



KOAH Akut Atak Nedeniyle Yatan Hastalarda Bakteriyel Enfeksiyon Etkenleri, Antibiyotik Direnci ve Komorbiditenin Araştırılması*

Mustafa BEHÇET ¹, Fatma AVCIOĞLU ¹, Emine ÖZSARI ¹,
Tuncer TUĞ ¹, Muhammet Güzel KURTOĞLU ¹

ÖZ

Amaç: Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) akut ataklarının yaklaşık %50'sinden bakteriyel enfeksiyonlar sorumludur. Ampirik antibiyoterapi uygulamasında görülen en ciddi sorunlar direnç gelişimi ve artmış sağlık harcamalarıdır. Bu çalışmada daha önceden KOAH tanısı almış orta veya ağır şiddette akut atak nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastalardan izole edilen bakteriyel enfeksiyon etkenlerini, antibiyotik direnç oranlarını ve komorbiditeyi retrospektif olarak incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2015-2017 yıllarında hastanede yatırılarak tetkik ve tedavi edilen orta veya ağır derecede KOAH akut atak geçiren toplam 138 hastanın bakteriyel tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve Phoenix (Becton Dickinson, ABD) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi kullanılarak, antibiyogram sonuçları ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. KOAH sınıflaması için, atak sayısına ve semptom düzeyine göre belirlenen GOLD-2017 sınıflaması kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda yatarak tedavi edilen 297 hastanın 138'inde (%46,5) bakteri kültüründe üreme saptanmıştır. En sık izole edilen bakteriler *Pseudomonas aeruginosa* %19,6, *Acinetobacter baumannii* %15,2 ve *Klebsiella pneumonia* %10,1 olarak saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa*'da direnç oranları siprofloksasin ve levofloksasin için %30, sefepim ve seftazidim için %26, imipenem için %19, meropenem ve gentamisin için %15, piperasilin/tazobaktam için %11 ve amikasin için %7 olarak saptanırken kolistine direnç saptanmamıştır. KOAH'a eşlik eden hastalıklardan (komorbidite) gastroözafagial reflü (GÖR) (%27,5) daha fazla oranda görülmüştür.

Sonuç: Hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereken orta ve ağır derecede akut atak tanısı alan KOAH'lı olgularda antibiyotik tedavisine başlanmadan önce kültür antibiyogram yapılması hem direnç gelişiminin engellenmesi hem de tedavide etkinlik ve maliyetin azaltılması açısından fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: KOAH; akut atak; enfeksiyon; antibiyotik direnci.

Investigation of Bacterial Infectious Agents, Antibiotic Resistance and Comorbidities in Patients Hospitalized with COPD Acute Attack

ABSTRACT

Aim: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is responsible for approximately 50% of all bacterial infections of lung. The most serious problems seen in empirical antibiotherapy application are resistance development and increased health expenditures. In this study, we aimed to retrospectively examine the bacterial infection agents, antibiotic resistance rates and comorbidities isolated from patients who were hospitalized due to severe acute or moderate acute attack.

Material and Methods: Bacterial identification and antimicrobial susceptibility tests of 138 patients who had moderate or severe COPD acute episodes who were hospitalized in 2015-2017, were performed using conventional methods and Phoenix fully automated bacterial identification system. Antimicrobial susceptibilities were interpreted according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standards. According to GOLD-2017 for COPD classification, number of exacerbations and symptom levels were used.

1 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Bolu, Türkiye

*Bu çalışmanın bir kısmı 04-08 Ekim 2018 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen Uluslararası XXXVIII Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa BEHÇET, e-mail: mustafabehcet@ibu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 28.05.2019, Kabul Tarihi / Accepted: 03.01.2020

Results: In our study, bacterial growing in culture was found in 138 (46.5%) of 297 patients who were hospitalized. The most frequently isolated bacteria were *Pseudomonas aeruginosa* 19.6%, *Acinetobacter baumannii* 15.2% and *Klebsiella pneumoniae* 10.1%. In *Pseudomonas aeruginosa*, resistance rates were 30% for ciprofloxacin and levofloxacin, 26% for cefepime and ceftazidime, 19% for imipenem, 15% for meropenem and gentamicin, 11% for piperacillin/tazobactam, and 7% for amikacin. There was no resistance for colistin. Among the comorbidities of COPD, gastroesophageal reflux (GER) (27.5%) was at higher rate.

Conclusion: In patients with COPD who are diagnosed with moderate to severe acute attack requiring hospitalization and treatment before starting antibiotic treatment, antibiogram will be beneficial in terms of prevention of resistance and reduction of efficacy and cost in treatment.

Keywords: COPD; acute attack; infection; antibiotic resistance.

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) bütün dünyada önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup tüm ölümler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (1). GOLD 2017'ye göre atak tanımı, "semptomlarda ek tedavi gereksinimi ile sonuçlanacak şekilde akut bir kötüleşme" olarak tanımlanmıştır (2). KOAH akut alevlenmelerine solunum yolu enfeksiyonları, hava kirliliği, sıcaklıktaki değişiklik, alerjene maruz kalma ve ilaçların kesilmesi gibi birçok faktör neden olmaktadır (3). Olguların çoğunda akut atakların nedeni trakeobronşiyal enfeksiyon olup yaklaşık %50'sinden bakteriyel enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (4,5). FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) <%50 olanlarda solunum fonksiyonu önemli ölçüde bozulmuş ve baskın olarak izole edilen patojenler Enterobacteriaceae üyeleri ve *Pseudomonas*'tır (3).

Kırk yaşın üzerindeki KOAH'lı hastalarda komorbid durumlar sıklıkla hastalığa eşlik etmekte, hastaların yaşam kalitesini bozmakta ve prognozu da olumsuz şekilde etkileyebilmektedir (6).

KOAH akut atak tedavisinde amaç semptomların hızla giderilmesi ve solunum yetersizliğine gidişin engellenmesidir. Antibiyotik kullanımı ile ilgili plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada ileri derecede KOAH'lı ve solunum yetersizliği gelişen hastalarda akut atakta antibiyotik kullanımının yararı belirgin olarak gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada retrospektif olarak orta veya ağır derecede akut atak geçirip yatarak tedavi edilen hastaların solunum örneklerinden izole edilen bakteri kaynaklı enfeksiyon etkenlerini ve antibiyotik duyarlılıkları ile eşlik eden hastalıkların (komorbidite) incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi klinik araştırmalar ve etik kurulundan (2018/282) izin alınmıştır. KOAH için atak sayısı ve semptom düzeyine göre belirlenen GOLD 2017 sınıflaması kullanılmıştır. Bu sınıflamaya göre atak şiddetinin sınıflandırılması uygulanan tedavi seçeneklerine göre; hafif, orta ve ağır

olarak gruplandırılmıştır (8). Bu çalışmada 2015-2017 yıllarında yatarak tetkik ve tedavi edilen orta ve ağır derecede akut atak geçiren 297 hastadan balgam kültürlerinde üreme saptanan 117'si (%84,8) göğüs hastalıkları servisinde 21'i (%15,2) yoğun bakımda olmak üzere toplam 138 KOAH hastasının balgam kültürü ve antibiyogramları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların tamamı ağır veya çok ağır geçiren hastalardan oluşturulmuştur. Bir hastanın yatış süresince izole edilen aynı bakteriler tek bakteri olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

Balgamın sitolojik olarak kalite değerlendirmesi için Gram boyama yöntemi kullanılmış ve incelenmeye değer örneklerin bakteri kültürü yapılmıştır. Bu ekimlerde %5 koyun kanlı agar, çikolata agar, SDA (saburo dekstros agar) ve EMB (eozin metilen blue) agar besiyerleri (RTA, Türkiye) kullanılmıştır (9). Bakteri tanımlaması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri klasik yöntemler ve Phoenix (Becton Dickinson, ABD) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi kullanılarak yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre değerlendirilmiştir (10).

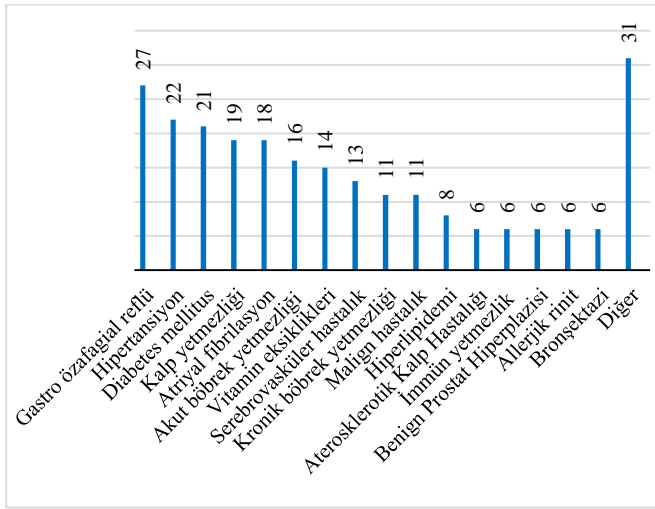
İstatistiksel veriler frekans ve yüzdelerle özetlenmiştir.

BULGULAR

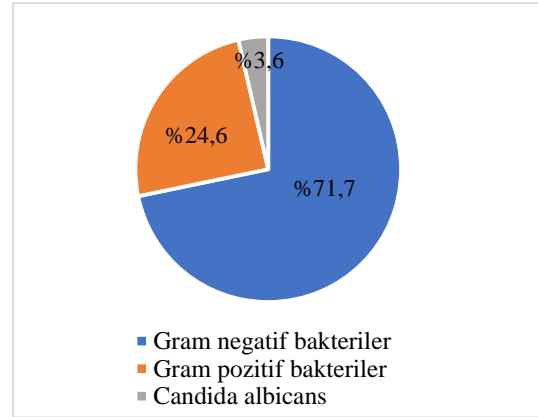
Çalışmamızda göğüs hastalıkları servisindeki 257 hastanın 117'sinde (%45,5), yoğun bakımlardaki 40 hastanın 21'inde (%52,5) olmak üzere toplam 297 hastanın 138'inde (%46,5) kültürlerde üreme saptanmıştır. Kültürlerde üreme saptanan hastaların 101'i (%73,2) erkek, 37'si (%26,8) kadın ve yaş ortalaması (44-91) 71,15 ± 9,82 olarak bulunmuştur. 138 Hastanın 65 (%47,1)'inde KOAH'a eşlik eden hastalıklar saptanmıştır. Bunlardan gastro özafajial reflü (GÖR) (%27,5) KOAH'a eşlik eden hastalıklar arasında daha yüksek oranda belirlenmiştir. KOAH'a eşlik eden diğer hastalıklar Şekil 1'de verilmiştir. Kültürlerde üreyen mikroorganizmaların 99'u (%71,7) Gram negatif bakteri, 34'ü (%24,6) Gram pozitif bakteri ve 5'i (%3,6) maya (*Candida albicans*) olarak saptanmıştır (Şekil 2).

Çalışmamızda balgam kültürlerinde üreme saptanan toplam 138 hastada daha sık görülen bakteriyel enfeksiyon etkenleri *Pseudomonas aeruginosa* (P. aeruginosa) %19,6, *Acinetobacter baumannii* (A. baumannii) %15,2 ve *Klebsiella pneumoniae* (K. pneumoniae) %10,1 oranında saptanmıştır (Şekil 3).

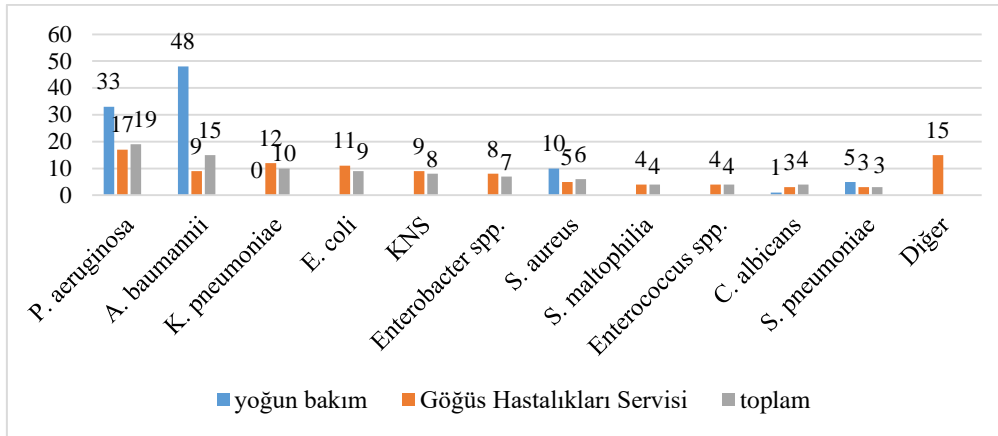
P. aeruginosa için antibiyotik direnç oranları siprofloksasin ve levofloksasin'e %30, seftapim ve seftazidim'e %26, imipenem'e %19, meropenem ve gentamisin'e %15, piperasilin/tazobaktam'a %11 ve amikasin'e %7 saptanırken; *A. baumannii* için siprofloksasin ve levofloksasin'e %86, imipenem, meropenem ve gentamisin'e %76 ve amikasin'e %33 olarak saptanmıştır. Her iki bakteri için de kolistine direnç saptanmamıştır. *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* gibi non-fermenter bir bakteri olan *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) için trimetoprim/sülfametoksazol direncine rastlanmamıştır. Gram negatif bakterilerde göğüs hastalıkları servisi, yoğun bakım ve toplam hasta sayısı için direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. KOAH'a eşlik eden hastalıkların dağılımı (%)
[Diğer: <3'ten daha az sıklıkta eşlik eden hastalıkların toplamı]



Şekil 2. KOAH'lı hastaların balgam kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların genel dağılımı



Şekil 3. KOAH'lı hastaların balgam kültürlerinde üreyen bakteriyel enfeksiyon etkenlerinin dağılımı (%)
[Diğer: Şekilde yer almayan diğer Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler]

Tablo 1. Gram negatif bakterilerin kliniklere göre direnç oranları (%)

Gram negatif bakteriler	<i>P. aeruginosa</i>			<i>A. baumannii</i>			<i>K.pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Entero bacter spp</i>	<i>Diğer</i>
	Servis n=20 %	YB n=7 %	Toplam n=27 %	Servis n=11 %	YB n=10 %	Toplam n=21 %	Servis n=14 %	Servis n=13 %	Servis n=9 %	Servis n=15 %
n=99										
Direnç %										
Kolistin	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
Amikasin	10	0	7	36	20	33	14	8	0	33
Gentamisin	15	14	15	64	90	76	14	15	11	33
TPZ	5	29	11	-	-	-	14	8	0	13
İmipenem	15	29	19	64	90	76	14	15	0	13
Meropenem	15	14	15	64	90	76	14	0	0	13
Siprofloksasin	30	29	30	82	90	86	36	15	0	33
Levofloksasin	30	29	30	82	90	86	36	15	0	33
TMP - SXT	-	-	-	64	90	76	29	8	11	13
Seftazidim	25	29	26	-	-	-	14	15	11	33
Sefepim	25	29	26	-	-	-	36	0	11	20
Seftriakson	-	-	-	-	-	-	43	15	11	33
Sefiksım	-	-	-	-	-	-	36	15	-	-
Sefuroksim	-	-	-	-	-	-	50	15	-	-
Ampisilin	-	-	-	-	-	-	71	15	78	-
AMC	-	-	-	-	-	-	50	15	56	67

- : Çalışılmadı, YB: Yoğun bakım, Servis: Göğüs hastalıkları servisi, TPZ: Tazobaktam/piperasilin, TMP-SXT: Trimetoprim/sulfametoksazol, AMC: Amoksisilin/klavulonol

Tablo 2. Gram pozitif bakterilerin kliniklere göre direnç oranları (%)

Gram pozitif bakteriler	KNS	<i>S. aureus</i>			<i>Enterococcus spp</i>	<i>S. pneumoniae</i>			Diğer	
		Servis n=11 %	Servis n=6 %	YB n=2 %		Toplam n=8 %	Servis n=5 %	Servis n=3 %		YB n=1 %
Vankomisin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Teikoplanin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Linezolid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
*Sefoksitin	55	67	50	63	-	-	-	-	-	-
Siprofloksasin	73	67	50	63	75	-	-	-	-	33
Levofloksasin	73	67	50	63	75	33	0	25	33	33
Klindamisin	0	67	50	63	-	33	0	25	-	-
TMP - SXT	55	50	50	50	-	0	0	0	50	50
Eritromisin	46	100	100	100	-	100	0	75	66	66
Gentamisin	18	50	50	50	-	-	-	-	-	-
Penisilin	-	-	-	-	-	33	100	50	66	66

- : Çalışılmadı, KNS : Koagülaz negatif Stafilokok, YB : Yoğun bakım, Servis : Göğüs hastalıkları servisi, TMP-SXT : Trimetoprim / sülfametoksazol, *Sefoksitin : Metisilin direncini göstermektedir.

Tablo 3. KOAH'ta mikroorganizmaların görülme sıklığı ile ilgili yapılan bazı çalışmalar

(%)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>S. maltophilia</i>	Diğer Gram negatif bakteriler	<i>S. pneumoniae</i>	KNS	<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>C. albicans</i>
¹ Göçmen ve ark. (19)	18,9	-	-	-	-	-	27,1	27	-	-	-	-
¹ Dilektaşlı ve ark. (21)	21,4	4,8	16,7	9,5	-	4,8	9,5	16,7	-	9,5	-	-
² Memikoğlu ve ark. (23)	1,2	-	-	-	-	-	7,1	16,5	-	-	-	-
¹ Kuwal ve ark. (3)	38,2	29,4	2,9	-	-	-	-	5,8	-	23,5	-	-
³ Chen ve ark. (13)	15,3	8,8	10,1	14,5	5,6	-	5,8	5,9	4,7	7,2	4,3	6,1
¹ Lin ve ark. (17)	16,8	19,6	6,9	-	6,1	-	-	2,4	-	6,1	-	-
¹ Madhavi ve ark. (18)	15	59	-	-	-	-	-	6,8	-	13,6	-	-
³ Ma ve ark. (22)	16,9	34,2	11,2	-	-	-	-	8,8	-	7,2	-	-
³ Ko ve ark.(24)	6	-	-	-	-	-	-	5,5	-	-	-	-
¹ Miravitles ve ark.(25)	15	-	-	-	-	-	7	10	-	-	-	-
¹ Groenewegen ve ark.(27)	15	-	-	-	-	-	-	27	-	-	-	-
¹ Kulkarni ve ark. (28)	24,7	20	-	-	-	-	-	22,2	-	-	-	-
¹ Bu çalışma	20,4	10,6	15,9	9,8	6,8	3,8	7,5	3	8,3	6	3,8	3,8

¹ : Yatan hastalar, ² : Yatan ve ayakta hastalar, ³ : Belirtilmemiş, - : Çalışılmadı

Gram pozitif bakteriler arasında daha fazla oranda izole edilen Koagülaz Negatif Stafilokoklar için direnç oranları kinolon grubu ilaçlara %73, metisiline %55, ikinci sıklıkta görülen *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) için metisiline ve kinolon grubu ilaçlara %63 olarak saptanmıştır. Ayrıca biri yoğun bakım hastası olmak üzere beş hastadan (%3,6) *C. albicans* izole edilmiştir. Gram pozitif bakterilerde göğüs hastalıkları servisi, yoğun bakım ve toplam hasta sayısı için direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Komorbid hastalıklar KOAH'ta morbidite, mortalite, hastaneye yatış ve sağlık maliyetlerinin artmasına yol açmaktadır. Başlıca komorbid durumlar: iskelet kas güçsüzlüğü, beslenme bozukluğu-malnütrisyon, kaşeksi, kardiyovasküler sistem hastalıkları (ateroskleroz, iskemik

kalp hastalığı, kalp yetersizliği, pulmoner arteriyel hipertansiyon), diabetes mellitus (DM), osteoporoz, normositik anemi, depresyon ve akciğer kanseridir (11,12). Ülkemizde Çilli ve ark. (6) tarafından 406 hasta ile yapılan bir çalışmada KOAH'da en sık saptanan komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (HT) %22, koroner arter hastalığı (KAH) %8,9, DM (%7,4), kanser %6,4, kalp yetmezliği (KY) %4,9 ve serebrovasküler hastalık (SVH) %2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada KOAH'da komorbid hastalıklar HT (%22,5) ve aterosklerotik kalp hastalığı (%6,5) oranları Çilli ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmaya benzer oranlarda görülürken DM (%21), KY (%19,6), SVH (%13) ve malign hastalıklar (%11,2) daha fazla oranlarda görülmüştür. Çin'de yapılan bir çalışmada 891 KOAH hastasının 395'inde (%44,3) DM, renal yetmezlik, KAH, serebral hemoraji ve diğer hastalıkların eşlik ettiği

bildirilmiş (13) olup çalışmamızdaki 138 hastanın 65'inde (%47,1) KOAH'a eşlik eden hastalık oranı ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak GÖR (%27,5) KOAH'ta komorbid bulgu olarak daha fazla oranda saptanmıştır. Avustralya'da yapılan bir çalışmada KOAH olgularında GÖR prevalansı kontrol popülasyonunun iki katı bulunmuştur (14). ABD Florida'da yapılan bir anket çalışmasında ise 86 KOAH hastasının %37'sinde GÖR semptomları görülmüş ve bu semptomlar artmış KOAH atakları ile ilişkilendirilmiştir (15). Çalışmamızda GÖR'ün KOAH'a eden hastalıklar arasında daha fazla oranda görülmesi bu çalışmaları desteklemektedir.

Yapılan birçok çalışmada KOAH'lı hastaların hava yollarında bakteriyel kolonizasyonun varlığı gösterilmiştir. Kolonize bakterilerin belirli bir eşik değerinin üzerine çıkarak zaten var olan inflamasyonu arttırdığı ve ataklara neden olduğu düşünülmektedir (16). Yapılan bazı çalışmalarda bakteriyel enfeksiyon oranları %30-66,4 olarak bulunmuştur (3,17,18). Bu çalışmada göğüs hastalıkları servisindeki hastaların %45,5'inde, yoğun bakımda yatırılan hastaların ise %52,5'inde olmak üzere toplam hastaların %46,5'inde kültürlerde üreme saptanmış olması bu çalışmalar ile uyumlu görünmektedir.

FEV 1 değeri %50'nin altında olan orta ve ağır KOAH'a sahip uzun süre hastanede yatan hastalarda başta *P. aeruginosa* olmak üzere Gram negatif enterik bakterilerin sık gözlendiği bilinmektedir (19). Çin'de yapılan bir çalışmada 813 örnekten izole edilen mikroorganizmaların %68,1'i Gram negatif, %22,1'i Gram pozitif, %6,1'i *C. albicans* ve %3,7'si diğer bakteriler olarak bildirilmiştir (20). Çalışmamızda 138 örnekten izole edilen mikroorganizmaların %71,7'si Gram negatif, %24,6'sı Gram pozitif ve %3,6'sı *C. albicans* olarak bulunmuş olması yapılan bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

KOAH akut alevlenmesinde etkenlerin dağılımını belirlemek için ülkemizde ve yurt dışında birçok çalışma yapılmış ve farklı dağılım oranları bildirilmiştir (Tablo 3) Ülkemizde Dilektaşlı ve arkadaşlarının (21) yapmış oldukları bir çalışmadaki *P. aeruginosa* için %21,4, *A. baumannii* için %16,7, *E. coli* için %9,5, *S. maltophilia* için %4,8, diğer Gram negatif bakteriler için %9,5 ve *S. aureus* için bildirilen %9,5'lük görülme oranları çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızdaki toplam 138 hastada mikroorganizmaların dağılımı irdelendiğinde *A. baumannii* (%15,2), KNS (%8), *Enterobacter spp.* (%6,5) için bulunan oranlar diğer yapılan çalışmalarda (6,21,22) bulunan yüksek oranlara yakın, *K. pneumoniae* (%10,1), *S. aureus* (%5,8), *S. pneumoniae* (%2,9) ve diğer Gram negatif bakteriler (%7,2) için saptanan oranlar ise diğer yapılan çalışmaların (6,17,19,21-26) düşük oranlarına yakın değerlerde bulunmuştur. *P. aeruginosa* (%19,6), *E. coli* (%9,4), *S. maltophilia* (%3,6), *Enterococcus spp.* (%3,6), *C. albicans* (%3,6) için bulunan oranlar ise diğer yapılan çalışmaların (6,17,18,20-22,25-28) oranlarının ortalamasına yakın bulunmuştur. Etkenlerin farklı oranlarda görülmesi bölgesel farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

KOAH akut atağı geçiren hastalarda daha yoğun olarak saptadığımız *P. aeruginosa* için ülkemizde yapılan bir çalışmada kinolon direnci (levofloksasin %41,

siprofloksasin %38,7) çalışmamızdan daha yüksek, karbapenem direnci (imipenem %8,9, meropenem %2,5) ise daha düşük bulunmuştur (29). Yapılan başka bir çalışmada siprofloksasin (%12,3), sefepim (%16) ve seftazidim (%19,6) için bildirilen direnç oranları çalışmamızdan daha düşük, imipenem (%16,8) ve amikasin (%5,5) için benzer, piperasilin/tazobaktam (%18) için ise daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (30). Yurt dışında yapılan bir çalışmada amikasin %70'ten fazla, meropenem ve seftazidime ise %66 gibi yüksek direnç oranları bildirilmiştir (31).

Bu çalışmada ikinci sıklıkta etken olarak saptadığımız *A. baumannii* için yurt dışında yapılan bir çalışmada, çalışmamızla uyumlu olarak amikasinine karşı %35,7, gentamisin ve imipeneme karşı %50 oranlarında direnç bildirilmiştir (22). Çalışmamızda hem *A. baumannii* için hem de *P. aeruginosa* için kolistin direncine rastlanmamıştır.

Yatan hastalarda özellikle *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve Gram pozitif bakterilerde yüksek direnç oranlarının görülmesi ampirik antibiyotik tedavisine başlarken direnç oranlarının bilinerek antibiyoterapiye başlanması, tedaviye başlamadan önce balgam kültürü yapılması hem tedaviye cevapta hem de gereksiz antibiyotik kullanımını önlemede başarı şansını arttıracığı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Barnes PJ, Burney PG, Silverman EK, Celli BR, Vestbo J, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1: 15076.
2. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2017 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) raporuna bakışı [Internet]. İstanbul: Aves yayıncılık; 2017. [Son güncelleme tarihi: 27 Ekim 2017; Erişim tarihi: 31 Temmuz 2019]. Erişim adresi: <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/1042017161917-tumu.pdf>.
3. Kuwal A, Joshi V, Dutt N, Singh S, Agarwal KC, Purohit G. A Prospective study of bacteriological etiology in hospitalized acute exacerbation of COPD patients: Relationship with lung function and respiratory failure. Turk Thorax J. 2018; 19(1): 19-27.
4. Spiropoulou A, Lagiou O, Lykouras D, Karkoulas K, Spiropoulos K. Periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. In: Manakil JF, editör. Insights into various aspects of oral health. London, UK: Intech Open; 2017. p. 61-71.
5. Cazzola, M, Capuano A, Rogliani P, Matera MG. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. Current opinion in pharmacology. 2012; 12(3): 300-8.
6. Çilli A, Uslu A, Ögüş C, Özdemir T. KOAH'da komorbiditenin prognoza etkisi. Tuberk Toraks. 2004; 52(1): 52-5.
7. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Annals of Internal Medicine. 1987; 106(2): 196-204.
8. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic

- obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(5): 557-82.
9. Bilgehan H, editör. Klinik mikrobiyolojik tanı. 4. Baskı. İzmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları; 2004.
 10. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. [Update: 2013 Dec 28; Cited: 2019 Jul.31]. Available from: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Breakpoint_table_v_4.0.pdf.
 11. Türk Toraks Derneği KOAH tanı ve tedavi uzlaşma raporu. *Turk Thorac J.* 2010; 11(Ek1): 26.
 12. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009; 33(5): 1165-85.
 13. Chen L, Xie ZL, Yang Y. Composition of pathogenic bacteria of chronic obstructive pulmonary disease patients and drug resistance of gram-negative bacilli for various antibiotics. *Biomedical Research.* 2018; 29(4): 827-9.
 14. Lee AL, Button BM, Denehy L, Roberts SJ, Bamford TL, Ellis SJ, et al. Proximal and distal gastro-oesophageal reflux in chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Respirology.* 2014; 19(2): 211-7.
 15. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Coultas D, Lambiase LR, et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006; 130(4): 1096-101.
 16. Donner CF. Infectious exacerbations of chronic bronchitis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999; 54(1): 43-8.
 17. Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, Yang PC, Kuo SH. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Respirology.* 2007; 12(1): 81-7.
 18. Madhavi S, Rama Rao MV, Janardhan Rao R. Bacterial etiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Microbiol Biotechnol Res.* 2012; 2(3): 440-4.
 19. Göçmen H, Yıldız A, Çoban H, Ursavaş A, Yeşilkaya S, Coşkun F ve ark. KOAH Akut atakta enfeksiyon etkenleri ve ampirik antibiyoterapiye direnç profili. *Solunum Hastalıkları.* 2007; 18(4): 93-9.
 20. Nian L, Liangyi X, Gang J, Wei L, Yongliang J. Analysis on constituents and drug resistance of pathogenic bacteria causing chronic obstructive pulmonary disease. *Biomedical Research.* 2017; 28(19): 8586-9.
 21. Dilektaşlı AG, Cetinoglu ED, Ozturk NAA, Coskun F, Ozkaya G, Ursavas A, ve ark. Bacterial etiology in acute hospitalized chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Res J.* 2016; 2(2): 92-106.
 22. Ma X, Cui J, Wang J, Chang Y, Fang Q, Bai C, et al. Multicentre investigation of pathogenic bacteria and antibiotic resistance genes in Chinese patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res.* 2015; 43(5): 699-710.
 23. Memikoğlu KO, Azap A, Kurt Ö, Sözen TH, Tekeli ME. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinde *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2005; 58(2): 57-60.
 24. Ko FW, Ip M, Chan PK, Fok JP, Chan MC, Ngai JC, et al. A 1-year prospective study of the infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2007; 131(1): 44-52.
 25. Miravittles M, Espinosa C, FernándezLaso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study group of bacterial infection in COPD. *Chest.* 1999; 116(1): 40-6.
 26. Wilson R, Sethi S, Anzueto A, Miravittles M. Antibiotics for treatment and prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect.* 2013; 67(6): 497-515.
 27. Groenewegen KH, Wouters EF. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med.* 2003; 97(7): 770-7.
 28. Kulkarni G, Chaudhary D, Bhojari A, Dugad S. Bacteriological profile in sputum and their antibiogram among the patients of acute exacerbation of COPD. *MVP J Med Sci.* 2017; 4(2): 113-7.
 29. Demir N, Yazıcı Y, Çınarka H, Yılmaz H, Şengül C, Babalık M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi olan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2014;71(4): 179-86.
 30. Şimşek A, Yapıcı I, Temiz E, Ocak I, Kolsuz M. Retrospective analysis of antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of *Pseudomonas Aeruginosa* in a chest diseases public hospital. *Eurasian J Pulmonol.* 2016; 18(2): 90-5.
 31. Li XJ, Li Q, Si LY, Yuan QY. Bacteriological differences between COPD exacerbation and community-acquired pneumonia. *Respiratory Care.* 2011; 56(11): 1818-24.