25 (1/4)	50 (1/2)
Meropenem	82,9 (34/41)	95 (19/20)	20 (2/10)	40 (2/5)	66,7 (2/3)
Piperasilin/ Tazobaktam	84,2 (32/38)	95 (19/20)	33,3 (3/9)	50 (2/4)	50 (1/2)
İmipenem	85,4 (35/41)	95 (19/20)	66,7 (6/9)	40 (2/5)	66,7 (2/3)
Levofloksasin	86,5 (32/37)	93,8 (15/16)	12,5 (1/8)	25 (1/4)	100 (2/2)
Sefepim	89,3 (25/28)	94,4 (17/18)	33,3 (3/9)	40 (2/5)	100 (2/2)
Siprofloksasin	90,5 (38/42)	94,7 (18/19)	12,5 (1/8)	33,3 (2/6)	50 (1/2)
Seftazidim	92,7 (38/41)	100 (20/20)	55,6 (5/9)	60 (3/5)	50 (2/4)
Ertapenem	92,7 (38/41)	-	-	33,3 (2/6)	66,7 (2/3)
Ampisilin/ Sulbaktam	93,8 (15/16)	100 (2/2)	-	100 (4/4)	100 (2/2)
Ampisilin	-	-	-	75 (3/4)	-

Kısaltmalar: R: Dirençli izolat sayısı; n: Test edilen toplam izolat sayısı; TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol
Not-1. Belirli antibiyotikler için bazı türlerde intrinsik direnç veya klinik olarak anlamlı kırılma noktası bulunmaması nedeniyle sonuçlar raporlanmamıştır. Ayrıntılar için EUCAST Intrinsic Resistance Table (Version 2024/2025) referans alınmıştır (9).
Not-2. İzolat sayısı 5'in altında olan türlerde yüzde değerleri yalnızca tanımlayıcı amaçla verilmiştir.

Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları ve Trend Analizi

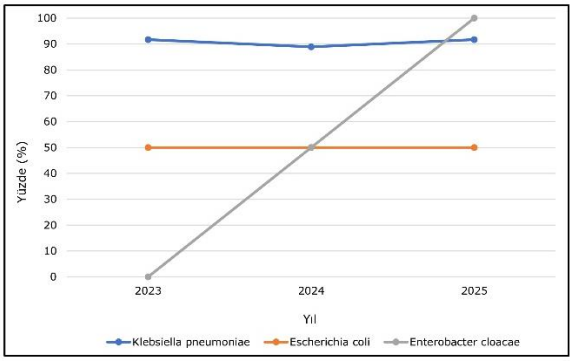
Çalışmada VİP olgularından izole edilen gram-negatif bakterilerin başlıca direnç mekanizmaları değerlendirilmiş ve özellikle GSBL üretimi ile karbapenem direnci yıllara göre karşılaştırılmıştır. GSBL pozitifliği yalnızca biyolojik olarak anlamlı olduğu türlerde analiz edilmiş; karbapenem direnci ise tüm gram-negatif izolatlar için ayrı olarak incelenmiştir. Üç yıllık dönemde hem GSBL hem de karbapenem direnç oranlarında türler arasında belirgin farklılıklar gözlenmiş, bazı türlerde ise yıllara bağlı dalgalanmalar tespit edilmiştir. Bu bölümde söz konusu direnç mekanizmalarının yıllara göre değişimini yansıtan bulgular sunulmaktadır.

ESBL Üretimi ve Yıllara Göre Trend Analizi

VİP olgularından izole edilen gram-negatif bakterilerde GSBL pozitifliği yalnızca biyolojik olarak anlamlı türlerde değerlendirilmiştir. *K. pneumoniae* izolatlarında GSBL oranları tüm yıllarda yüksek düzeyde seyretmiş; 2023, 2024 ve 2025 yıllarında sırasıyla %91,7 (11/12), %88,9 (16/18) ve %91,7 (11/12) olarak saptanmıştır. Üç yıllık toplamda GSBL pozitifliği %90,5 (38/42) düzeyindedir ve yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir (p>0,05). Bu eğilim Şekil-3'te gösterilmiştir.

E. coli izolatlarında GSBL pozitifliği her yıl 1/2 izolat şeklinde saptanmış olup yıllar arasında anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. *E. cloacae* izolatlarında GSBL pozitifliği 2023 yılında saptanmazken (0/1), 2024 yılında 1/2 izolat ve 2025 yılında 1/1 izolat olarak belirlenmiştir. Üç yıllık dönemde toplam GSBL pozitifliği 2/4 izolat olarak hesaplanmış; ancak örneklem sayısının çok düşük olması nedeniyle istatistiksel analiz ve yorumlar sınırlı tutulmuştur (Şekil-3).

Nadir türler arasında yer alan *S. marcescens* izolatında GSBL pozitifliği yalnızca 2024 yılında 1/1 izolat olarak saptanmıştır, tek bir olguya dayanması nedeniyle bu bulgunun genellenebilirliği bulunmamaktadır. Diğer türlerde GSBL değerlendirmesi yapılmamıştır (Şekil-3).



Şekil-3. VİP olgularından izole edilen gram-negatif bakterilerde GSBL pozitiflik oranlarının yıllara göre değişimi

Karbapenem Direnci ve Yıllara Göre Trend Analizi

VİP olgularından izole edilen gram-negatif bakterilerde karbapenem direnci değerlendirildiğinde, en yüksek direnç oranlarının *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında görüldüğü saptanmıştır (Şekil-4). *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci 2023 ve 2025 yıllarında %91,7 (11/12), 2024 yılında ise %100 (18/18) olarak belirlenmiş olup üç yıllık toplam direnç oranı %95,2 (40/42)'dir. Yıllar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

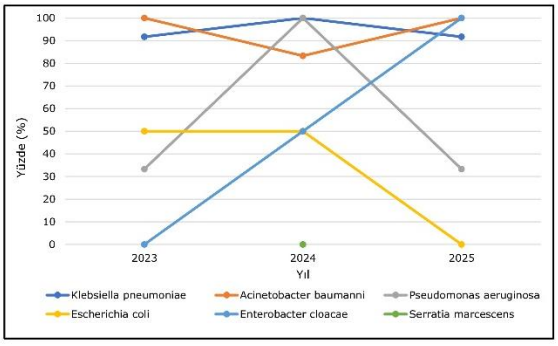
A. baumannii izolatlarında direnç oranı 2023 ve 2025 yıllarında %100 (5/5; 9/9), 2024 yılında ise %83,3 (5/6) olarak hesaplanmış ve toplam direnç oranı %95 (19/20) olarak kaydedilmiştir (Şekil-4). Yıllar arasındaki bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,18).

P. aeruginosa izolatlarında karbapenem direnci yıllar içinde daha belirgin dalgalanmalar göstermiştir (Şekil-4). 2023 ve 2025 yıllarında direnç oranı %33,3 (1/3) düzeyinde iken, 2024 yılında %100 (4/4) olarak saptanmıştır. Üç yıllık toplam direnç %60 (6/10) olup, örneklem büyüklüğünün düşük olması nedeniyle bu

değişimin istatistiksel anlamlılığı sınırlı bulunmuştur (p=0,07).

E. coli izolatlarında 2023 ve 2024 yıllarında her biri 1/2 izolat dirençli bulunurken, 2025 yılında direnç saptanmamıştır (0/2); üç yılın toplamında direnç 2/6 izolat olarak kaydedilmiştir. *E. cloacae* izolatlarında direnç 2023 yılında 0/1 izolat, 2024 yılında 1/2 izolat ve 2025 yılında 1/1 izolat olarak saptanmış; üç yıllık dönemde toplam direnç 2/4 izolat şeklinde belirlenmiştir. Ancak örneklem sayısının sınırlı olması nedeniyle bu bulgular dikkatle yorumlanmalıdır. Nadir türler arasında yer alan *S. marcescens* izolatında karbapenem direnci saptanmamıştır (0/1).

S. maltophilia'nın karbapenemlere intrinsik olarak dirençli olduğu bilinmektedir (10). Bu nedenle bu tür için karbapenem duyarlılık testi klinik olarak anlamlı kabul edilmediğinden analize ve grafiklere dahil edilmemiştir.



Şekil-4. VİP olgularından izole edilen gram-negatif bakterilerde karbapenem direnci oranlarının yıllara göre değişimi

TARTIŞMA

Literatürde VİP olgularında etken spektrumunun büyük oranda gram-negatif bakterilerden oluştuğu, gram-pozitif bakteriler ve mantarların ise daha düşük oranlarda bildirildiği gösterilmiştir. Slovakya'da dört yıllık bir dönemi kapsayan kohort çalışmasında VİP etkenlerinin %93,9'unun gram-negatif bakterilerden oluştuğu bildirilirken, Mısır'da yapılan geniş bir seride bu oran %87,1 olarak rapor edilmiştir (11,12). Çalışmamızda da benzer şekilde VİP olgularından izole edilen mikroorganizmaların %88,5'ini gram-negatif bakteriler, %8,3'ünü gram-pozitif bakteriler ve %3,1'ini mantar türleri oluşturmuştur. Bu bulgular, merkezimizdeki etken dağılımının hem çok merkezli Avrupa verileri hem de tek merkezli gözlemsel çalışmalarla uyumlu olduğunu göstermektedir. Gram-pozitif etken oranımızın bazı serilere kıyasla daha düşük seyretmesi ve mantar oranlarının literatürle benzer düzeyde olması; hasta popülasyonu, altta yatan hastalık yükü, yoğun bakım ünitesinin ekolojik özellikleri ve antibiyotik/antifungal kullanım politikaları ile ilişkili olabilir. Üç yıllık süreçte bu dağılımda anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir.

Çeşitli çalışmalarda VİP etkenleri arasında *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* en sık bildirilen gram-negatif patojenler arasında yer aldığı gösterilmiştir. Erişkin VİP olgularını değerlendiren güncel bir retrospektif çalışmada BAL kültürlerinde *K. pneumoniae* (%50,7) ve *P. aeruginosa*'nın (%27,6) en sık izole edilen etkenler olduğu bildirilmiş; geniş bir erişkin kohortta ise *K. pneumoniae* %41,4, *A. baumannii* %21,09 ve *P. aeruginosa* %11,71 oranlarında saptanmıştır (13,14). Ülkemizden pediatrik yoğun bakım hastalarını içeren bir çalışmada da *P. aeruginosa* (%32), *K. pneumoniae* (%24) ve *A. baumannii* (%22) en sık izole edilen patojenler olarak bildirilmiştir (15). Çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak VİP etkenleri arasında *K. pneumoniae* (%49,4), *A. baumannii* (%23,5) ve *P. aeruginosa* (%11,8) ilk üç sırada yer almıştır. Ancak merkezimizde *K. pneumoniae* oranının bazı çalışmalara kıyasla daha yüksek, *P. aeruginosa* oranının ise daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. Tür dağılımındaki bu farklılıkların; hasta popülasyonunun özellikleri, yoğun bakım ünitesinin yapısı, invaziv girişim sıklığı ve özellikle yerel antimikrobiyal kullanım politikalarına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu bulgular, VİP etken spektrumunun merkezden merkeze değişkenlik gösterebildiğini ve ampirik tedavi stratejilerinin kuruma özgü veriler doğrultusunda belirlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda dikkat çekici bulgulardan biri, üç yıllık izlem sürecinde *A. baumannii* izolatlarının oransal olarak belirgin artış göstermesi, buna karşılık *K. pneumoniae* sıklığında görece bir azalma izlenmesidir. *A. baumannii* oranının 2025 yılında önceki yıllara kıyasla yaklaşık iki katına çıkması, yoğun bakım ekolojisinde zamanla meydana gelen değişimleri düşündürmektedir. Bu durum; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındaki artış, çevresel persistansı yüksek olan *A. baumannii*'nin yoğun bakım ortamında selektif avantaj kazanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki küçük farklılıklar ile ilişkili olabilir. Buna karşılık *K. pneumoniae* oranlarındaki

azalma, rekabetçi mikrobiyal dinamikler ve ampirik tedavi tercihlerindeki değişimlerle ilişkili olabilir. Bu bulgular, yoğun bakım ünitelerinde etken dağılımının statik olmadığını bir kez daha ortaya koymaktadır.

Literatürde VİP etkeni gram-negatif bakterilerde, özellikle *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında üçüncü kuşak sefalosporinlere, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine ve kinolonlara karşı yüksek direnç oranları bildirilmektedir. *A. baumannii* için çoklu ilaca dirençli fenotipin yaygın olduğu; kolistinin ise birçok seride etkinliğini görece koruyan ajanlardan biri olarak öne çıktığı belirtilmektedir (13–15). Çalışmamızda da bu verilerle uyumlu olarak, *K. pneumoniae* izolatlarında üçüncü kuşak sefalosporinlere ve piperasilin-tazobaktama karşı belirgin direnç oranları saptanmış, aminoglikozidlere karşı direncin ise nispeten daha düşük seyrettiği görülmüştür. *A. baumannii* izolatlarında kinolonlar, sefalosporinler ve piperasilin-tazobaktam başta olmak üzere çoklu ilaca dirençli bir profil izlenmiş; kolistin en etkili ajanlardan biri olarak dikkat çekmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarında ise beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine ve florokinolonlara karşı değişken duyarlılık gözlenirken, aminoglikozidlerin özellikle amikasin için daha yüksek duyarlılık oranlarına sahip olduğu belirlenmiştir. Tür düzeyinde saptanan bu direnç paternleri, VİP tedavisinde yaygın olarak kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı direnç artışının hem ülkemizde hem de uluslararası serilerde devam ettiğini göstermektedir.

Çalışmalarda VİP etkeni gram-negatif bakterilerde GSBL üretiminin ve karbapenem direncinin giderek arttığı bildirilmektedir. Türkiye'den bildirilen güncel bir yoğun bakım kohortunda *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci %95,5 (63/66), *A. baumannii* izolatlarında ise %62,5 (10/16) olarak rapor edilmiş; aynı çalışmada gram-negatif etkenlerin %70,3'ünün çok ilaca dirençli (ÇİD) fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir (16). Küresel düzeyde yapılan bir meta-analizde ise VİP ilişkili *A. baumannii* enfeksiyonlarında ÇİD suşların oranı %79,9 olarak hesaplanmış ve bu bulgu dünya genelinde yoğun bakım ünitelerinde ciddi bir direnç yüküne işaret etmiştir (17). Ayrıca GSBL üreten *Klebsiella spp*. oranlarının Latin Amerika ülkelerinde %33,3 ile %60,4 arasında değiştiği bildirilerek, Enterobacterales kaynaklı hastane enfeksiyonlarında GSBL yükünün küresel ölçekte yüksek olduğu ortaya konmuştur (18). Çalışmamızda da bu literatür verileriyle uyumlu olarak, VİP etkeni gram-negatif bakterilerde hem GSBL üretimi hem de karbapenem direnci oldukça yüksek bulunmuştur. Özellikle *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında saptanan bu direnç profili, merkezimizdeki yoğun bakım ekolojisinde ÇİD patojenlerin baskınlığını düşündürmektedir. Bu bulgular, VİP yönetiminde ampirik tedavi seçimlerinin giderek zorlaştığını ve tedavi stratejilerinin kurumsal direnç profili dikkate alınarak belirlenmesi gerektiğini göstermektedir.

VİP olgularında nadir izole edilen patojenler arasında *S. maltophilia* ve *S. marcescens*'in yer aldığı bildirilmektedir (5,11). Çalışmamızda ender olarak izole edilen *S. maltophilia* ve *S. marcescens* için elde edilen bulgular, sınırlı örneklem sayısı nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. *S. maltophilia* izolatında trimetoprim/sülfametoksazol duyarlılığının korunmuş olması literatür ile uyumludur. Bu türün karbapenemlere intrinsik olarak dirençli olduğu bilinmekte olup, karbapenem duyarlılık testlerinin klinik açıdan anlamlı olmadığı bildirilmektedir. *S. marcescens* izolatında test edilen antibiyotiklere karşı direnç saptanmamış olmakla birlikte, tekil olguya dayanan bu bulgular genellenebilir değildir.

Karbapenem dirençli gram-negatif patojenlerin neden olduğu VİP tedavisinde ciddi güçlükler yaşandığı ve standart beta-laktam antibiyotiklerin etkinliğinin belirgin şekilde azaldığı bilinmektedir (19). Uluslararası rehberlerde bu tür enfeksiyonların tedavisinde ceftazidim–avibaktam, meropenem–vaborbaktam, imipenem–relebaktam, cefiderokol ve *A. baumannii* için sulbaktam–durlobaktam gibi yeni nesil ajanlar önerilmektedir (19). Ancak bu ajanların önemli bir kısmının birçok ülkede, ülkemiz de dahil olmak üzere, klinik kullanıma sınırlı erişilebilirliği bulunmaktadır. Çalışmamızda özellikle *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* izolatlarında saptanan yüksek GSBL üretimi ve karbapenem direnci, merkezimizde geniş spektrumlu beta-laktamların etkinliğinin ciddi ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Bu durum, klinik pratikte tedavi seçeneklerinin çoğunlukla kolistin, tigesiklin ve çeşitli kombinasyon rejimleriyle sınırlı kalmasına yol açmaktadır. Bu tedavi kısıtlılığı, hem suboptimal klinik yanıt riskini artırmakta hem de özellikle kolistin kullanımına bağlı toksisite gibi ek sorunları beraberinde getirmektedir.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında üç yıllık bir döneme ait verilerin sistematik olarak değerlendirilmesi, etkenlerin hem tür düzeyinde hem de direnç profillerine göre ayrıntılı analiz edilmesi sayılabilir. Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları da bulunmaktadır. Tek merkezli bir tasarım olması sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Moleküler düzeyde direnç mekanizmalarının (örn. OXA-48, NDM, KPC, OXA-type karbapenemazlar) doğrulanmamış olması, karbapenem direncinin altında yatan genetik ve enzimatik süreçlerin ayrıntılı olarak ortaya konmasını sınırlamıştır. Ayrıca klinik sonuçların (mortalite, mekanik ventilasyon süresi, yatış süresi gibi) direnç profilleriyle ilişkilendirilerek analiz edilmemiş olması, direnç yükünün hasta sonuçları üzerindeki gerçek etkisini değerlendirmeyi sınırlamaktadır. Bununla birlikte elde edilen veriler, merkezimizde VİP etkenlerinin direnç paternlerinin ciddi bir klinik sorun olduğunu ve antimikrobiyal yönetim stratejilerinin güçlendirilmesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Çalışmamız, yoğun bakım ünitemizde ventilatör ilişkili pnömoni etkenlerinin büyük ölçüde gram-negatif patojenlerden oluştuğunu ve bu izolatlarda GSBL üretimi ile karbapenem direncinin yüksek oranlarda seyrettiğini göstermektedir. Bu direnç profili, ampirik tedavi seçimlerinin dikkatle yapılmasını gerektirmekte ve yeni nesil antimikrobiyal ajanlara erişimin önemini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, antimikrobiyal yönetim programlarının güçlendirilmesi kritik öneme sahiptir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesi sürecindeki katkıları nedeniyle mikrobiyoloji laboratuvarından Uzm. Dr. Ertuğrul Çağlayan ve ekibine teşekkür ederiz. Analizlerin düzenli ve güvenilir biçimde yürütülmesine sağladıkları destek çalışma sürecine önemli katkı sağlamıştır.

Kaynaklar

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, **et al.** Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61–111.
2. Uptodate.com. Waltham (MA): Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults. [updated 19 June 2024; cited 10 December 2025]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults
3. Alnimr A. Antimicrobial Resistance in Ventilator-Associated Pneumonia: Predictive Microbiology and Evidence-Based Therapy. *Infect Dis Ther.* 2023;12(6):1527–1552.
4. Howroyd F, Young E, Russell CD, Dickson RP, Conway Morris A. Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges. *Nat Commun.* 2024;15:5613.
5. Thakur HK, Singh N, Singh P, Kumar A, Gupta R, Yadav A, **et al.** Comprehensive Analysis of Etiological Agents and Drug Resistance Patterns in Ventilator-Associated Pneumonia. *Microorganisms.* 2025;16(7):152.
6. Asghar MU, Dilshad S, Anwar MA, Ashraf M, Tariq A, Mahmood MS, **et al.** Seasonal and hospital settings variations in antimicrobial resistance among clinical isolates from cardiac patients: insights from a 7-year study. *BMC Infect Dis.* 2025;25:71.
7. Tripathi RK, Kenaa B, O'Hara LM, Richert ME, Claeys KC, Leekha S. Improving Antibiotic Use for Ventilator-Associated Pneumonia Through Diagnostic Stewardship: A Proof-of-Concept Mixed Methods Study. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(9):ofae500.
8. Eucast.org. Basel: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0, 2025. [updated 01 January 2025; cited 10 December 2025]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf
9. Eucast.org. Basel: Expert rules – Intrinsic resistance and exceptional phenotypes tables. [updated 01 January 2025; cited 10 December 2025]. Available from: https://www.eucast.org/bacteria/important-additional-information/expert-rules/

10. Eucast.org. Basel: Guidance Document on Stenotrophomonas maltophilia. Version 2, November 2024. [updated 01 November 2024; cited 10 December 2025]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/guidance_documents/Stenotrophomonas_maltophilia_guidance_document_v2_20241114.pdf
11. Hlinkova S, Moraucikova E, Strzelecka A, Mrazova M, Littva V. Ventilator-associated pneumonia in intensive care units: a comparison of pre-pandemic and COVID-19 periods. *J Clin Med*. 2025;14(3):1000.
12. Serry F, Abdullatif HK, El-Ganiny AM, Yehia FAA. Prevalence and antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from ventilator associated pneumonia (VAP) patients. *Zagazig J Pharm Sci*. 2017;26(1):39–47.
13. Gouda AM, Sileem AE, Elnahas HM, Tawfik AE, Eid RA, Shati AA, *et al.* Exploring ventilator-associated pneumonia: microbial clues and biomarker insights from a retrospective study. *Medicina*. 2024;60(8):1346.
14. Singh SN, Mohan G, Sharma S. Clinical and microbiological profile of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit of tertiary care hospital. *Int J Curr Pharm Rev Res*. 2024;16(7):1–11.
15. Ergül AB, Cetin S, Ay Altintop Y, Elmas Bozdemir S, Ozcan A, Altug U, *et al.* Evaluation of microorganisms causing ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit. *Eurasian J Med*. 2017;49(2):87–91.
16. Tatlı Kış T, Yıldırım S, Boz C, Türkmen C, Öcal M. Factors affecting poor outcomes in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit.*J Basic Clin Health Sci.* 2025;9:628–634.
17. Lim SMS, Abidin SZ, Liew SM, Roberts JA, Sime FB, Nation RL, et al. The global prevalence of multidrug-resistance among *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019;79(6):540–552.
18. Yasmeen N, Naz F, Iqbal S, Shehzadi M, Tariq A, Waseem M, et al. Occurrence of extended-spectrum β-lactamase harboring *Klebsiella pneumoniae* in various sources: a One Health perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1103319.
19. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of ESBL-E, CRE, and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):e169–e183.