

Solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermentatif gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç dağılımları: altı yıllık analiz

Antibiotic resistance distributions of non-fermentative gram negative bacteria isolated from respiratory tract samples: six years analysis

Tuba Müderris, Rahim Özdemir, Selçuk Kaya, Süreyya Gül Yurtsever, Ayşegül Aksoy Gökmen, Bilal Olcay Peker

Gönderilme tarihi: 09.04.2020

Kabul tarihi: 01.07.2020

Özet

Amaç: Kültür pozitif pnömonili yatan hastalarda, non-fermentatif gram negatif bakterilerin (NFB) dağılımı, antimikrobiyal direnç oranları ile bunların yıllar içerisindeki değişimi analiz edilerek, ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyallerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 2014-2019 tarihleri arasında çeşitli servislerde yatarak tedavi gören hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilen NFB üremeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bakterilerin identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık testi otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 2865 örnek dahil edilmiştir. Örneklerin %72,3'ü yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalardan alınmıştır. *Acinetobacter baumannii* %56(n:1604), *Pseudomonas aeruginosa* %39,4 (n:1128) ve *Stenotrophomonas maltophilia* %4,6 (n:133) oranında izole edilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında amikasin (n(%5,5) vs. n(%11,2), p:0,001), aztreonam (n(%73,6) vs. n(%93,4), p:0,000) ve kolistin (n(%2) vs. n(%14,5), p:0,000) dirençlerinin, *A. baumannii* izolatlarında ise gentamisin (n(%63,9) vs. n(%89,1), p:0,000), amikasin (n(%73,7) vs. n(%83,4), p:0,000) ve kolistin (n(%1,2) vs. n(%11,2), p:0,000) dirençlerinin geç peryotta anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde ise *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin (n(%7,2) vs. n(%12,5), p:0,024), aztreonam (n(%79,9) vs. n(%93,8), p:0,000) ve kolistin (n(%1,7) vs. n(%14,3), p:0,000) dirençlerinin, *A. baumannii* izolatlarında ise amikasin (n(%78,3) vs. n(%87,1), p:0,000) ve kolistin (n(%0,8) vs. n(%11,2), p:0,000) dirençlerinin geç peryotta anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında trimetoprim-sulfametaksazol direnci saptanmamıştır.

Sonuç: Antibiyotiklerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı dirençli suşların sayısını ve dağılımını arttırmaktadır. Bu nedenle YBÜ başta olmak üzere hastanelerde NFB'lerin dağılım özellikleri ve ilaç direnç oranları hakkındaki bilgileri kavramak, antibiyotiklerin doğru ve etkin kullanımının yanı sıra ilaç direnç oranlarının da azaltılabilmesi için oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Non-fermantatif gram negatif bakteri, solunum yolu örnekleri, antimikrobiyal direnç dağılımı, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Müderris T, Özdemir R, Kaya S, Yurtsever SG, Aksoy Gökmen A, Peker BO. Solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermentatif gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç dağılımları: altı yıllık analiz. Pam Tıp Derg 2020;13:695-704.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine the antimicrobials that can be used in empirical treatment in patients with culture positive pneumonia by analyzing the distribution of non-fermentative gram negative bacteria (NFB), antimicrobial resistance rates and their change over the years.

Materials and methods: NFB reproduction isolated from the respiratory tract samples of patients who were treated in various services between 2014-2019 were evaluated retrospectively. Identification of bacteria and antimicrobial susceptibility testing was done using the automated system (Phoenix, BD, USA).

Results: A total of 2865 samples were included in the study. 72.3% of the samples were taken from the patients

Tuba Müderris, Dr. Öğr. Üye. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: tubamuderris@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8538-5864) (Sorumlu Yazar)

Rahim Özdemir, Uzm. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye, e-posta: ozdemir_rahim@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-4506-4409)

Selçuk Kaya, Prof. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: selcukkayadr@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-8637-6345)

Süreyya Gül Yurtsever, Doç. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: sgul71@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-4421-230X)

Ayşegül Aksoy Gökmen, Dr. Öğr. Üye. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: aaksoygokmen@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6407-4592)

Bilal Olcay Peker, Uzm. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye, e-posta: olcaypeker@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8735-2962)

hospitalized in intensive care units (ICU). *Acinetobacter baumannii* was isolated at 56% (n:1604), *Pseudomonas aeruginosa* 39.4% (n:1128), and *Stenotrophomonas maltophilia* 4.6% (n:133). In *P. aeruginosa* isolates, amikacin (n(5.5%) vs. n(11.2%), $p:0.001$), aztreonam (n(73.6%) vs. n(93.4%), $p:0.000$) and colistin (n(2%) vs. n(14.5%), $p:0.000$), in *A. baumannii* isolates, gentamicin (n(63.9%) vs. n(89.1%), $p:0.000$), amikacin (n(73.7%) vs. n(83.4%), $p:0.000$), and colistin (n(1.2%) vs. n(11.2%), $p:0.000$) resistances were significantly increased in the late period. In *P. aeruginosa* isolates, amikacin (n(7.2%) vs. n(12.5%), $p:0.024$), aztreonam (n(79.9%) vs. n(93.8%), $p:0.000$) and the resistance of colistin (n(1.7%) vs. n(14.3%), $p:0.000$), and in *A. baumannii* isolates amikacin (n(78.3%) vs. n(87.1%), $p:0.000$) and colistin (n(0.8%) vs. n(11.2%), $p:0.000$) resistances were significantly increased in the late period in ICU. Trimethoprim-sulfamethaxazole resistance wasn't detected in *S. maltophilia* isolates.

Conclusion: Intensive and uncontrolled use of antibiotics increases the number and distribution of resistant strains. For this reason, it is very important to understand the information about the distribution properties of NFBs and drug resistance rates in hospitals, especially in the ICU, in order to reduce the drug resistance rates as well as the correct and effective use of antibiotics.

Key words: Non-fermentative gram negative bacteria, respiratory tract samples, antimicrobial resistance distribution, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Muderris T, Ozdemir R, Kaya S, Yurtsever SG, Aksoy Gokmen A, Peker BO. Antibiotic resistance distributions of non-fermentative gram negative bacteria isolated from respiratory tract samples: six years analysis. Pam Med J 2020;13:695-704.

Giriş

Non-fermenter gram negatif bakteriler (NFB) dış ortam koşullarına uzun süre dayanıklı olma özelliklerinden dolayı önemli fırsatçı enfeksiyon etkenleridir [1, 2]. Ayrıca birçok antimikrobiyale doğal dirençli olmaları ve kısa sürede kazanılmış direnç geliştirebilmeleri, neden oldukları enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antimikrobisyonların çeşitliliğini giderek kısıtlamaktadır [3, 4]. Bu organizmalar özellikle çoklu ko-morbiditesi olan immünsüpressif hastalarda sıklıkla hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilirler [5].

Çoğul antimikrobiyal direnci, mortalite ve morbidite oranları ve çevresel yüzeylerde yaşama kapasitelerinin yüksek olması, hastane kaynaklı enfeksiyonlar açısından endişe yaratmaktadır [6]. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) izlenen hastalarda, altta yatan hastalıkların varlığı, invaziv girişimlerin uygulanması, sağlık personeli ile temas sıklığı, uzamış hastanede kalış süresi ve geniş spektrumlu antimikrobisyonların kullanımı bu hastaların enfeksiyonlara karşı duyarlılığını arttırmaktadır [6]. Bu hastalarda geniş spektrumlu antimikrobisyonların ampirik tedavide yaygın olarak uzun süreli kullanımı ile mikroorganizmalarda direnç gelişimi kolaylaşmaktadır [6, 7].

Acinetobacter baumannii izolatlarına bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında, yetersiz ampirik tedavinin mortalitede artışa neden

olduğu bildirilmiştir. Karbapenemler, çoklu ilaç direnci olan *A. baumannii* izolatlarının neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarında iyi bir tedavi seçeneği olarak kabul edilirken, direnç oranlarının artışı ile özellikle karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının yaygın olarak saptandığı bölgelerde tek başına ampirik tedavide önerilmemektedir [8]. Kolistin direnci, özellikle uzun süreli kolistin tedavisi alan kişiler arasında ortaya çıkmaktadır. Kolistinin tek kullanımından ziyade kolistin-sulbaktam ve kolistin-fosfomisin kombinasyonlarının tedavide daha başarılı olduğu bildirilmiştir [9]. *Acinetobacter baumannii* pnömonisinden yüksek oranda şüpheleniliyor ise ampirik tedavide polimiksinlerin tek veya diğer antimikrobisyon ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir [8]. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarına bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavide karbapenem ve aminoglikozidlerin başka sınıfta yer alan farklı bir antimikrobiyal ile kombinasyonu önerilmektedir. Kolistin bu izolatlarda en etkili antimikrobiyal ajan olmasına rağmen, kullanımının yaygınlaşması ile direnç oranlarının artacağı beklenmektedir [10].

Direnç nedeniyle ampirik tedavide kullanılacak uygun antimikrobisyonların belirlenmesinde güncel verilere gereksinim vardır. Antimikrobiyal direnç oranlarının hastaneden hastaneye farklılık gösterdiği düşünüldüğünde, tedavide uygun antibiyotik protokolünü belirlemek amacıyla her hastanede sorun olan bakterilerin direnç durumunun bilinmesi önemlidir [11]. Bu

çalışmada, laboratuvarımıza çeşitli kliniklerden gelen solunum yolu örneklerinden izole edilen NFB'lerin antimikrobiyal direnç dağılımının belirlenmesi ve bu etkenlerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavide kullanılabilecek antimikrobiyallerin belirlenmesinde yol gösterici bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca antimikrobiyallerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak direnç oranlarının değişimi nedeni ile çalışmamızda antimikrobiyal direnç oranları, iki zamansal periyotta incelenerek yıllar içerisinde antimikrobiyal direnç oranlarındaki değişimin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Laboratuvarımıza 2014-2019 yılları arasında çeşitli servislerde yatarak tedavi gören hastaların *solunum yolu örneklerinden* izole edilen NFB (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia*) üremeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla solunum yolu örneğinde, aynı antimikrobiyal duyarlılık paterni gösteren aynı bakterinin tekrarlayan üremelerinden sadece bir üreme değerlendirmeye alınmıştır. Tekrarlayan üremeler (toplam 87 örnek) ile *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* dışı NFB (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Burkholderia* spp., *Alcaligenes* spp., *Moraxella* spp., *Sphingobacterium* spp., *Comomonas* spp.) (toplam 103 örnek) çalışma dışı bırakılmıştır.

İlk aşamada balgam örneğinin kalitesi değerlendirilmiştir. Makroskobik incelemede mukus varlığı, Gram boyamada (10X büyütmede en az 10 alan incelenerek) yassı epitel ve polimorf nüveli lökosit sayısına göre yapılan Bartlett skorlama yöntemi ile toplam skorun >0 olan örnekler incelemeye alınmıştır [12]. Ayrıca Gram boyamada hakim mikroorganizmalar araştırılmıştır. Daha sonra örnekler %5 koyun kanlı agar ve *Eosin-Methylene Blue Agar* besiyerlerine ekilerek, 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Kültürde saf olarak üreyen suşlar Gram boyama, besiyeri koloni morfolojisi ve biyokimyasal testler (oksidaz ve katalaz testi, üç şekerli demir testi, üre hidrolizi testi, İndol, Metil Kırmızı, Sitrat testi gibi) ile *ön değerlendirme yapılmıştır*. Saf olarak üreyen bakterilerden gram boyama sonucu gram-negatif olup, glukozu fermente etmeyen suşlar çalışmaya alınmış ve otomatik

bakteri tanımlama cihazı (Phoenix, BD, USA) kullanılarak tanımlanmıştır.

Antimikrobiyal duyarlılık testi otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık test sonucu orta derecede duyarlı bulunan antimikrobiyaller dirençli olarak kabul edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testleri ilk iki yıl Clinical and Laboratory Standards Institute, son dört yıl ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterlerine göre değerlendirilmiştir [13, 14]. Çalışmaya alınan hastalardan izole edilen NFB'lerin antimikrobiyal direnç dağılımlarının daha ayrıntılı incelenmesi için, çalışma tasarımı sırasında yapılan güç analizine göre, zaman içindeki izolatlar, izolasyon tarihine göre erken (2014, 2015, 2016 yılları) ve geç (2017, 2018, 2019 yılları) olmak üzere iki zamansal periyotta değerlendirilmiştir.

Verilerin analizi SPSS 22.0 programında gerçekleştirildi. Periyotlar arası antibiyotik direnç dağılımları değerlendirilirken normalik testinde Kolmogorov-smirnov analizi kullanıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki fark Fischer Exact test ile değerlendirildi. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Şekil 3, servislere göre, her periyotta, her bir antimikrobiyal için direnç yüzdelerinin (antimikrobiyal direnç saptanan hasta sayısı x 100/periyot boyunca incelenen hasta sayısı) hesaplanması ile ham veri üzerinden oluşturulmuştur. Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bulgular

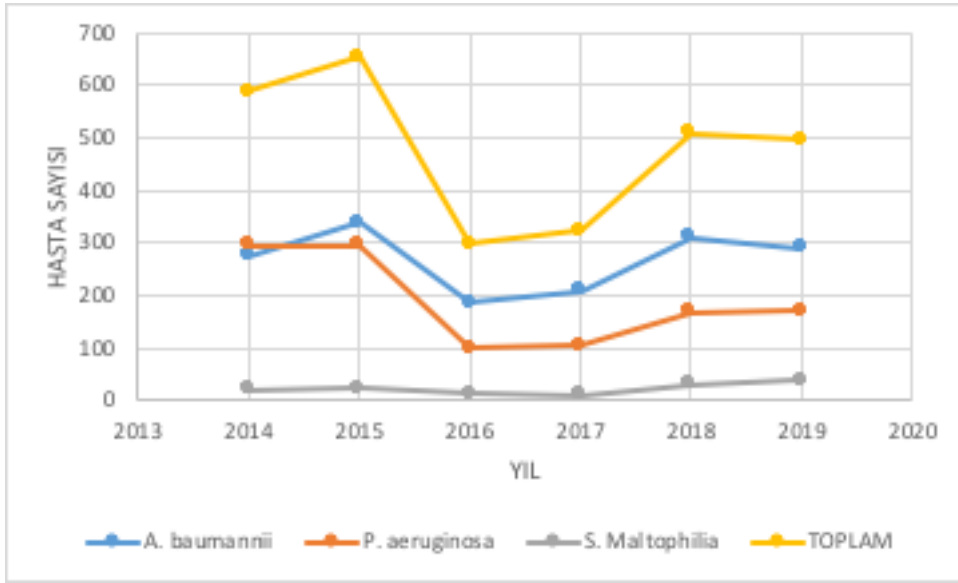
Laboratuvarımızda altı yıl içerisinde toplam 15058 balgam, 332 trakeobronşial aspirat (TAK) ve 68 bronkoalveolar lavaj (BAL) örneği değerlendirilmeye alınmış ve bu örneklerin 2737'sinde NFB izole edilmiştir. Tekrarlayan üremeler ve *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* dışı NFB çalışma dışı bırakıldıktan sonra, çalışmaya 20'si BAL, 190'i TAK ve 2641'si balgam örneğinden izole edilen toplam 2865 üreme dahil edilmiştir. 14 örnekte birden fazla NFB üremesi olmuştur. Yaş ortalaması 69±16,4 (18-98) yıl olarak bulunmuştur. Örneklerin %65,3'i erkek hastalardan alınmıştır. Çalışmaya alınan örneklerin; %20,5'i 2014, %22,8'i 2015, %10,3'ü 2016, %11,3'ü 2017, %17,8'i 2018 ve %17,3'ü 2019 yıllarında

laboratuvarımıza gelmiştir. Örneklerin %72,3'ü YBÜ'de yatan hastalardan, %27,7'si ise YBÜ dışındaki servislerde yatan hastalardan alınmıştır. Çalışmaya alınan izolatların, %56'sını (n: 1604) *A. baumannii*, %39,4'ünü (n:1128) *P. aeruginosa* ve %4,6'sını (n:133) *S. maltophilia* oluşturmaktadır.

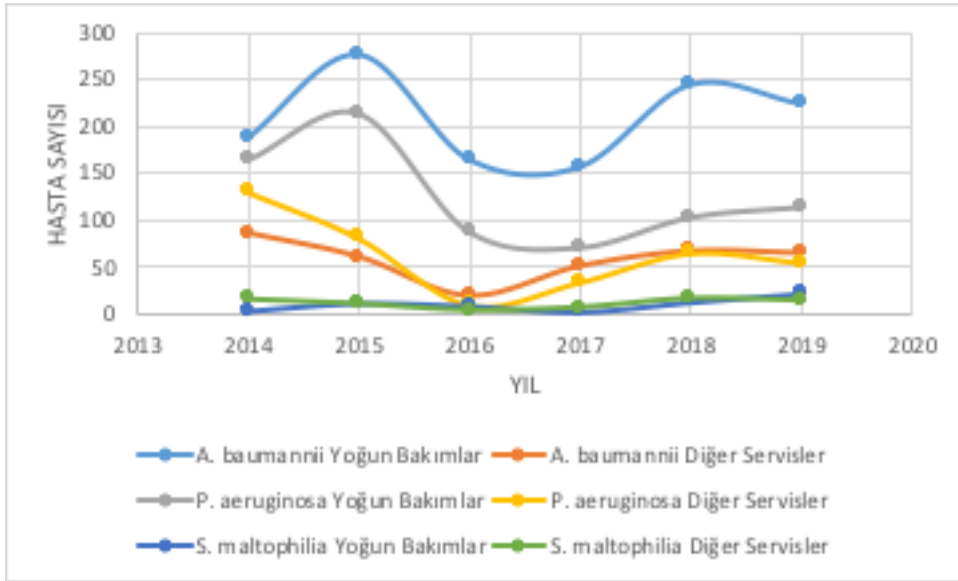
İzolatların tür düzeyinde yıllara göre dağılımına bakıldığında; *A. baumannii* 2015 ve 2018 yıllarında, *P. aeruginosa* 2014 ve 2015, *S. maltophilia* ise 2018 ve 2019 yıllarında

daha sık saptanmıştır. Ayrıca *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatları 2016 yılında, *S. maltophilia* ise 2017 yılında daha düşük oranda saptanmıştır (Şekil 1).

Yoğun bakım ünitelerinde, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatları 2015 yılında, *S. maltophilia* izolatları ise 2019 yılında daha yüksek oranda saptanmıştır. Diğer servislerde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının yıllar içerisindeki dağılımı Şekil 2'de izlenmektedir.



Şekil 1. İzolatların yıllar içerisinde görülme sıklığı



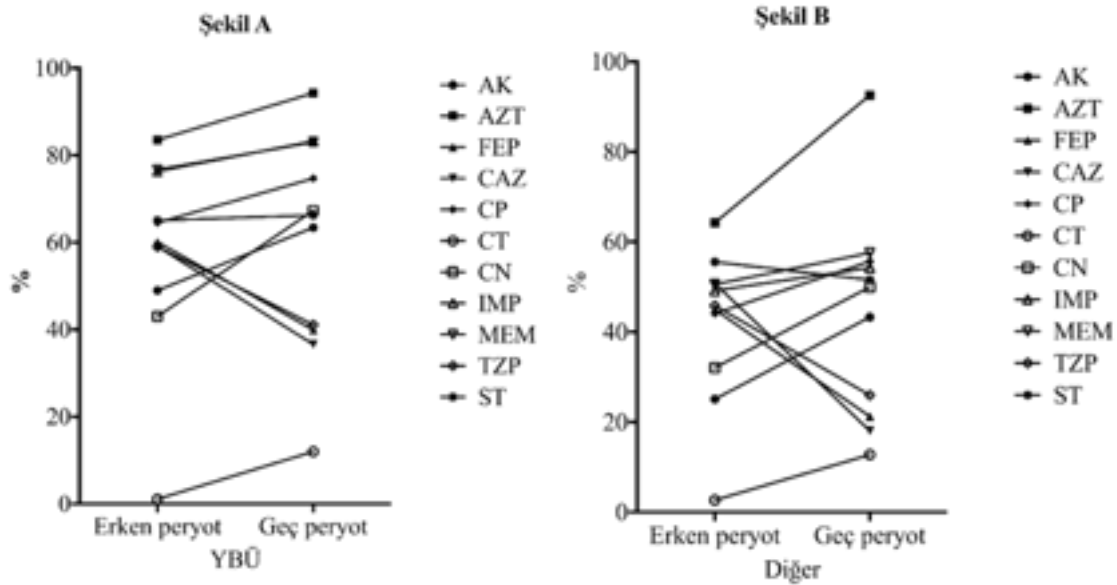
Şekil 2. İzolatların yıllar içerisinde servislere göre dağılımı

Diğer servisler: Yoğun bakım üniteleri dışında ki servisler.

Erken ve geç periyotta sırasıyla; *A. baumannii* %23,9-%15,4, *P. aeruginosa* %27,8-%28,2 ve *S. maltophilia* %2-%2,7 oranında saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii* izolatları erken periyotta ($p<0,001$), *P. aeruginosa* ($p<0,001$) ve *S. maltophilia* ($p:0,004$) izolatları ise geç periyotta anlamlı olarak daha yüksek oranda izole edilmiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan solunum örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında gentamisin, amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem dirençlerinin, *P. aeruginosa* izolatlarında

ise sefepim, aztreonam, imipenem ve meropenem dirençlerinin diğer servislerde yatan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda yıllar içerisinde; amikasin, aztreonam, siprofloksasin, kolistin, gentamisin, karbapenem ve trimetoprim-sulfametaksazol direnç oranlarının arttığı, sefalosporin ve piperasilin-tazobaktam direnç oranlarının ise azaldığı saptanmıştır. Diğer servislerde yatan hastalarda farklı olarak yıllar içerisinde trimetoprim-sulfametaksazol direnç oranının azaldığı saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Yoğun bakım üniteleri ve diğer servislerde çalışmaya alınan tüm izolatlarda antimikrobiyal direncin periyotlara göre değişimi

YBÜ: Yoğun bakım üniteleri, Diğer: Yoğun bakım üniteleri dışında ki servisler, Erken periyot: 2014-2016, Geç periyot: 2017-2019, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin, AK: Amikasin, CP: Siprofloksasin, AZT: Aztreonam, ST: Trimetoprim-Sulfametoksazol, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, CT: Kolistin. Erken periyot: 2014-2016 yılları arasındaki dönem. Geç periyot: 2017-2019 yılları arasındaki dönem.

Pseudomonas aeruginosa izolatlarında, erken ve geç periyotta en fazla direnç görülen üç antimikrobiyal; aztreonam (sırasıyla, %73,6-%93,4), meropenem (sırasıyla, %42,6-%42,8) ve imipenem (sırasıyla, %41-%40) olarak saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında her iki periyotta en fazla direnç görülen antimikrobiyaller; imipenem (sırasıyla, %92,9-%94,7), siprofloksasin (sırasıyla, %92,8-%94,5) ve meropenem (sırasıyla, %92,5-%94,2) olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Pseudomonas aeruginosa izolatlarında amikasin (erken periyot-geç periyot sırasıyla; %5,5-%11,2 $p:0,001$), aztreonam (%73,6-%93,4 $p<0,001$) ve kolistin (%2-%14,5 $p<0,001$) dirençlerinin, *A. baumannii* izolatlarında ise gentamisin (%63,9-%89,1 $p<0,001$), amikasin (%73,7-%83,4 $p<0,001$) ve kolistin (%1,2-%11,2 $p<0,001$) dirençlerinin geç periyotta anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (Tablo 1).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin

Tablo 1. *Pseudomonas aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının antimikrobiyal direnç dağılımları

%	<i>P. aeruginosa</i> n: 1128										<i>A. baumannii</i> n: 1604																			
	Erken periyot (2014-2016) n: 686					Geç periyot (2017-2019) n: 442					TOPLAM n: 375					Erken periyot (2014-2016) n: 796					Geç periyot (2017-2019) n: 808					TOPLAM n: 1254				
	YBÜ n:465	Diğer n:221	Toplam n:686	YBÜ n:288	Diğer n:154	Toplam n:442	*p	**p	YBÜ n: 753	Diğer n: 375	TOPLAM n: 375	YBÜ n:629	Diğer n:167	Toplam n:796	YBÜ n:625	Diğer n:183	Toplam n:808	*p	**p	YBÜ n: 1254	Diğer n: 350	TOPLAM n: 1604								
TZP	30	26,5	28,8	37,3	24,2	32,8	0,187	0,540	33,2	25,4	0,013	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
CAZ	31,7	32	31,4	32	16,6	26,7	0,102	0,805	31,5	25,5	0,046	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
FEP	34,4	24,7	31,4	38	20,3	31,9	0,893	0,340	35,8	22,8	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
CN	10,4	10,3	10,4	15,4	12,1	14,3	0,065	0,061	12,5	11	0,543	65,1	59,2	63,9	91,5	80,9	89,1	<0,001	-	78,6	70,8	0,004	-							
AK	7,2	2	5,5	12,5	8,9	11,2	0,001	0,024	9,3	4,9	0,014	78,3	55,2	73,7	87,1	71,1	83,4	<0,001	0,000	82,7	63,8	<0,001	-							
CP	21,9	17,7	20,6	25,1	18,9	23	0,392	0,355	23,2	18,2	0,071	96,9	78	92,8	97,4	84,6	94,5	0,192	0,594	97,2	81,7	<0,001	-							
AZT	79,9	60,3	73,6	93,8	92,6	9,4	<0,001	0,000	84,2	70,6	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
ST	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	67,3	64,4	66,7	70,1	60,7	67,9	0,616	0,308	68,8	62,3	0,032	-							
IMP	48,2	25,9	41	52,3	17,1	40	0,753	0,287	49,8	22,1	<0,001	96,3	79,6	92,9	97,4	85,2	94,7	0,175	0,259	96,8	82,6	<0,001	-							
MEM	49,3	27,6	42,6	52,7	24,2	42,8	0,949	0,398	50,6	26,1	<0,001	96	78,8	92,5	96,9	85,1	94,2	0,185	0,440	96,5	82,2	<0,001	-							
CT	1,7	2,9	2	14,3	15	14,5	<0,001	0,000	4,3	5,6	0,529	0,8	2,5	1,2	11,1	11,6	11,2	<0,001	0,000	3,6	5,1	0,257	-							

YBÜ: Yoğun Bakım Üniteleri, Diğer: Yoğun bakım üniteleri dışındaki servisler,

TZP: Piperasilin-Tazobaktam, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin,

AK: Amikasin, CP: Siprofloksasin, AZT: Aztreonam, ST: Trimetoprim-Sulfametoksazol,

IMP: İmpenem, MEM: Meropenem, CT: Kolistin.

Erken periyot: 2014-2016 yılları arasındaki dönem

Geç periyot: 2017-2019 yılları arasındaki dönem

*p : Erken periyot ile geç periyotta saptanan toplam direnç oranları arasında yapılan istatistiksel test sonuçlarıdır.

**p : YBÜ yatan hastalarda erken periyot ile geç periyot direnç oranları arasında yapılan istatistiksel test sonuçlarıdır.

***p: YBÜ ve diğer servislerde saptanan toplam direnç oranları arasında yapılan istatistiksel test sonuçlarıdır.

(erken periyot-geç periyot sırasıyla; %7,2-%12,5 $p<0,024$), aztreonam (%79,9-%93,8 $p<0,001$) ve kolistin (%1,7-%14,3 $p<0,001$) dirençlerinin, *A. baumannii* izolatlarında ise amikasin (%78,3-%87,1 $p<0,001$) ve kolistin (%0,8-%11,2 $p<0,001$) dirençlerinin geç periyotta anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir (Tablo 1). *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında trimetoprim-sulfametaksazol direnci saptanmamıştır.

Tartışma

Non-fermenter gram negatif bakteriler saprofit özellikte olup, özellikle immün yetersizliği olan hastalarda fırsatçı hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler [5]. Bu mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlarda sınırlı terapötik seçenekler mevcuttur ve direnç paterni son yirmi yılda giderek artmaktadır [15]. Ayrıca gen aktarımı yoluyla direnç, duyarlı organizmaya da aktarılabilir [16]. Non-fermenter gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç paterni, coğrafik bölgeye ve hatta aynı coğrafik bölgede hastaneden hastaneye değişebilmektedir [5]. Bu çalışmada kültür pozitif pnömonili yatan hastalarda, NFB'lerin dağılımı, antimikrobiyal direnç oranları ile bunların yıllar içerisinde ki değişimi analiz edilerek, ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyallerin belirlenmesinde yol gösterici bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

En yaygın NFB olarak *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolasyonu literatürde giderek daha fazla bildirilmektedir [17, 18]. Özünel ve ark.'nın [6] 238 derin trekeal aspirat örneğini inceledikleri çalışmada, *A. baumannii* izolatları %24, *P. aeruginosa* izolatları ise %10,1 oranında bildirilmiştir. Küme ve Demirci [7] YBÜ'de alt solunum yolu örneklerinden izole edilen NFB'lerin, %67,8'inin *A. baumannii*, %31,1'inin *P. aeruginosa* ve %1,1'inin ise *S. maltophilia* izolatlarından oluşturduğunu belirtmişlerdir. Agarwal ve ark. [5] yaptıkları çalışmada 366 solunum örneğinde %27,1 oranında NFB üremesi saptamış ve bunların %63,6'sının *A. baumannii*, %25,3'ünün *P. aeruginosa* ve %4'ünün ise *S. maltophilia* olduğu belirtilmiştir. Chawla ve ark. [19]. yaptıkları çalışmada 9363 solunum örneğinin %16,4'ünde NFB üremesi saptanmış ve bunların %56,7'si *A. baumannii*, %39,3'ü *P. aeruginosa* ve %1,8'inin ise *S. maltophilia* olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak *A. baumannii* %56, *P. aeruginosa*

%39,4 ve *S. maltophilia* %4,6 oranında saptanmıştır [5, 6, 19]. Ayrıca çalışmamızda, geç periyotta *P. aeruginosa* izolatlarının görülme sıklığında artış saptanmıştır. Bu durumun *P. aeruginosa* izolatlarının, doğada yaygın olarak bulunması, dezenfektanlarda dahil olmak üzere minimal üreme koşullarında bile üreyebilmesi, değişik virulans faktörlerinin yanı sıra, birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olması, antibiyoterapi sırasında da çoklu dirençli suşlar ortaya çıkabilmesi [11] özellikleri ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Non-fermenter gram negatif bakteriler hastane ortamında, ventilatörlerden, şiltelerden ve diğer ekipmanlar ile birlikte sağlık çalışanlarının derisinden izole edilebilirler. Bu nedenle horizontal yayılımı söz konusudur [19]. Özellikle YBÜ'de, immün baskılı hastaların yatması, bu hastalarda alta yatan hastalıkların olması, hastanede yatış süresinin uzun olması, invaziv işlemlerin sıkça uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin fazla kullanımı diğer servislere oranla enfeksiyonların görülme sıklığının yüksek olmasına yol açmaktadır [6, 20]. Çalışmamızda, üremelerin %72,3'ü YBÜ'de yatan hastalardan alınan örneklerde olmuştur. Ayrıca özellikle YBÜ'de kültür sonuçları beklenilmeden, kombine ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılması, direnç gelişiminin artmasına ve tedavi güçlüğüne neden olmaktadır [7]. Gazi ve ark. [21] 835 alt solunum yolu örneğini inceledikleri çalışmada YBÜ'de *A. baumannii* ve *Pseudomonas* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının diğer servislerden izole edilen izolatlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da YBÜ'de diğer servislere göre *A. baumannii* izolatlarında gentamisin, amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem dirençleri ile *P. aeruginosa* izolatlarında sefepim, aztreonam, imipenem ve meropenem dirençleri daha yüksek oranda saptanmıştır. Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yanlış ve kontrolsüz kullanımı; dirençli suşların seçilmesine yol açarak, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır [6]. Buna karşın kullanımı kısıtlanan antibiyotikler ise, belirli zaman dilimi içinde yeniden etkin hale gelebilmektedir [6]. Hastanemizde YBÜ'de yıllar içerisinde; amikasin, aztreonam, siprofloksasin, kolistin, gentamisin, karbapenem ve trimetoprim-sulfametaksazol direnç oranlarının arttığı, buna karşın sefalosporin ve piperasilin-tazobaktam direnç oranlarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca

A. baumannii izolatlarında amikasin ve kolistin, *P. aeruginosa* izolatlarında ise amikasin, aztreonam, kolistin direncinin yıllar içerisinde anlamlı oranda artış gösterdiği belirlenmiştir.

Bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler karbapenemler olarak bilinmektedir [5, 6]. Bu antibiyotikler önemli bakteriyel enfeksiyonlarda ampirik tedavide sıklıkla kullanılmaktadır [22]. Ancak son yıllarda *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türü NFB'lerin bu antibiyotiklere karşı yüksek direnç geliştirdiği gözlenmektedir [5, 6, 22]. Agarwal ve ark. [5] YBÜ'de yatan hastalarda yaptıkları çalışmada, karbapenem direncini *A. baumannii* izolatlarında %90'dan, *P. aeruginosa* izolatlarında ise %50'den daha yüksek oranda bildirmişlerdir. Baumgart ve ark [23] yaptıkları çalışmada, *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direncini %80 olarak saptamışlardır. Memish ve ark. [24] ise *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direncini %5,4 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada bildirilen düşük direnç oranının çalışmaya alınan izolatların çoğunun toplum kökenli olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak karbapenem direnci, *A. baumannii* izolatlarında %90'dan, *P. aeruginosa* izolatlarında ise %40'dan fazla saptanmıştır [5, 23]. Saptadığımız yüksek direnç oranları nedeni ile ampirik tedavide karbapenemlerin tek başına kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının, zorlu çevresel şartlar ile karşılaştığında hızlı bir şekilde direnç faktörleri geliştirmesi, hastanelerde endemik olmasına yol açmıştır [25]. Son yirmi yılda tüm dünyada, enfeksiyon ve salgınların en önemli nedenlerindedir [25]. Sınırlı tedavi seçenekleri yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi veya eski ilaçların yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır [22]. Bu durum nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri nedeni ile kullanımından kaçınılan kolistin yeniden kullanımına neden olmuştur [25]. Polimiksinlerin, tek veya diğer antimikrobialer ile kombinasyonu ampirik tedavide en çok kullanılan seçenektir [8]. Ancak uygun olmayan kullanım, kolistin direncine yol açmış ve bu durum *A. baumannii* izolatlarında, önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır [22, 26]. Kolistin direncinin her geçen gün arttığı bilinmektedir [8]. Güney Avrupa'da yapılan çok merkezli (Yunanistan, İtalya ve İspanya) çalışmada ventilatör ilişkili pnömonili hastaların

solunum örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında, kolistin direncinin %47,7 oranına ulaştığı bildirilmiştir [27]. Hastanemizde kolistin direnci, *A. baumannii* izolatlarında erken periyotta %1,2 iken, geç periyotta %11,2 oranına yükselmiştir. Ayrıca *P. aeruginosa* izolatlarında bu oranın, %2'den %14,5'e yükseldiği saptanmıştır. Direnç oranlarında ki artışın son yıllarda hastanemizde kolistin kullanımının artışı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hayatı tehdit eden alt solunum yolu enfeksiyonları için iyi bir seçenek olarak kabul edilen aminoglikozitlere direnç oranları literatür ile uyumlu olarak; *P. aeruginosa* izolatlarında %15'den daha az iken, *A. baumannii* izolatlarında %90 oranlarına ulaşmıştır [18, 19]. Ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde aminoglikozidlerin tek başına kullanımı önerilmezken, ikinci bir antimikrobiyal ile birlikte kullanımı tavsiye edilmektedir [10]. Periyotlar karşılaştırıldığında aminoglikozid direncinin her iki türde de giderek arttığı saptanmıştır. Bu durumun, hastanemizde aminoglikozid kullanımının son yıllarda artması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, antibiyotiklerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı dirençli suşların sayısını ve dağılımını arttırmaktadır. Bu nedenle YBÜ başta olmak üzere hastanelerde NFB'lerin dağılım özellikleri ve ilaç direnç oranları hakkındaki bilgileri kavramak, antibiyotiklerin doğru ve etkin kullanımının yanı sıra ilaç direnç oranlarının da azaltılabilmesi için oldukça önemlidir. Kültür ve antibiyogram sonuçlarının beklenilemediği durumlarda uygun ampirik tedavinin başlanılabilmesi için her hastanenin duyarlılık profilini belirlemesi önemlidir. Hastanemizde yıllar içerisinde *A. baumannii* izolatlarında gentamisin, amikasin ve kolistin, *P. aeruginosa* izolatlarında ise amikasin, aztreonam, kolistin direncinde artış olduğu saptanmıştır. Buna rağmen her iki türde de kolistin en düşük direnç oranına sahip antimikrobiyaldir. Ayrıca çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında kolistinden sonra en duyarlı antimikrobialer aminoglikozidler olduğu belirlenmiştir.

Çıkar ilişkisi Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis* 2014;71:292-301. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12125>
2. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* 2018;7:212527. <https://doi.org/10.7573/dic.212527>
3. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:85-98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398388>
4. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, Danış A. A comparison of the antibiotic susceptibility rates *Pseudomonas aeruginosa* strains causing hospital acquired infections according to years. *ANKEM Derg* 2014;28:94-99.
5. Agarwal S, Kakati B, Khanduri S, Gupta S. Emergence of carbapenem resistant non-fermenting gram-negative bacilli isolated in an ICU of a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res* 2017;11:4-7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24023.9317>
6. Özünel I, Boyacıoğlu Zİ, Güreser AS, Taylan Özkan HA. Çorum eğitim ve araştırma hastanesinde derin trekeal aspirat örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014;71:81-88. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2014.76093>
7. Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermantatif gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *DEÜ Tıp Fak Derg* 2012;26:37-44.
8. Amaya Villar R, Garnacho Montero J. How should we treat acinetobacter pneumonia? *Curr Opin Crit Care* 2019;25:465-472. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000649>
9. Jung SY, Lee SH, Lee SY, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:319. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1916-6>
10. Lynch JP, Zhanel GG, Clark NM. Emergence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:326-345. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602583>
11. Ozdemir M, Erayman I, Gundem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2009;23:127-132.
12. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi. Solunum sistemi örnekleri. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları 2015;44-55. Erişim adresi: <https://www.klimud.org/public/uploads/files/solunum-sistemi-ornekleri.pdf>. Erişim tarihi 12 Nisan 2020
13. Cockerill FR, Patel JB, Alder J, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty-third informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2013;23:1-206. Available at: <https://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-M100S23-susceptibility-testing-2013-no-protection.pdf>. Accessed April 12, 2020
14. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Available at: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed April 04, 2020
15. Tripathi PC, Gajbhiye SR, Agrawal GN. Clinical and antimicrobial profile of *Acinetobacter* spp: an emerging nosocomial superbug. *Adv Biomed Res* 2014;3:13. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124642>
16. Wendel AF, Brodner AH, Wydra S, et al. Genetic characterization and the emergence of metallo- β -lactamase GIM 1 in *Pseudomonas* species and *Enterobacteriaceae* during a long-term outbreak. *Antimicrob Ag Chemother* 2013;57:5162-5165. <https://doi.org/10.1128/AAC.00118-13>
17. Malini A, Deepa EK, Gokul BN, Prasad SR. Nonfermenting gram-negative bacilli infections in a tertiary care hospital in Kolar, Karnataka. *J Lab Physicians* 2009;1:62-66. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.59701>
18. Hao D, Hu Z, Liu X, et al. Analysis of the distribution characteristics and drug resistance of non-fermenting bacterial infection in intensive care unit from 2009 to 2015. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2016;28:439-444. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.2095-4352.2016.05.012>
19. Chawla K, Vishwanath S, Munim FC. Nonfermenting gram-negative bacilli other than *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Spp. causing respiratory tract infections in a tertiary care center. *J Glob Infect Dis* 2013;5:144-148. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.121996>
20. Öncül A, Koçulu S, Elevli K. Bir devlet hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Sisli Etfal Hastan Tıp Bul* 2012;46:60-66.
21. Gazi H, Ecemis T, Kurutepe S, Gürsev N, Sürücüoğlu S. Hastanede yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen gram-negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç. *KLİMİK Derg* 2011;24:112-115. <https://doi.org/10.5152/kd.2011.27>

22. Malekzadegan Y, Abdi A, Heidari H, Moradi M, Rastegar E, Saraie HSE. In vitro activities of colistin, imipenem and ceftazidime against drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates in the south of Iran. BMC Res Notes 2019;12:301. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4344-7>
23. Baumgart AMK, Molinari MA, Silveira AC. Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital. Braz J Infect Dis 2010;14:433-436. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702010000500002>
24. Memish ZA, Shibl AT, Kambal AM, Ohaly YA, Ishaq A, Livermore DM. Antimicrobial resistance among non-fermenting gram-negative bacteria in Saudi Arabia. J Antimicrob Chemother 2012;67:1701-1705. <https://doi.org/10.1093/jac/dks091>
25. Lee YT, Sun JR, Wang YC, et al. Multicenter study of the risk factors for mortality in patients with *Acinetobacter* bacteremia receiving colistin treatment. Int J Antimicrob Agents 2020;55:105956. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105956>
26. Shah AA, Jamil B, Naseem S, et al. Susceptibility pattern of tracheal tube isolates from intensive care unit of Fauji Foundation Hospital Rawalpindi. J Pak Med Assoc 2019;69:981-984.
27. Nowak J, Zander E, Stefanik D, et al. High incidence of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. J Antimicrob Chemother. 2017;72:3277-3282. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx322>

Etik onayı: Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020-GOKAE-0147).

Yazarların makaleye olan katkıları

T.M. ve R.Ö. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.G.Y. ve A.A.G. teoriyi geliştirmiş ve materyal metod bölümünü düzenlemişlerdir. B.O.P. ve T.M. sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirilmesini yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü T.M. tarafından yazılmış, S.K. gözden geçirmiş ve gerekli düzenlemeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.