

<sup>1</sup> Esen ÖZMEN

<sup>2</sup> Mehmet Faruk GEYİK

<sup>3</sup> Mehmet ULUĞ

<sup>4</sup> Mustafa Kemal ÇELEN

<sup>4</sup> Salih HOŞOĞLU

<sup>4</sup> Celal AYAZ

<sup>1</sup> Zekai Tahir Burak Kadın  
Sağlığı Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Çayyolu Semt  
Polikliniği Ümitköy, 06810  
Ankara.

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
81100 Düzce.

<sup>3</sup> Özel BSK Anadolu  
Hastanesi, Enfeksiyon  
Hastalıkları Kliniği, 43100  
Kütahya.

<sup>4</sup> Dicle Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
21280 Diyarbakır.

Submitted/Başvuru tarihi:  
03 03 2010

Accepted/Kabul tarihi:  
15 07 2010

Registration/Kayıt no:  
10 03 104

**Corresponding Address**  
**/Yazışma Adresi:**

Dr. Mehmet ULUĞ  
Özel BSK Anadolu Hastanesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
Kütahya.

e-posta:  
mehmetulug21@yahoo.com

\*Bu çalışma, The First  
International Congress of  
Central Asia Infectious  
Diseases, 30 Ekim–2 Kasım,  
2006 Bışkek, Kırgızistan'da  
poster olarak sunulmuştur.

© 2010 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdersisi@duzce.edu.tr

**Yatan Hastalardan İzole Edilen Gram Negatif  
Bakteriler ve Antibiyotik Dirençlerinin  
Değerlendirilmesi**

**The Evaluation of Gram Negative Bacilli Isolated  
From Inpatients and Its Antibiotic Resistance**

**ÖZET**

**Amaç:** Gram negatif bakteri (GNB)'lerde antibiyotik direnci tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu çalışmada, yatan hastalardan izole edilen GNB'lerin bazı antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirleyerek, ampirik antibiyotik tedavisi için yol gösterici sonuçlar elde etmek amaçlandı.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Mayıs 2003 ile Nisan 2005 tarihleri arasında, yatan hastalarda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 898 GNB incelendi. Antibiyotik direncini saptamak için mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** En sık izole edilen GNB'ler sırasıyla Escherichia coli (n=282), Enterobacter spp. (n=215), P. aeruginosa (n=101), Klebsiella spp. (n=95), S. maltophilia (n=69) ve Acinetobacter spp. (n=52) idi. Genel antibiyotik direnç oranları seftriakson için %73, sefotaksim için %68, seftazidim için %63, trimetoprim-sulfametaksazol için %60, siprofloksasin için %51, amikasin için %20, imipenem için %3 ve meropenem için %2 olarak tespit edildi. Bu çalışmada, izole edilen GNB'lerin üçüncü kuşak sefalosporinlere, trimetoprim-sulfametaksazole ve siprofloksasine karşı direnç oranları çalışılan diğer antibiyotiklere göre daha yüksek bulundu.

**Sonuç:** Uygun ampirik antibiyotik tedavisi için her hastanenin kendi direnç oranlarını düzenli aralıklarla izlemesi gerekmektedir. Yapılacak sürveyans çalışmaları ampirik tedavi yaklaşımı için yol gösterici olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Gram negatif bakteri, antibiyotik, yatan hasta

**SUMMARY**

**Aim:** Resistance to gram negative bacilli is increasing all over the world. In this study, the resistance of gram negative bacilli, which were isolated from inpatients, was evaluated for selected antibiotics. The aim of this study was to acquire the significant results for empiric therapy.

**Material and Method:** Eight hundred ninety eight strains which were isolated from inpatients were investigated between May 2003 and April 2005 from clinical specimens at Dicle University Hospital, Diyarbakır. The microdilution test was used to determine for antibiotics resistance.

**Findings:** Escherichia coli (n=282), Enterobacter spp. (n=215), Pseudomonas aeruginosa (n=101), Klebsiella spp. (n=95), Stenotrophomonas maltophilia (n=69) and Acinetobacter spp. (n=52) were the most frequent isolates. The resistance ratio among whole isolates against ceftriaxone was 73%, cefotaxime 68%, ceftazidime 63%, trimetoprim/sulfamethoxazole 60%, ciprofloksasin 51%, amikasin 20%, imipenem 3% and meropenem 2%. The resistance to the third generation cephalosporins, trimetoprim/sulfamethoxazole and ciprofloksacin was found higher than other antibiotics in this study.

**Results:** In conclusion, antimicrobial resistance must be monitored for each hospital for a reasonable empirical antibiotic therapy. Surveillance studies might be useful for empirical treatment approach.

**Key words:** Gram negative bacilli, antibiotic, inpatient

**GİRİŞ:**

Gram negatif bakteriler (GNB'ler) hastane ve toplum kökenli infeksiyonlarda sık izole edilen mikroorganizmalardır. Bu bakterilerin kaynağı, hastanın kendisi veya çevresindeki canlı ve cansız yapılarıdır (1). Bu nedenle hangi mikroorganizma veya mikroorganizmaların sorun olduğunun saptanması, bu etkenlerle mücadelede önemlidir. Escherichia coli, Klebsiella spp.,

Enterobacter spp. ve Proteus spp. gibi GNB'ler hem toplum kaynaklı hemde nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilirken Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii ve Stenotrophomonas maltophilia gibi non-fermantatif GNB'ler ise genellikle nozokomiyal infeksiyonlardan izole edilirler (2).

Modern tıbbın ilerlemesi, yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi, antibakteriyel profilaksi uygulamaları, tedavi kılavuzları ile hızla tedavinin başlanması ve hastane infeksiyon kontrol önlemleri GNB'lerle olan mücadelede başarılı olunmasını sağlayamamıştır. Aksine GNB'lerin çeşitli mekanizmalarla direnç geliştirerek yanıt vermesi aslında bu mücadelenin yeni başladığını göstermektedir (3). GNB'lerde görülen çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavide kullanılacak antibiyotik sayısı giderek azalmakta, tedavi sırasında direnç gelişimi kimi zaman problem yaratmakta ve neredeyse tedavisi imkânsız infeksiyonlar gelişebilmektedir (4). Beta-laktam antibiyotiklerin çoğu, aminoglikozitler, kinolonlar, tetrasiklinler, kloramfenikol, sülfonamidler ve trimetoprim-sülfametaksazol (TS) GNB infeksiyonlarında kullanılan başlıca antibiyotiklerdir. Bununla birlikte, özellikle üçüncü kuşak sefalosporinlerin profilaktik ve ampirik tedavide çok kullanılması bu grup antibiyotiğe direnç oranlarını artırmaktadır (5).

Antibiyotik duyarlılık sonuçları, bölgesel olarak değiştiği gibi hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin değişik birimleri arasında dahi farklılıklar gösterebilmektedir (6). Bu dinamik sürecin sonucu olarak özellikle nozokomiyal infeksiyon etkeni olan GNB'lerde antibiyotiklere karşı direnç oranlarının düzenli olarak takibi ve sonuçlarının bilinmesi ampirik tedavide yol gösterici olacaktır.

Bakterilerdeki artan antimikrobiyal direnç bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini sürdürmektedir. Buna bağlı olarak mortalite ve morbiditedeki artışın yanı sıra tedavi maliyetindeki artış da gün geçtikçe daha büyük boyutlara ulaşmaktadır (7). Bu çalışmada, hastanemizde yatan hastalarda çeşitli klinik örneklerden izole edilen, nozokomiyal infeksiyon etkeni GNB'lerin bazı antibiyotiklere karşı direnç oranlarının belirlenmesi ve hastalarda uygun antibiyotik seçiminde yol gösterici verilerin ortaya konması amaçlanmıştır.

#### **MATERYAL VE METOD:**

Bu çalışmada, Mayıs 2003 ile Nisan 2005 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniği içinde yer alan mikrobiyoloji laboratuvarına, yatan hastalardan gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen

GNB'ler ve bunların çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi.

İnfeksiyon etkeni olarak sıklıkla karşılaşılan ve tedavi seçiminde sorun yaşanabilen GNB grupları çalışmaya alındı. Sık infeksiyon etkeni olarak görülmeyen ve çalışmamızda da az sıklıkta izole edilen GNB'ler 'Diğerleri' başlığı altında incelendi. Bu bağlamda çalışmaya 898 GNB alındı.

Kliniklerden gelen kültür örnekleri kanlı ve EMB (Eozin Metilen Blue) besiyerlerine ekildi. Bakteriyemi düşünülen hastalardan kan kültür şişesine erişkinler için 8–10 ml, pediatrik hastalar için 4–5 ml kan alındı. Bu şişeler BACTEC 9240 (Becton-Dickinson, Maryland, USA) otomatize sistemine yerleştirildi. Pozitif sinyal veren şişeler de cihazdan alındıktan sonra kanlı ve EMB besiyerlerine ekildi. Tüm besiyerleri etüvde 350C'de 18–24 saat bekletildikten sonra değerlendirildi. Koloni morfolojisi ve üreme özellikleri incelendi. Gram boyaması yapıldı. Gram negatif olan bakterilere oksidaz testi uygulandı ve bunlardan nefelometre cihazında 0.5 McFarland bulanıklık olacak şekilde bakteri süspansiyonu hazırlandı. Her bakteri için 3 kez standart mavi öze ile alınan bakteri süspansiyonu GNB'ler için uygun olan sıvı broth besi yerine ekildi. Sıvı broth besiyerleri 350C de etüvde 1–2 saat bekletildi. Daha sonra her bir sıvı broth otomatik dağıtım sistemiyle Gram negatif panellerdeki kuyucuklara eşit olarak dağıtıldı. Bu Gram negatif paneller etüvde 350 C de 16–18 saat bekletildi. Bu sürede GNB'ler kuyucuklarda bulunan kimyasallarla ve çeşitli antibiyotiklerle etkileşime girerek renk değişikliğine ve kuyucukların dibinde çökelti oluşmasına göre Sceptor (Becton-Dickinson, Maryland, USA) otomatize sisteminde değerlendirildi. Buna göre GNB'ler identifiye edilip antibiyogram sonuçları elde edildi. Her bir GNB'nin ampisilin-sulbaktama, amikasine, gentamisine, seftriaksona, sefotaksime, seftazidime, tikarsilin-klavulanik asite, aztreonama, siprofloksasine, kloramfenikole, tetrasikline, imipeneme, meropeneme, TS'ye, sefepime ve sefaperazona, duyarlı ya da dirençli oluşu kaydedildi. Orta derecede duyarlı olanlar dirençli olarak kabul edildi. S. maltophilia suşları doğal dirençli olduğundan bu bakteride meropenem veya imipenem çalışılmadı. Aynı hastadan birden çok kültürde aynı isimli ve aynı antibiyogram paneline sahip olan GNB'ler izole edilmiş ise sadece bir tanesi çalışmaya alınıp diğerleri çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada, Mayıs 2003-Nisan 2004 tarihleri arası "1.yıl", Mayıs 2004-Nisan 2005 tarihleri arası "2.yıl" olarak tanımlandı. 1.yıl ya da 2.yılda incelenen GNB'lerden sayısal toplamı 20'den az olanlar

değerlendirmeye alınmadı. 1.yıl ile 2.yıl arasındaki direnç oranlarının karşılaştırmasında istatistiksel olarak  $\chi^2$  (Fisher's Exact) testi kullanıldı ve p değeri  $<0,05$  ise anlamlı olarak kabul edildi.

#### BULGULAR:

Çalışmaya, bu dönemler içinde yatan hastalardan gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 898 GNB alındı. Bunların 282'si (%31) *E. coli*, 215'i (%24) *Enterobacter spp.*, 101'i (%11) *P. aeruginosa*, 95'i (%11) *Klebsiella spp.*, 69'u (%8) *S. maltophilia*, 52'si (%6) *Acinetobacter spp.*, 33'ü (%4) *Proteus spp.* ve 51'i (%6) diğer GNB'ler idi. 1. ve 2.yıldaki GNB'lerin dağılımları Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterildi. GNB'lerin izole edildiği kliniklere göre dağılımı ise Tablo 2'de gösterildi.

GNB'lerin izole edildiği klinik örnekler sırasıyla en çok idrar, kan ve yara akıntısı idi (Tablo 3). İdrardan en sık izole edilen GNB'ler sırasıyla *E. coli* (n=139), *Enterobacter spp.* (n=62) ve *Klebsiella spp.* (n=31) idi. Kandan en sık izole edilen GNB'ler *E. coli* (n=84), *Enterobacter spp.* (n=71) ve *Klebsiella spp.* (n=42) iken yara akıntısından en sık izole edilen GNB'ler *Enterobacter spp.* (n=48), *P. aeruginosa* (n=43) ve *E. coli* (n=31) idi.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nden 88 GNB izole edilmiş olup ilk sırada *P. aeruginosa* (n=23), ve daha sonra *Enterobacter spp.* (n=19), *E. coli* (n=17), *S. maltophilia* (n=9) ve *Acinetobacter spp.* (n=8) gelmekteydi.

En sık izole edilen GNB'ler ve tüm GNB'lerin 1.yıl ile 2.yıl direnç oranlarının (Şekil 2)

karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). İzole edilen *E. coli* suşlarında 1. ve 2.yıl imipenem direnci saptanmazken; seftazidim direnci 1.yıl %58, 2.yıl %55; siprofloksasin direnci 1.yıl %59, 2.yıl %62; amikasin direnci ise 1.yıl %18, 2.yıl %16 bulundu. *Enterobacter spp.* suşlarında 1.yıl imipenem direnci saptanmazken, 2.yıl %2; seftazidim direnci 1.yıl %71, 2.yıl %68; siprofloksasin direnci 1.yıl %52, 2.yıl %48; amikasin direnci ise 1.yıl %21, 2.yıl %19 olarak tespit edildi. *P. aeruginosa* suşlarında 1.yıl imipenem direnci saptanmazken, 2.yıl %6; seftazidim direnci 1.yıl %60, 2.yıl %72; siprofloksasin direnci 1.yıl %38, 2.yıl %41; amikasin direnci ise 1.yıl %13, 2.yıl %13 olarak saptandı. *Klebsiella spp.* suşlarında 1.yıl imipenem direnci saptanmazken, 2.yıl %2; seftazidim direnci 1.yıl %59, 2.yıl %61; siprofloksasin direnci 1.yıl %54, 2.yıl %46; amikasin direnci ise 1.yıl %29, 2.yıl %22 bulundu. *S. maltophilia* suşlarında seftazidim direnci 1.yıl %60, 2.yıl %71; siprofloksasin direnci 1.yıl %39, 2.yıl %26; amikasin direnci ise 1.yıl %10, 2.yıl %21; TS direnci 1.yıl %61, 2.yıl %39 olarak saptandı. *Acinetobacter spp.* suşlarında ise 1.yıl imipenem direnci saptanmazken, 2.yıl %5; seftazidim direnci 1.yıl %33, 2.yıl %90; siprofloksasin direnci 1.yıl %43, 2.yıl %79; amikasin direnci 1.yıl %8, 2.yıl %53 olarak tespit edildi. GNB'lerde iki yıllık direnç irdelendiğinde imipenem direnci %2, seftazidim direnci %63, siprofloksasin direnci %51 ve amikasin direnci %20 olarak saptandı.

Bakteri Adı	1.yıl n (%)	2.yıl n (%)
<i>E. coli</i>	141 (32)	141 (31)
<i>Enterobacter spp.</i>	130 (30)	85 (19)
<i>P. aeruginosa</i>	46 (11)	55 (12)
<i>Klebsiella spp.</i>	49 (11)	46 (10)
<i>S. maltophilia</i>	31 (7)	38 (8)
<i>Acinetobacter spp.</i>	14 (3)	38 (8)
<i>Proteus spp.</i>	13 (3)	20 (4)
Diğerleri*	16 (4)	35 (8)
TOPLAM	440 (100)	458 (100)

[\* *Ewingella americana* (n=3) ve *Hafnia alvei* (n=3), *Pasteurella spp.* (n=4), *Citrobacter freundii* (n=9), *Yersinia spp.* (n=9), *Edwardsiella spp.* (n=11), *Serratia spp.* (n=12)]

Tablo 1: GNB'lerin yıllara göre dağılımı

Klinik	n	%
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	152	16,9
İnfeksiyon Hastalıkları	137	15,2
İç Hastalıkları	134	14,9
Reanimasyon ve Genel Yoğun Bakım	88	9,8
Ortopedi ve Travmatoloji	63	7
Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi	48	5,4
Çocuk Cerrahisi	40	4,4
Göğüs Kalp Damar Cerrahisi	39	4,3
Nöroloji	38	4,2
Yanık Ünitesi	32	3,6
Üroloji	32	3,6
Genel Cerrahi	31	3,5
Nöroşirürji	28	3,2
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	17	1,9
Diğerleri*	19	2,1
TOPLAM	898	100

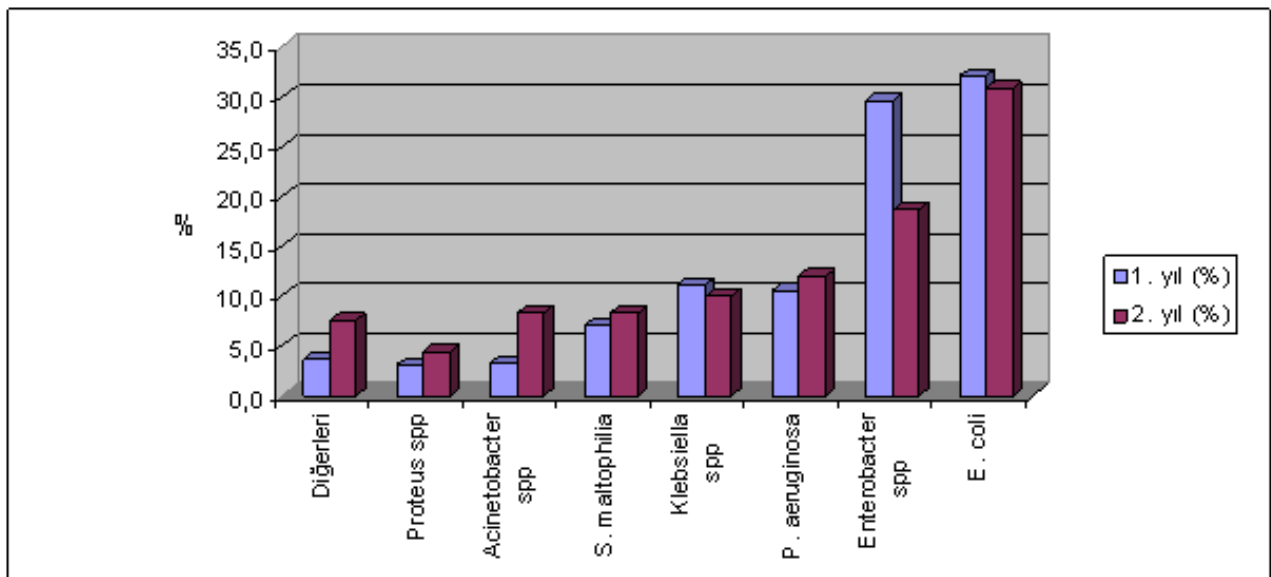
[\*Diğerleri: Kardiyoloji (n=3), Dermatoloji (n=4), Kadın Hastalıkları ve Doğum (n=4), Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz (n=8)]

Tablo 2: GNB'lerin kliniklere göre dağılımı

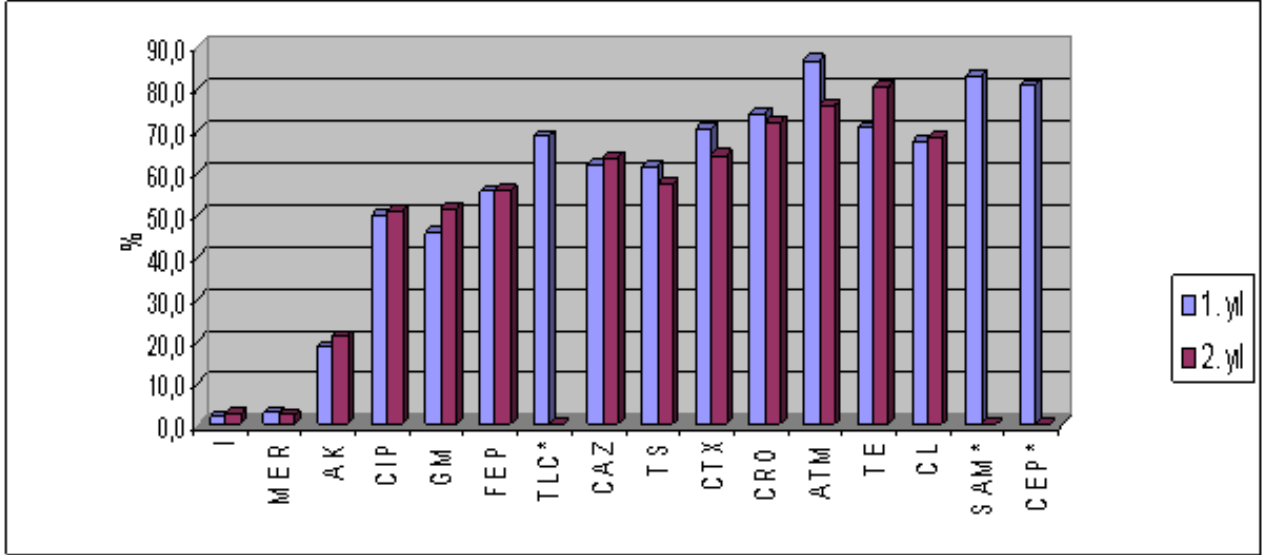
Materyal cinsi	n	%
İdrar	281	31
Kan	273	30
Yara akıntısı	188	21
Derin trakeal aspirat	34	4
Katater	27	3
Plevra mayii	27	3
Beyin omunluk sıvısı	26	3
Periton mayii	22	2
Diren	13	1
Diğerleri*	7	1
Toplam	898	100

[\* Semen (n=1), eklem sıvısı (n=1), kemik iliği (n=1), nefrostomi sıvısı (n=4)]

Tablo 3: GNB'lerin izole edildiği klinik materyallerin dağılımı



Şekil 1: GNB'lerin yıllara göre dağılımı.



(SAM: ampisillin-sulbaktam, AK: amikasin, GM: gentamisin, CRO: seftriakson, CTX: sefotaksim, CAZ: seftazidim, TLC: tikarsillin-klavulanik asit, ATM: aztreonam, CIP: siprofloksasin, CL: kloramfenikol, TE: tetrasiklin, I: imipenem, MER: meropenem, TS: trimetoprim-sulfametaksazol, FEP: sefepim, CEP: sefaperazon, \*TLC, SAM ve CEP 2.yılda çalışılmamıştır.)

Şekil 2: Yıllara göre GNB'lerde direnç oranları.

#### TARTIŞMA:

GNB'lerde etken dağılım oranları ve antibiyotik direnci yıllar içerisinde değişiklikler göstermektedir (6). Bu nedenle her merkezin kendi infeksiyon etkenlerinin dağılımını ve antimikrobiyal ajanlara direnç durumlarını gösteren düzenli ve sürekli sürveyans çalışmalarına ihtiyacı vardır. Bu çalışmada, GNB'lerin en sık Çocuk Sağlığı ve İç Hastalıkları kliniklerinden izole edilmesi bu bölümlere yatan hasta sayısının fazla olmasına; GNB'lerin en sık idrar ve kandan izole edilmesi ise idrar ve kan kültürü alma alışkanlığının yaygın olmasına bağlandı.

GNB'lerde antibiyotiklere direnç hem toplum hemde nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde sorun oluşturmaktadır (8). Toplum kaynaklı GNB'lerin antibiyotik direnç oranları nozokomiyal GNB'lerin direnç oranlarından daha düşük olmaktadır. Direnç oranlarının nozokomiyal GNB'lerde daha yüksek olması hastanelerde yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımıyla ilişkilidir. GNB'lerin hastane içindeki oranları ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye, şehirden şehire hatta aynı hastanenin birimleri arasında dahi farklılıklar göstermektedir (6). Kuzucu ve ark.'nın (9) çalışmasında yatan hastalarda sırasıyla E. coli,

Acinetobacter spp., Klebsiella spp. ve P. aeruginosa en sık izole edilen GNB'ler iken Şener ve ark.'nın (10) yaptıkları çalışmada da E. coli, Klebsiella spp. ve P. aeruginosa ilk üç sırada yer almıştır. Sunulan çalışmada ise E. coli, P. aeruginosa ve Enterobacter spp. ilk üç sırada yer almıştır. Bu farklılık her hastanenin etken dağılımının değişebileceği fikrini desteklemektedir.

E. coli, nozokomiyal ve toplum kökenli infeksiyonlarda en sık izole edilen bakterilerden biridir (11). Gönüllü ve ark.'nın (12) hem toplum hem de hastane kökenli E. coli suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirildiği çalışmasında amoksisilin-klavulanik aside (AMC) %13, sefotaksime %16, siprofloksasine %37, TS'ye %44 oranında direnç saptanırken, impeneme direnç tespit edilmemiştir. Toplum kökenli E. coli suşlarında yapılan çalışmalarda da karbapenemlere direnç bulunmazken, üçüncü kuşak sefalosporine %8'den az, aminoglikozidlere %5'in altında, siprofloksasine %7 ve kotrimaksazole %25'in üstünde direnç saptanmıştır (13,14). Bununla birlikte, Yıldırım ve ark.'nın (15) çalışmasında toplum kökenli üropatojen E.coli suşlarında siprofloksasine %11, sefaklor %27,

AMC'ye %42 ve TS'ye %49 oranında direnç saptanmıştır. Diğer taraftan, Erdem ve ark.'nın (16) çalışmasında nozokomiyal *E. coli* suşlarında imipeneme %5, siprofloksasine %16 ve amikasine %19, sefotaksime %24 direnç bulunurken, Şahin ve ark.'nın (17) çalışmasında amikasin ve imipeneme %3, seftriaksona %10, siprofloksasine %17 ve TS'ye %43 oranında direnç saptanmıştır. Nozokomiyal suşlarla çok merkezli olarak yapılan MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) çalışması 2000–2003 sonuçlarında ise *E. coli* suşlarında karbapenemlere direnç tespit edilemezken sefotaksime %26, aminoglikozidlere %28 ve siprofloksasine %42 oranında direnç bulunmuştur (18). Bu çalışmada da MYSTIC sonuçlarında olduğu gibi karbapenem direnci saptanmazken, üçüncü kuşak sefalosporin, siprofloksasin ve aminoglikozide yüksek direnç oranları bulunmuştur.

*Enterobacter spp.*'ler genellikle toplum ve hastane kökenli infeksiyonlara sebep olmaktadır (19). Kaygusuz ve ark.'nın (13) toplum kökenli suşlarla yaptıkları çalışmada amikasin ve siprofloksasine %3, seftazidime %5, imipeneme %10 ve kotrimoksazole %18 direnç bulunmuştur. MYSTIC sonuçlarına göre *Enterobacter spp.*'lerde imipeneme %3, seftazidime %5, siprofloksasine %13 ve aminoglikozidlere %27 oranında direnç tespit edilmiştir (18). Bu çalışmada ise özellikle üçüncü kuşak sefalosporin ve siprofloksasine direnç oranları toplum ve diğer hastane kaynaklı *Enterobacter spp.*'lere göre daha yüksek bulunurken; aminoglikozid direnci toplum kökenli suşlardan yüksek, diğer nozokomiyal suşlardan ise daha düşük saptanmıştır. Kaygusuz ve ark.'nın (13) çalışmasındaki imipenem direncinin sunulan çalışmadaki suşların antibiyotik direncinden yüksek çıkması her merkezin verilerinin kendi içinde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

*P. aeruginosa*, özellikle YBÜ'lerinde olmak üzere, büyük oranda nozokomiyal infeksiyonlara neden olmakta ve bu tip infeksiyonlarda etken bakteriler arasında ilk sıralarda yer almaktadır (11). Dündar ve ark.'nın (20) çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direncinin irdelendiği çalışmada amikasine %20, imipeneme %22, seftazidim ve siprofloksasine %34 oranında direnç saptanırken, Güven ve ark.'nın (21) çalışmasında amikasin ve imipeneme %34, seftazidime %35, siprofloksasine %39 oranında direnç tespit edilmiştir. Bununla birlikte, Cevahir ve ark.'nın (22) çalışmasında toplum kaynaklı *P. aeruginosa* suşlarında direnç oranları meropeneme %33, siprofloksasine %37, amikasine %47 ve seftazidime %53 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan,

Aktaş ve ark.'nın (23) hastane kökenli *P. aeruginosa* suşlarının incelendiği çalışmasında seftazidime %23, amikasine %27, imipeneme %34 ve siprofloksasine %39 oranında direnç görülmüştür. MYSTIC sonuçlarında ise *P. aeruginosa* suşlarında direnç oranları meropeneme %45, seftazidime %48, siprofloksasine %54 ve aminoglikozidlere %56 olarak bulunmuştur (18). Sunulan çalışmada ise aminoglikozid ve karbapenem direnci hem toplum hem de diğer nozokomiyal *P. aeruginosa* suşlarına göre daha düşük saptanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporin direnç oranları ise hem toplum hem de diğer nozokomiyal suşlara göre daha yüksek tespit edilmiştir. Karbapenem direncinin diğer çalışmalardan belirgin derecede düşük çıkması da dikkat çekicidir.

*Klebsiella spp.*'ler çoğunlukla fırsatçı infeksiyonlara yol açan GNB'lerdir (11). Kaymaz ve ark.'nın (25) toplum ve hastane kökenli *Klebsiella spp.* suşlarının değerlendirildiği çalışmasında amikasine %6, siprofloksasine %24, seftriaksona %41, TS'ye %59 ve AMC'ye %88 oranında direnç görülürken imipeneme direnç saptanmamıştır. Bununla birlikte, Demirci ve ark.'nın (25) çalışmasında toplum kaynaklı *Klebsiella spp.*'lerde amikasine %6, seftriaksona %25 direnç saptanırken, Kaygusuz ve ark.'nın (13) çalışmasında da görüldüğü gibi karbapenemlere ve siprofloksasine direnç bulunmamıştır. Diğer taraftan, Işık ve ark.'nın (26) yatan hastalardan izole edilen *Klebsiella spp.* suşlarının irdelendiği çalışmada amikasine %18, siprofloksasine %35, TS'ye %45 ve AMC'ye %75 oranında direnç görülürken imipeneme direnç saptanmamıştır. MYSTIC sonuçlarına göre ise *Klebsiella spp.* suşlarında karbapenemlere %2, siprofloksasine %27, aminoglikozidlere %34 ve üçüncü kuşak sefalosporine %44 oranında direnç bulunmuştur (18). Bu çalışmada üçüncü kuşak sefalosporin ve siprofloksasine direnç, toplum kökenli ve diğer nozokomiyal suşlara göre daha yüksek bulunmuştur.

*S. maltophilia*, antibiyotik tedavisi alan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda nozokomiyal infeksiyonlara neden olması ile önem kazanmıştır. Sefalosporinler, antipseudomonal penisilinler, aminoglikozidler, imipenem ve kinolonlar gibi sıklıkla kullanılan antibiyotiklere dirençli, kotrimoksazole ise duyarlıdır (19). Çaylan ve ark.'nın (27) nozokomiyal suşlarda yaptıkları çalışmada kotrimoksazole %2, amikasine %57, seftazidime %70, siprofloksasine %75 ve imipeneme %82 oranında direnç bulunurken, Zer ve ark.'nın (28) çalışmasında TS'ye %3, siprofloksasine %9, amikasine %22, imipeneme %34 ve seftazidime %78

oranında direnç saptanmıştır. Sunulan çalışmada ise iki yıllık direnç oranı TS dışında belirtilen antibiyotik direnç oranlarına göre daha düşük bulunmuştur. Özellikle tespit edilen TS direncinin %49 olması tedavide kullanabileceğimiz antibiyotik seçeneklerini kısıtlamaktadır.

YBÜ'lerinde yatan hastalarda uygulanan invaziv girişimler ve antibiyotik kullanımı, *Acinetobacter* suşlarının kolonize ve sonrasında infeksiyonlara neden olmasına zemin hazırlamaktadır (11). Toplum kaynaklı *Acinetobacter* spp.'lerle yapılan bir çalışmada imipeneme %7, siprofloksasine %20 ve seftazidime %40 direnç bulunurken (29), MYSTIC sonuçlarına göre *Acinetobacter* suşlarında meropeneme %42, imipeneme %48, aminoglikozidlere %57, siprofloksasine %79 ve seftazidime %84 oranında direnç bulunmuştur (18). Bununla birlikte, Gül-Yurtsever ve ark. (30) ile Aktaş ve ark.'nın (23) çalışmalarında yatan hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarında sırasıyla amikasine %27–64, imipeneme %20–35, siprofloksasine %48–82 ve seftazidime %72–92 oranında direnç tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada ise karbapenem direnci toplum kaynaklı suşlardan da düşük bulunurken, üçüncü kuşak sefalosporin, siprofloksasin ve aminoglikozid direnci nozokomiyal suşlara yakın bulunmuştur. Karbapenem direncinin belirgin düzeyde düşük olması, hastanemizde gelişen *Acinetobacter* spp. infeksiyonlarında karbapenemlerin iyi bir alternatif olmasına imkân vermektedir.

GNB'lere genel olarak bakıldığında, Şahin ve ark.'nın (31) toplum kaynaklı GNB'lerle yaptıkları çalışmada imipeneme %1, amikasin ve siprofloksasine %14, seftazidime %47 ve kotrimoksazole %59 oranında direnç bulunmuştur. Toplum kaynaklı GNB'lerdeki direnç oranları çalışılan merkezlere göre farklılık göstermekle birlikte karbapenem direnci birbirine yakındır. Erdem ve ark.'nın (16) nozokomiyal GNB'ler ile yaptıkları çalışmada imipeneme %13, amikasine %30, siprofloksasine %31 ve üçüncü kuşak sefalosporine %63 oranında direnç saptanmıştır. Geyik ve ark.(32) ise nozokomiyal GNB'lerde imipeneme %27 oranında direnç tespit etmişlerdir. Rhombert ve ark. (33) çalışmasında ise nozokomiyal GNB'lerde karbapenemlere %4, seftazidime %10, gentamisine %11 ve siprofloksasine %18 oranında direnç bulunmuştur. Bu tablo, nozokomiyal GNB'lerde direnç oranlarında ülkeler arasında da belirgin farklılıklar olabileceğini göstermektedir. Sunulan çalışmada, GNB'lerde karbapenemlere ve amikasine direnç oranları, beklenildiği gibi toplum kaynaklı suşlarından yüksek bulunmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporin ve siprofloksasine direnç oranları

toplum ve diğer nozokomiyal suşlarla yapılan çalışmalardaki (16,32) direnç oranlarından daha yüksek saptanmıştır. Direnç oranlarının yüksek çıkması hastanemizde, başta üçüncü kuşak sefalosporin ve siprofloksasin olmak üzere, bazı antibiyotiklerin rasyonel olmayan kullanımına bağlanabilir.

#### SONUÇ:

GNB infeksiyonu düşünülen hastada uygun ampirik antibiyotik seçimi, o merkezde sık gözlenen GNB'leri kapsayacak şekilde ve direnç oranları göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu çalışmada, bölgesel olarak bazı farklılıklar olmakla birlikte ülkemizdeki diğer hastanelerde olduğu gibi hastanemizde de üçüncü kuşak sefalosporine, siprofloksasine ve TS'ye direncin yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın verileri değerlendirildiğinde, yatan hastalarda karbapenemlerin ve aminoglikozidlerin dirençli GNB infeksiyonlarında alternatif antibiyotikler olduğunu göstermiştir. Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi göz önüne alındığında, direnç oranlarının yüksek olması, hastanemizde antibiyotik kullanma alışkanlıklarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle ampirik antibiyotik kullanımında çok dikkatli olunmalı ve belirlenen antibiyotik direnç oranları göz önünde bulundurularak tedaviye başlanmalıdır.

Sonuç olarak, her hastane kendisi için sorun olan GNB'sini, direnç paternini ve yıllara göre değişimini bilmelidir. Ayrıca hastane infeksiyonları ve antibiyotik direncini önlemek veya azaltmak için her hastanenin kendine göre uyarladığı ancak esasından ödün vermediği, hastane infeksiyonları kontrol komitesinin sorumluluğunda bir antibiyotik kullanım stratejisi ve infeksiyon kontrol önlemleri (sterilizasyon-dezenfeksiyon stratejisi, el yıkamaya uyumun denetlenmesi, sürekli eğitim, geri bildirim) olmalıdır.

#### KAYNAKLAR:

1. Aktaş F: Gram-negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi. In Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (eds): Önemli ve sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. pp: 183–206, 2004.
2. Horon T, Culver D, Harvis WR: Pathogens causing nosocomial infections. *Antimicrob Newsletter*. 5: 67–77, 1988.
3. Clark NM, Patterson J, Lynch P: Antimicrobial resistance among Gram-negative organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care Med*. 9: 413–423, 2003.
4. Gür D: Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli Gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 4: 218–221, 2000.
5. Çakır N: Gram-negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları. In Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (eds): Önemli ve sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. pp: 387–461, 2004.

6. Arman D: Türkiye'de hastane infeksiyonu kontrolüne yönelik çalışmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1: 144–152, 1997.
7. Taşova Y: Gram-negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarında önemi. In Arman D, Leblebicioğlu H, (eds): *Hastane İnfeksiyonu Etkeni Gram-Negatif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu*. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. pp: 9–23, 2004.
8. Sümerkan B: Gram negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık testleri ve sonuçların yorumu. In Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (eds): *Önemli ve sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. pp: 133–147, 2004.
9. Kuzucu Ç, Durmaz B, Ayan M, Abut L, Bayraktar M: Yatan hastalardan izole edilen Gram negatif basillerde antibiyotik direnci. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg.* 8: 193–196, 2001.
10. Şener AG, Er H, Türker M: Hemokültürlerden soyutlanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 15: 714–717, 2001.
11. Mendeş H: Hastane ve Toplum Kaynaklı Gram Negatif Bakterilerde Aminoglikozid Direnci. *Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümü*, 2001.
12. Gönüllü N, Canberk MB, Filiz Ö, Altınkum S, Küçükbasmacı Ö, Aygün G, Atlas K: Çeşitli klinik örneklerden üretilen *Escherichia coli* kökenlerinde antibiyotik duyarlılıkları ve beta-laktam direnç fenotipleri. *ANKEM Derg.* 22: 64–68, 2008.
13. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D: Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonu etkeni GNB'lerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg.* 15: 753–759, 2001.
14. Ertuğrul MB, Çolak N: İdrardan izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 18: 161–165, 2004.
15. Yıldırım M, Şahin İ, Öksüz Ş, Özdemir D, Güçlü E, Acar S, Şencan İ: Üropatojen *Escherichia coli* suşlarında bazı oral antibiyotiklere direnç ve dirençle ilişkili risk faktörleri. *ANKEM Derg.* 23: 1–7, 2009.
16. Erdem İ, Mülazımoğlu L, Bakkal Ö, et al. Taksim Hastanesi'nde 1993–1994 yıllarında izole edilen GNB'lerin antibiyotik direnç paternleri  $\beta$ -laktamaz türleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 25: 58–61, 1995.
17. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş: Hastane infeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *ANKEM Derg.* 18: 193–195, 2004.
18. Korten V: Gram negatif etkenler ve sürveyans: MYSTIC Türkiye 2000–2003 sonuçları. 6. Febril Nötropeni Sempozyumu, 24–27 Şubat 2005 Ankara. Kongre kitabı, pp: 67–70.
19. Günaydın M: Gram negatif bakteri infeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı. In Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (eds): *Önemli ve sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. pp: 45–67, 2004.
20. Dündar D, Sönmez-Tamer G: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. *ANKEM Derg.* 23: 17–21, 2009.
21. Güven Ö, Ünver D, Özdemir S, Gönüllü N, Küçükbasmacı Ö, Altaş K. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları ve beta-laktam direnç fenotipleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 38: 112–116, 2008.
22. Cevahir N, Kaleli İ, Demir M, Öztürk S, Mete E: Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 17: 16–19, 2003.
23. Aktaş AE, Yiğit N, Kayserili F, Ayyıldız A: *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları ve metallo-beta laktamaz üretiminin araştırılması. *İnfeksiyon Derg.* 23: 57–62, 2009.
24. Kayman T, Ayangil D: Kayser Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izole edilen Enterobacteriaceae izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 21: 203–207, 2007.
25. Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Arda M: Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. *ANKEM Derg.* 14: 576–579, 2000.
26. Işık F, Arslan U, Tuncer İ: Klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella* türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg.* 21: 33–38, 2007.
27. Çaylan R, Kakıkkaya N, Aydın K, et al: An epidemiological analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* strains in a university hospital. *Jpn J Infect Dis* 57: 37–40, 2004.
28. Zer Y, Karaoğlu İ, Çevik S, Erdem M: *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klimik Derg.* 22: 21–24, 2009.
29. Bayraktar B, Özcan N, Borahan S, Başarı F, Bulut E: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg.* 18: 137–140, 2004.
30. Gül-Yurtsever S, Altın NN, El S, Çetin FL, Pişmişoğlu E, Uzun S: Hastane infeksiyonu etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 22: 148–152, 2008.
31. Şahin İ, Öksüz Ş, Kaya D, Şencan İ, Gülcan A: Çocuk yaş grubunda servis ve poliklinik kökenli üropatojen Gram negatif çomakların antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 18: 101–104, 2004.
32. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Uçmak H, Hoşoğlu S, Ayaz C: Nozokomiyal infeksiyonlarda Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnci. *Dicle Tıp Derg.* 28: 29–35, 2001.
33. Rhomberg PR, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR: MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance rates and clonality results from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme: report of year five (2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 49: 273–281, 2004.