

İçindekiler

Contents

Sayfa (page)

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

- ***Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları: Farklı örnek türlerinde değerlendirme** 37
Antimicrobial susceptibility of Pseudomonas aeruginosa strains: Evaluation in different sample types
Dr Öğr Üyesi Elçin KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI, Dr Öğr Üyesi Cüneyt KURU
- **Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları: Üç yıllık değerlendirme** 43
Antimicrobial resistance ratios of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from various clinical samples: A three- year evaluation
Dr Öğr Üyesi Mustafa BEHÇET, Dr Öğr Üyesi Fatma AVCIOĞLU, Öğr Gör Şeyda KARABÖRK, Prof Dr Muhammet Güzel KURTOĞLU
- **Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi** 49
Detection of distribution and antibiotic susceptibility profiles of nonfermentative Gram negative bacteria isolated from blood cultures
BSc Hazal GÜR, Doç Dr Gülşen HAZIROLAN
- **Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları** 58
Antibiotic susceptibility of Stenotrophomonas maltophilia isolated from various clinical specimens
Uzm Dr Çiğdem ARABACI, Uzm Dr Özgür YANILMAZ, Doç Dr Berrin UZUN
- **Bir üniversite hastanesinde 2014-2018 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Citrobacter* suşlarının antibiyotik direncinin değerlendirilmesi** 65
Evaluation of antibiotic resistance of Citrobacter strains isolated from various clinical samples in a University Hospital Between 2014-2018
Dr Öğr Üyesi Mustafa Kerem ÇALGIN, Doç Dr Yeliz ÇETİNKOL

Sahibi / Owner

Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği adına Dernek Başkanı Prof. Dr. Bülent GÜRLER (On behalf of the Society of Antimicrobial Chemotherapy)

Editör / Editor

Prof. Dr. Derya AYDIN

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Doç. Dr.
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Uzm. Dr.
D. Bahar AKGÜN KARAPINAR

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Prof. Dr. Derya AYDIN
ANKEM Derneği
Topkapı Mahallesi Turgut Özal
Millet Caddesi No: 176 Daire 16
Kat: 5 Fatih / İSTANBUL
Tel: (0212) 219 93 39 / 40
Faks: (0212) 219 93 41
e-posta: ankem@ankemdernegi.org.tr
www.ankemdernegi.org.tr

Hazırlık ve Baskı:



LOGOS YAYINCILIK TİC. A. Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36
D.63/64 34349 Gayrettepe-İstanbul
Tel: (0212) 288 05 41-(0212) 288 50 22
Faks: (0212) 211 61 85
e-mail: logos@logos.com.tr
http://www.logos.com.tr

Yılda 1. sayı Nisan, 2. sayı Ağustos, 3. sayı Aralık olmak üzere üç sayı (dört ayda bir) yayınlanır.

ISSN 1301 - 3114
e-ISSN 2667 - 7652

Yayın türü: Yerel süreli

ANKEM Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM ve Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index) veri tabanlarında yer almaktadır.

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli
(Open Access) bir dergidir.
www.ankemdernegi.org.tr

- Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin belirlenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması

70

Determination of meticillin resistance and investigation of antibiotic susceptibility of Staphylococcus aureus strains isolated from clinical samples

Uzm Dr Neslihan ARICI, Prof Dr Sebahat AKSARAY

OLGU SUNUMU

- *Geotrichum candidum*'un sebep olduğu bir mandibular osteomyelitis olgusu

77

A case of mandibular osteomyelitis caused by Geotrichum candidum

Dr Dilşah BAŞKOL, Dr Deniz AKYOL, Prof Dr Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN,
Prof Dr Dilek Yeşim METİN, Prof Dr Tansu YAMAZHAN, Prof Dr Oğuz Reşat SİPAHİ,
Prof Dr Hüsnü PULLUKÇU

- 34. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi ardından

III

- ANKEM Dergisi Yazım Kuralları

2019, 33(1)'e

Editorial Rules of Bulletin of ANKEM

bakınız

***Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları: Farklı Örnek Türlerinde Değerlendirme**

Elçin Kal Çakmaklıoğulları ©
Cüneyt Kuru ©

Antimicrobial Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa Strains: Evaluation in Different Sample Types

ÖZ

Pseudomonas aeruginosa sıklıkla hastane infeksiyonlarına sebep olan fırsatçı bir patojendir. Birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençli olmaları ve sıklıkla kullanılan antibiyotiklere hızla direnç geliştirebilme yetenekleri *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir. Bu çalışmada, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarını yıllara ve örnek türlerine göre değerlendirerek bölgemiz için uygun ampirik tedavi seçeneklerini belirlemeyi amaçladık.

Nisan 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilen 631 *P.aeruginosa* suşunun antibiyotik direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemi kullanılmıştır.

P.aeruginosa suşlarının en sık izole edildiği birim cerrahi yoğun bakım ünitesi (% 43) olmuştur. Suşlar en fazla solunum yolu örneklerinden (% 42) izole edilmiştir. Amikasin, gentamisin, imipenem, meropenem, seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasin direnç oranları sırasıyla % 7, % 14, % 22, % 23, % 26, % 28, % 29 ve % 30 olarak saptanmıştır. Antibiyotik direnç oranlarında yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kan, apse yara, solunum yolu ve idrar örnek türlerine göre antibiyotik dirençleri karşılaştırılmıştır. Gentamisin direncinde kan, sefepim direncinde kan ve apse yara, piperasilin/tazobaktam direncinde ise kan ve solunum yolu örneklerinde diğer örnek gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$; $p=0.033$; $p=0.048$).

Sonuç olarak her hastanenin antibiyotik direnç oranlarının izlenmesi ampirik tedaviye yön vermek açısından gereklidir. *P.aeruginosa* infeksiyonlarında örnek gruplarına göre antibiyotik direncinin değişkenlik göstermesi ampirik tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: antibiyotik duyarlılığı, örnek türleri, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is an opportunistic pathogen that frequently causes hospital infections. Being naturally resistant to many antibiotics and their ability to rapidly develop resistance to frequently used antibiotics make the treatment of *P.aeruginosa* infections difficult. In this study, we aimed to evaluate the antibiotic resistance rates of *P.aeruginosa* strains isolated from various clinical samples according to years and sample types and to determine the appropriate empirical treatment options for our region.

The antibiotic resistance rates of 631 *P.aeruginosa* strains isolated from inpatients between April 2016 and December 2018 were investigated retrospectively. Automated system Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, USA) was used for identification and antibiotic susceptibility testing of bacteria.

P.aeruginosa strains were mostly isolated in surgical intensive care unit (43 %). Strains were mostly isolated from respiratory tract samples (42 %). The resistance rates of the strains to amikacin, gentamicin, imipenem, meropenem, ceftazidime, cefepime, piperacillin-tazobactam and ciprofloxacin have been found respectively as 7 %, 14 %, 22 %, 23 %, 26 %, 28 %, 29 % and 30%. There was no statistically significant difference in antibiotic resistance rates over the years. Antibiotic resistance of blood, abscess wound, respiratory and urine specimens were compared. A statistically significant difference was found in gentamicin resistance in blood samples, cefepime resistance in blood and abscess wound samples, piperacillin/tazobactam resistance in blood and respiratory samples compared to other sample groups ($p=0.002$; $p=0.033$; $p=0.048$). As a result, monitoring the antibiotic resistance rates of each hospital is necessary to guide empirical treatment. Variation of antibiotic resistance according to sample groups in *P.aeruginosa* infections should be considered in the selection of empirical treatment.

Keywords: antibiotic susceptibility, clinical specimens, *Pseudomonas aeruginosa*

Alındığı tarih: 20.03.2019

Kabul tarihi: 28.05.2019

Yayın tarihi: 30.08.2019

Elçin Kal Çakmaklıoğulları
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Karabük - Türkiye
✉ drelcinkal@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-2497-207X

C. Kuru 0000-0002-8055-0891
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Karabük - Türkiye

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa özellikle bağışıklık sistemi zayıf hastalarda ciddi infeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojendir. İntravenöz veya üriner kateter kullanımı, endotrakeal tüp ve benzer invaziv tıbbi uygulamalar *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonları tetikleyen faktörlerdendir⁽⁴⁾. Bu nedenle nozokomiyal infeksiyonların önemli etkenlerinden biri sayılmaktadır⁽⁶⁾. *P.aeruginosa* solunum sistemi, üriner sistem, dolaşım sistemi, dış kulak yolu, göz ve yara infeksiyonlarına neden olabilmektedir^(20,23).

Antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aminoglikozidler ve kinolonlar *P.aeruginosa* ile oluşan infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdir. Ne var ki birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençli olmaları ve tedavide kullanılan antibiyotiklere de hızla direnç geliştirebilme yetenekleri *P.aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir⁽⁶⁾. Bölgedeki suşların antibiyotiklere duyarlılık oranlarının izlenmesi ampirik tedavi seçiminde önemli katkılar sağlayacaktır.

Çalışmamızda laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını retrospektif olarak incelenmesi, bölgemizde antibiyotik direnç profilinin saptanması ve ampirik tedavi başlangıçlarında literatüre ışık tutulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalardan gönderilen örneklerde saptanan *P.aeruginosa* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatlar, üremenin saptandığı örneğe göre kan, solunum yolu (Balgam, bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirat), apse-yara ve idrar olarak gruplanmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak incelenmiş, antibiyotik direnç oranları yıllara ve örnek gruplarına göre ayrı ayrı belirlenmiştir.

İdrar örnekleri % 5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, ABD) ve Eosine Methylene Blue (EMB) agara (Becton Dickinson, ABD); solunum ve apse yara örnekleri % 5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolatamsı agara 0.01 ml hacmindeki özelerle ekilmiştir. Kan örnekleri uygun şişelere ekilerek BACTEC 9050 otomatik kan kültürü sisteminde (Becton Dickinson, ABD) değerlendirilmiş, üreme saptanan şişelerden % 5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolatamsı agara pasajları yapılmıştır. Plaklar 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir⁽²²⁾.

Antibiyotik dirençleri arasında yıllara ve örnek türlerine göre anlamlı bir farkın olup olmadığı ki-kare testi ile değerlendirilmiş, % 95 güven aralığında, p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma için Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.5462 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamıza yatan hastalardan izole edilen 631 *P.aeruginosa* suşu dahil edilmiştir. Bunların 265'i solunum yolu, 136'sı kan, 116'sı idrar ve 114'ü apse-yara örneklerinden oluşmaktadır. En sık *P.aeruginosa* üremesinin solunum yolu örneklerinde (% 42) olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. *P.aeruginosa* suşlarının izole edildikleri örneklere göre dağılımları.

	n	%
Solunum yolu*	265	42
İdrar	116	18
Apse yara	114	18
Kan	136	22
Toplam	631	100

* Balgam, bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirat

P.aeruginosa suşlarının kliniklere göre dağılımına baktığımızda en sık cerrahi yoğun bakım (% 43) daha sonra sırasıyla dahili servisler, palyatif servis, dahili yoğun bakım ve cerrahi servisten olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. *P.aeruginosa* izole edilen hastaların kliniklere göre dağılımları.

Servis	n	%
Dahili Yoğun Bakım	84	13
Cerrahi Yoğun Bakım	270	43
Dahili Servis	116	18
Cerrahi Servis	73	12
Palyatif Servis	88	14
Toplam	631	100

P.aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranları incelendiğinde amikasin (% 7) ve gentamisin (% 14) için en düşük, piperasilin/tazobaktam (% 29) ve siprofloksasin (% 30) için en yüksek direnç oranları saptanmıştır. Antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Yıllara göre antibiyotiklere dirençli izolat sayıları ve oranları [n (%)].

Antibiyotik	2016 (161)	2017 (262)	2018 (208)	Toplam (631)	p
Amikasin	14 (9)	16 (6)	14 (7)	44 (7)	0.589
Gentamisin	24 (15)	29 (11)	37 (18)	90 (14)	0.113
İmipenem	29 (18)	58 (22)	53 (25)	140 (22)	0.230
Meropenem	30 (19)	58 (22)	54 (26)	142 (23)	0.243
Seftazidim	45 (28)	66 (25)	55 (26)	166 (26)	0.820
Sefepim	47 (29)	70 (27)	57 (27)	174 (28)	0.856
Piperasilin/Tazobaktam	57 (35)	68 (26)	59 (28)	184 (29)	0.110
Siprofloksasin	55 (34)	81 (31)	53 (25)	189 (30)	0.177

Tablo 4. *P.aeruginosa* suşlarının örneklerle göre antibiyotik dirençleri [n (%)].

Antibiyotik	Kan (136)	Solunum (265)	Apse/Yara (114)	İdrar (116)	p
Amikasin	5 (4)	23 (9)	10 (9)	6 (5)	0.202
Gentamisin	6 (4)	42 (16)	20 (18)	22 (19)	0.002
İmipenem	27 (20)	71 (27)	21 (18)	21 (18)	0.124
Meropenem	28 (21)	72 (27)	19 (17)	23 (20)	0.097
Seftazidim	30 (22)	74 (28)	34 (30)	28 (24)	0.451
Sefepim	26 (19)	78 (29)	40 (35)	30 (26)	0.033
Siprofloksasin	31 (23)	79 (30)	39 (34)	40 (34)	0.142
Piperasilin/Tazobaktam	31 (23)	90 (34)	36 (32)	27 (23)	0.048

P.aeruginosa suşlarının örnek türlerine göre antibiyotik direnç oranlarına baktığımızda kan, solunum yolu, apse-yara örneklerinde en az direncin amikasin (% 4, % 9, % 9) ve gentamisine (% 4, % 16, % 18); idrar örneklerinde ise amikasin (% 5) ve imipeneme (% 18) olduğu saptanmıştır. En yüksek direnç oranlarının ise kan, solunum örneklerinde siprofloksasin (% 23, % 30) ve piperasilin/tazobaktam (% 23, % 34); apse ve idrar örneklerinde siprofloksasin (% 34, % 34) ve sefepime (% 35, % 26) olduğu saptanmıştır. Gentamisin, sefepim ve piperasilin/tazobaktam direncinde örnek türlerine göre anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.002$; $p=0.033$; $p=0.048$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

P.aeruginosa birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olmasının yanı sıra, antibiyotik tedavisi sırasında dirençli suşların ortaya çıkabilmesi nedeniyle de tedavide büyük zorluklara sebep olmaktadır⁽¹⁸⁾. Sıklıkla genel durumu kötü, invaziv girişimlerin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavinin uygulandığı yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni ola-

rak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda *P.aeruginosa*'nın en sık yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği bildirilmiştir^(5,17,21). Bizim yaptığımız çalışmada da *P.aeruginosa*'nın en sık cerrahi yoğun bakımdan (% 43) izole edildiği saptanmış olup bunu dahili servisler (% 18), palyatif servis (% 14), dahili yoğun bakım (% 13) ve cerrahi servisler (% 12) takip etmektedir. Palyatif servisin *P.aeruginosa* enfeksiyonu açısından üçüncü sırada bulunması dikkat çekicidir. Palyatif serviste yatan hastaların çoğunun radyoterapi ve kemoterapi alan genel durumu kötü kanser hastalarından oluşması ve hastalarda dekübit ülserinin sıklıkla görülmesinin buna sebep olabileceği düşünülmüştür.

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa*'ların izole edildiği örneklerle göre gruplandırıldığında; yapılan çalışmalarda ilk sırayı solunum yolu örneklerinin aldığı görülmüştür^(7,14,24). Bizim yaptığımız çalışmada da *P.aeruginosa* en sık solunum yolu (% 42) örneklerinden sonra sırasıyla kan (% 22) apse-yara (% 18) ve idrar (% 18) örneklerinden izole edilmiştir.

Aminoglikozidler *Pseudomonas* enfeksiyonlarında tek başlarına değil kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Özyurt ve ark.⁽¹⁹⁾ amikasin % 4, gentamisine % 25; Eyigör ve ark.⁽¹²⁾ amikasin % 1, gentamisine % 4 oranında dirence rastlamışlardır. Başka bir çalışmada 52.637 *P.aeruginosa* izolati incelenmiş, en düşük direnç oranının (%7) amikasin karşı olduğu saptanmıştır⁽¹³⁾. Ülkemizde Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi (UAMDS) 2013 yılı raporuna göre *P.aeruginosa* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotığın amikasin (% 88) olduğu belirlenmiştir⁽²⁵⁾. Bizim yaptığımız çalışmada amikasin % 7, gentamisine % 14 ile en düşük direnç oranları saptanmıştır. Amikasin ve gentamisin direncinde yıllar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Örnek grupları arasında ise gentamisin direnci kan örneklerinde diğer örnek türlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.002$). *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında tedavi sırasında direnç gelişebilmektedir⁽¹⁸⁾. Bunun önüne geçebilmek amacıyla kombine tedaviler önerilmektedir. Bu kombinasyonların başında beta laktam antibiyotiklerle aminoglikozitlerin kom-

binasyonu gelmektedir. Aminoglikozitlerden amikasin enzimatik modifikasyonlardan daha az etkilenmesi nedeniyle direnç gelişimine çok az rastlanmaktadır⁽¹⁵⁾. Bu nedenle kombinasyon tedavisinde amikasin daha sık tercih sebebidir. Gentamisin özellikle kan enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi olarak daha az tercih edilmesi direnç oranlarının düşük çıkmasına sebep olabilir.

P.aeruginosa'ya karşı en etkili kinolon grubu antibiyotik olarak bilinen ve tedavide tek başına ya da kombine edilerek kullanılan siprofloksasine direnç oranını Durmaz ve ark.⁽⁸⁾ % 47, Aktepe ve ark.⁽¹⁾ % 33, Ekincioglu ve ark.⁽¹⁰⁾ ise % 21 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan bir meta-analiz sonucuna göre siprofloksasin için 11 yıllık genel direnç oranı % 34 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Bizim çalışmamızda bu oran % 30 olarak saptanmış olup yıllar arasında ve örnek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Karbapenemler *P.aeruginosa* suşlarına karşı en etkin beta-laktam grubu antibiyotikler olarak bilinmekle beraber tedavide sıklıkla kullanılmaları direnç oranlarının giderek artmasına sebep olmaktadır. Tümer ve ark.⁽²⁴⁾ imipenem % 19, meropenem % 25; Gültepe ve ark.⁽¹⁴⁾ imipenem % 33, meropenem % 29; Durmaz ve ark.⁽⁸⁾ ise imipenem ve meropenem % 37 oranında direnç bulmuşlardır. Çok merkezli HiTIT surveyans çalışması sonuçlarına göre *P.aeruginosa* izolatlarında imipenem direnci % 28 olarak bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Yapılan bir meta-analizde 11 yıllık ortalama imipenem direnç oranı % 29 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Bizim çalışmamızda imipenem % 22, meropenem % 23 oranında direnç saptanmıştır. Yıllara göre artan direnç oranları dikkat çekmekle beraber yıllar arasında ve örnek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenemlerin sık kullanımı, bu ajanlara karşı direnç gelişiminde tetikleyici rol oynayabilmektedir.

Sefepim üçüncü kuşak sefalosporinlere kıyasla daha stabil olması nedeniyle özellikle hastane kökenli gelişen *P.aeruginosa* enfeksiyonlarına karşı yüksek aktiviteye sahiptir. Seftazidim ise *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri-

dir. Ekşi ve ark.⁽¹¹⁾ sefepime % 26, seftazidime % 27; Dünder ve ark.⁽⁹⁾ sefepime % 31, seftazidime % 34 direnç oranları bulmuşlardır. HITiT süveyans çalışmasında *P.aeruginosa* izolatlarında sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla % 32 ve % 25 olarak, 11 yıllık verilerin analizini kapsayan meta-analiz sonuçlarına göre ise sefepim ve seftazidim direnç oranları sırasıyla % 41 ve % 43 olarak saptanmıştır^(2,16). Bizim çalışmamızda sefepime % 26, seftazidime ise % 28 oranında direnç bulunmuştur. Yıllara göre dirençler arasında her iki antibiyotik için anlamlı fark bulunmamıştır. Örnek türlerine göre antibiyotik direncini karşılaştırdığımızda sefepimin kan örneklerinde direncinin diğer örnek gruplarına göre düşük çıkması, apse yara örneklerinde ise yüksek çıkması nedeniyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.033$). Seftazidimin örnekler arasında antibiyotik direncinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebi hastanemizde sefepimin kan enfeksiyonlarında daha az apse yara enfeksiyonlarında ise daha sık tercih edilmesi olabilir.

Piperasilin/tazobaktam direnç oranları Ekincioglu ve ark.⁽¹⁰⁾ yaptığı çalışmada % 15 Tümer ve ark.⁽²⁴⁾ yaptığı çalışmada ise % 42 olarak bulunmuştur. Ülkemizde çok merkezli gerçekleştirilen HITiT süveyans çalışması sonuçlarına göre % 22 olarak bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Bizim yaptığımız çalışmada piperasilin/tazobaktamın direnç oranı % 29 olarak saptanmış olup yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Örnek grupları arasında antibiyotik dirençlerini karşılaştırdığımızda ise kan örneklerinde direncin düşük solunum yolu örneklerinde yüksek bulunması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.048$). Bunun sebebi hastanemizde solunum yolu örneklerinde sıklıkla tercih edilirken kan enfeksiyonlarında tercih edilmemesinden olabilir. Yapılan çalışmalar solunum yolu örneklerinde piperasilin/tazobaktam duyarlılığının yüksek olduğunu bildirir de bizim hastanemizde sık kullanıma bağlı yüksek direnç oranları gelişmiştir^(3,25).

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak örnek gruplarına göre antibiyotik dirençleri karşılaştırılmış olup gentamisin, sefepim ve piperasilin/

tazobaktam için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.002$; $p=0.033$; $p=0.048$). *P.aeruginosa*'nın ampirik tedavisinde, gentamisin ve sefepimin kan enfeksiyonlarında piperasilin/tazobaktamın ise hem kan hem de idrar yolu enfeksiyonlarında diğer örnek türlerine göre direnç oranının düşük olması nedeniyle tercih edilebilir olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak *P.aeruginosa* ile ilgili antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi için farklı örnek türlerini göz önünde bulundurarak daha fazla sayıda suşla ve farklı merkezler tarafından yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Böylece farklı merkezlerin verileri karşılaştırabilecek ve farklı enfeksiyon lokalizasyonları için tercih edilecek ampirik tedavi seçenekleri daha etkin belirlenebilecektir.

Teşekkür: İstatistik analizlerimizde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Seyit Ali Kayış'a teşekkürlerimizi sunarız.

Etik Kurul Onayı: Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.5462 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was made on 77192459-050.99-E.5462 from Karabük University School of Medicine Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Aktepe OC, Aşık G, Çetinkaya Z. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2010;40:225-31.
2. Aykan ŞB, Çiftci İH. Meta-Analiz: Türkiye'de *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının son 11 yıldaki antibiyotik direnç değişimi. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(3):352-65.

3. Bakar ÖY, Gönüllü N, Akkuş S, Güler SM, Aygün G. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg. 2017;31(3):92-6.
4. Breidenstein EB, de la Fuente-Núñez C, Hancock RE. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance Trends Microbiol. 2011;19(8):419-26.
5. Çelik C, Gözel MG, Uysal EB, Bakıcı MZ, Gültürk E. Antimicrobial resistance patterns of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from blood stream infections:six-year evaluation, KlimikDerg. 2013;26(3):108-12.
6. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daures J, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. Journal of Hospital Infection. 2004;57(3):209-16.
7. Duman Y, Kuzucu Ç, Kaysadu H, Tekerekoğlu MS. Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: kesitsel bir çalışma. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg. 2012;1(1): 41-5.
8. Durmaz S, Özer TT. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. Abant Med J. 2015;4(3):239-42.
9. Dünder D, Tamer GS: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2009;23(1):17-21.
10. Ekincioglu P, Perçin D. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu. Sağlık Bilimleri Derg. 2013;22(2):141-9.
11. Ekşi F, Bayram A, Balcı İ, Özer G. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında indüklenebilir beta-laktamaz aktivitesinin ve antibiyotiklere direncin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2007;37(3):142-6.
12. Eyigör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg. 2009;23(3):101-5.
13. Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(7):2431-6.
14. Gültepe B, Iraz M, Ceylan A, Doymaz MZ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg. 2014;28(1):32-6.
15. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu A. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. Gülhane Tıp Derg. 2011;53:119-22.
16. Gür D, Gülay Z, Akan ÖA ve ark. Türkiye’de hastane izolatu gram-negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HITIT surveyansının sonuçları. Mikrobiyol Bul. 2008;42(4):537-44.
17. Köse Ş, Atalay S, Ödemiş İ, Adar P. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg. 2014;28(3):100-4.
18. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002;34:634-40.
19. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baylan O, Hoşbul T, Ardiç N, Bektöre B. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* izolatlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2010;24(3):124-9.
20. Paköz Nİ, Doğan ŞS, Aral M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2011;25(2):73-8.
21. Şafak B, Kılınç O, Tunç N, Topçu B. Türkiye’de bir devlet hastanesinde 2010-2016 yılları arasında *Pseudomonas aeruginosa* antimikrobiyal duyarlılık Sonuçları. ANKEM Derg. 2018;32(1):31-6.
22. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical breakpoints bacteria version 5.0 http://eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/
23. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2009;23(2):54-8.
24. Tümer S, Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A. Antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens. ANKEM Derg. 2015;29(3):99-104.
25. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2013 Yıllık Raporu, http://uamdss.thsk.gov.tr/index.php?option=com_phocadownload&view=category&download=21:uamdss-2013-raporu&id=6:raprlar&Itemid=13

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Oranları: Üç Yıllık Değerlendirme*

Mustafa Behçet ©
Fatma Avcıoğlu ©
Şeyda Karabörk ©
Muhammet Güzel Kurtuluş ©

Antimicrobial Resistance Ratios of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Various Clinical Samples-A Three- Year Evaluation

Öz

Pseudomonas aeruginosa, hastane enfeksiyonlarında en sık görülen fırsatçı patojenlerden biri olup morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir. Bu çalışmada *P.aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarını belirleyerek antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2015-2017 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 380 *Paeruginosa* suşu retrospektif olarak incelenmiştir. Gönderilen örnekler % 5 koyun kanlı agar, Eosin Methylene Blue (EMB) agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine, kan ve steril vücut sıvıları ise BACTEC 9120 kan kültürü sistemine ait şişelere ekilmiştir. Bakteri tanımlaması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için konvansiyonel yöntemler ve Phoenix tam otomatik bakteri tanımlama sistemi kullanılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre yorumlanmıştır. *Paeruginosa* suşlarının klinik örneklerle göre dağılımı ve antimikrobiyal direnç oranları araştırılmıştır.

Paeruginosa suşları en sık % 47.1 oranında yoğun bakımlardan izole edilmiştir. Suşların % 52.4'ü solunum yolu, % 21.8'i idrar, % 21.3'ü yara ve % 4.4'ü de diğer örneklerden elde edilmiştir. En az direnç kolistin (% 6.7) ve amikasin (% 11.6) karşı bulunmuştur. Kolistin, gentamisin, seftazidim, piperasilin / tazobaktam, levofloksasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem için son üç yılda direnç oranlarında değişiklik olmamıştır. Sefepim ve aztreonam karşı son iki yılda direnç artışı saptanmıştır.

Çalışmada saptanan sonuçların hastane enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarında katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, klinik örnek, *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is one of the most common opportunistic pathogens in nosocomial infections and has quite high morbidity and mortality rates. In this study, it was aimed to determine the antimicrobial resistance rates to contribute to the antibiotic use policies.

A total of 380 *Paeruginosa* strains isolated from various clinical specimens in 2015-2017 were investigated retrospectively. The samples were inoculated to 5 % sheep blood agar, Eosin Methylene Blue (EMB) agar and chocolate agar media and blood-sterile body fluids were inoculated to BACTEC 9120 blood culture system. Bacterial identification and antimicrobial susceptibility tests 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. Distribution of *Paeruginosa* strains according to clinical samples and antimicrobial resistance rates were investigated.

Paeruginosa strains were most frequently isolated from intensive care units with a rate of 47.1 %. "The strains were obtained from the respiratory tract (52.4 %), urine (21.8 %), wound (21.3%), and the other samples (4.4 %)." The least resistance was found against colistin (6.7%) and amikacin (11.6 %). There has been no change in the resistance rates for colistin, gentamicin, ceftazidime, piperacillin / tazobactam, levofloxacin, ciprofloxacin, imipenem and meropenem in the last three years. Increased resistance to cefepime and aztreonam has been observed in the last two years.

It was thought that the results obtained in the study would contribute to empirical treatment of hospital infections and rational antibiotic use policies.

Keywords: antibiotic resistance, clinical specimens, *Pseudomonas aeruginosa*

Alındığı tarih: 20.05.2019

Kabul tarihi: 12.07.2019

Yayın tarihi: 30.08.2019

Mustafa Behçet

Bolu Abant İzzet Baysal Üniv. Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bolu-Türkiye

✉ mustafabehcet@ibu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-5676-6983

F. Avcıoğlu 0000-0002-6011-7775

Ş. Karabörk 0000-0002-9026-4485

M. G. Kurtuluş 0000-0002-7057-2501

Bolu Abant İzzet Baysal Üniv. Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bolu-Türkiye

*Uluslararası XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji
Kongresi'nde sunulmuştur.
PS106 (4-8 Kasım 2018, Antalya)



© Telif hakkı Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Derneği'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Society of Antimicrobial Chemotherapy. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarının morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olup tüm dünyada hastane enfeksiyonlarında en sık görülen fırsatçı patojenlerden biridir. Avrupa'da 17 ülkeden 1417 yoğun bakım ünitesinde yapılan European Prevalence Infection in Intensive Care (EPIC) çalışmasında *P.aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* grubu ve *S.aureus* ile birlikte en sık izole edilen nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden biri olarak bildirilmiştir⁽⁸⁾. *P.aeruginosa* dünya çapında nozokomiyal enfeksiyonların % 10-15'inden sorumludur⁽³⁾.

P.aeruginosa, özellikle hastane ortamında bakteriyemi, menenjit, beyin apsesi, pnömoni, otit, septik artrit, osteomyelit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, diyare gibi enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir⁽¹⁸⁾.

P.aeruginosa yapısal özellikleri gereği çok çabuk direnç geliştirebilen bir bakteridir. Yanlış ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, direnç gelişimini arttırmakta ve hastanelerdeki yoğun antibiyotik baskısı da bu dirençli suşların oluşmasına yol açmaktadır⁽¹⁹⁾. Son yirmi yıl içinde dirençli *P.aeruginosa* suşlarının sıklığında dramatik bir artış görülmüştür. Başlangıçta duyarlı izolatların tedavi sonrasında direnç kazanması ve çoklu ilaç dirençli (MDR) izolatlarının ortaya çıkması tedaviyi daha da zorlaştırmıştır⁽¹⁷⁾. *P.aeruginosa* suşlarının duyarlılık oranları, çeşitli ülkelerde ve bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Antimikrobiyal ilaçların duyarlılıkları aynı hastanenin farklı bölgelerinde ve zaman içinde değişebilmektedir. Klinik örneklerden izole edilen suşların antibiyotiklere direnç durumunun bilinmesi uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır⁽²⁵⁾.

Bu çalışmada hastanemizde 2015-2017 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranlarını saptayarak bu enfeksiyonların ampirik tedavisine ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 380 *P.aeruginosa* suşu retrospektif olarak incelenmiştir. Her hastadan üretilmiş olan tek suş çalışmaya dahil edilmiştir. Kan ve steril vücut sıvıları BACTEC 9120 kan kültürü sistemine (Becton Dickinson, ABD) ait şişelere ekilerek 37°C'de en fazla yedi gün süreyle inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren örneklerin tanımlamasında ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin saptanmasında klasik yöntemlerin yanısıra Phoenix (Becton Dickinson, ABD) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi de kullanılmıştır. Gönderilen diğer örnekler ise % 5 koyun kanlı, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolatamsı agar (RTA, Tükiye) besiyerlerine ekilmiş olup aerobik ortamda 35°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılıkları klasik yöntemlerin yanısıra Phoenix (Becton Dickinson, ABD) tam otomatik bakteri tanımlama sistemiyle yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre yorumlanmıştır⁽²⁴⁾. *P.aeruginosa* suşlarının cinsiyet, gönderilen klinikler, izole edilen örnekler göre dağılımlarının yanı sıra antimikrobiyal direnç oranları da incelenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı (SPSS 24.0) ile, Pearson Ki-kare testi ve yüzdelik oranlar kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan testler için p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Toplam 380 *P.aeruginosa* suşunun % 63.2'si erkek, % 36.8'i kadın hastalardan izole edilmiştir. Hastaların yaşları 20-93 arasında olup yaş ortalaması 66.67±15.29 olarak saptanmıştır.

P.aeruginosa suşları en fazla oranda (% 47.1) yoğun bakım hastalarından izole edilirken, enfeksiyon hastalıkları % 14.2, göğüs hastalıkları % 11.1, gastroenteroloji cerrahi % 4.2, üroloji % 3.9, iç hasta-

Tablo. *P.aeruginosa*'nın antimikrobiyallere direnç oranları [dirençli sayı/test edilen sayı (%)].

Antibiyotikler	2015		2016		2017		p*	Toplam	
Kolistin*	5/111	(4.5)	8 /104	(7.7)	7/82	(8.5)	0.483	20/297	(6.7)
Amikasin	19/150	(12.7)	17/125	(13.6)	8/105	(7.6)	0.320	44/380	(11.6)
Gentamisin	30/150	(20)	31/125	(24.8)	14/105	(13.3)	0.093	75/380	(19.7)
Seftazidim	24/150	(16)	32/125	(25.6)	26/105	(24.8)	0.101	82/380	(21.6)
PTZ	25/150	(16.6)	33/125	(36.4)	27/105	(25.7)	0.098	85/380	(22.4)
Sefepim	25/150	(16.6)	36/125	(28.8)	31/105	(29.5)	0.021	92/380	(24.2)
Levofloksasin	36/150	(24)	31/125	(24.8)	30/105	(28.6)	0.694	97/380	(25.5)
Siprofloksasin	36/150	(24)	37/125	(29.6)	31/105	(29.5)	0.493	104/380	(27.4)
İmipenem	44/150	(29.3)	46/125	(36.8)	30/105	(28.6)	0.306	120/380	(31.6)
Meropenem	49/150	(32.7)	44/125	(35.2)	29/105	(27.6)	0.463	122/380	(32.1)
Aztreonam	59/150	(39.3)	89/125	(71.2)	60/105	(57.1)	0.000	198/380	(54.7)

PTZ: Piperasilin/tazobaktam

p*: 2015-2017 yıllarında direnç oranlarının karşılaştırılması

Kolistin*: Phoenix (Becton Dickinson, ABD) tam otomatik bakteri tanımlama sistemiyle çalışılmıştır.

lıkları % 3.4 ve diğer kliniklerden % 16 oranında izole edilmiştir. *P.aeruginosa* suşlarının sıklık sırası balgam (% 52.4), idrar (% 21.8), yara (% 21.3) ve diğer örnekler (% 4.4) şeklinde saptanmıştır.

Kolistin, gentamisin, seftazidim, piperasilin / tazobaktam, levofloksasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem için son üç yılda direnç oranlarında değişiklik olmamıştır ($p>0.05$). 2015 yılına göre 2016 ve 2017 yıllarında sefepim ($p=0.021$) ve aztreonama ($p=0.000$) karşı son iki yılda direnç artışı saptanmıştır. Hastanemizde *P.aeruginosa*'da en az direnç kolistine karşı gözlenmiştir. 2015 yılında % 4.5 olan direnç oranı, 2016 yılında %7.7 ve 2017 yılında % 8.5'e yükselmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.483$). Sırasıyla en az direnç gözlenen ikinci ve üçüncü antibiyotikler olan amikasin ($p=0.320$) ve gentamisine ($p=0.093$) karşı 2015 (% 12.7, % 20) ve 2016 (% 13.6, % 24.8) yıllarına göre 2017 (% 7.6, % 13.3) yılında gözlenen direnç oranlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sırasıyla piperasilin / tazobaktam ve seftazidim karşı 2015 (% 16.6, % 16) yılına göre 2016 (% 36.4, % 25.6) ve 2017 (% 25.7, % 24.8) yıllarında görülen direnç oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. *P.aeruginosa*'nın yıllara göre antimikrobiyallere direnç oranları Tablo'da verilmiştir.

TARTIŞMA

P.aeruginosa daha çok hastane enfeksiyonu şeklinde olmak üzere, immün yetmezliği, malign veya metabolik hastalığı olanlarda, yaşlılarda, ağır yanıklı kişilerde, uzun süre kemoterapi-radyoterapi alanlarda en önemli enfeksiyon etkenlerinden biridir⁽²⁰⁾. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda *P.aeruginosa* değişik oranlarda olmakla birlikte en sık yoğun bakımlardan (% 43-88.3) izole edilmiştir^(8,14). Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da *P.aeruginosa* en sık yoğun bakımlardan (% 47.1) izole edilmiştir.

Solunum yolu örnekleri *Pseudomonas* izolatlarının en sık kaynağı olup bunu yara, idrar ve kan örnekleri izlemektedir⁽⁵⁾. Ülkemizde (% 16-56.7) ve yurtdışında (% 38-60.99) yapılan bazı çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da (% 52.4) *P.aeruginosa* en sık solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir^(1,6,13,22,25,27).

P.aeruginosa farklı mekanizmalarla antibiyotiklere karşı direnç geliştirmektedir. Beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç gelişimi Amp C tipi beta-laktamaz sentezlenmesi, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, karbapenemazlar, dış membran geçirgenliğinde azalma ve aktif dışa pompalama mekanizmaları şeklindedir. Aminoglikozid değiştirici enzimlerle aminoglikozidlere, DNA giraz-enzim mutasyonlarıyla kinolonlara direnç kazandıkları bilinmekte-

dir. Ayrıca birkaç direnç mekanizmasının birlikte görüldüğü çoğul dirençli suşlar *P.aeruginosa*'da yaygındır⁽⁷⁾.

P.aeruginosa için beta laktam antibiyotikler ile ilgili değişik direnç oranlarına rastlanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda piperasilin / tazobaktam için % 15.4-71, seftazidim için % 23.5-42, sefepim için % 24.6-45.8, imipenem için % 23.8-61.2, meropenem için 24.6-54.1 ve aztreonam için % 55 direnç oranları bildirilmiştir^(2,4,6,9,11,12,15,23,25,29).

Yurtdışında yapılan çalışmalarda piperasilin / tazobaktam için % 7-38.5, seftazidim için % 15.7-58.0, sefepim için % 14.6-52.5, imipenem için % 8.6-20.8, meropenem için % 6.2-6.5 ve aztreonam için % 36.3 direnç oranları bildirilmiştir^(1,13,21,22,28). ABD, Fransa, Almanya, İtalya ve İspanya'da yapılan ortak bir çalışmada sefalosporinlere karşı direnç oranı % 18.6-40.5, karbapenemlere karşı % 21-52.7 ve beta-laktamaz inhibitörlerine karşı % 55.8-79.5 gibi yüksek direnç oranları saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Yapılan bu çalışmalarda farklı direnç oranları bildirilmiş olmakla birlikte çalışmamızda seftazidim için saptadığımız % 21.6, piperasilin/tazobaktam için % 22.4, sefepim için % 24.2, imipenem için % 31.6, meropenem için % 32.1 ve aztreonam için % 54.7'lik direnç oranları ülkemizde ve yurt dışında yapılan bir çok çalışmayla uyumluluk göstermiştir^(2-4,6,9,11,16,21-23,25,29). Çalışmamızda piperasilin / tazobaktam ve seftazidime karşı 2015 yılına göre 2016 ve 2017 yıllarında görülen direnç oranlarındaki artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0.05$) sefepim ve aztreonama karşı 2015 yılına oranla 2016 ve 2017 yıllarında direnç artışı saptanmıştır ($p=0.021$). Direnç oranlarındaki farklılıkların, hastanelerde uygulanan farklı antibiyotik kullanım politikaları ve yoğun bakım ya da hastanede uzun süre yatma gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Pseudomonas tedavisinde kullanılan bir diğer grup antibiyotik kinolonlardır. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda siprofloksasin için direnç oranı % 19.7-45.9, levofloksasin için % 23.8-52, yurtdışında yapılan çalışmalarda siprofloksasin için direnç oranı % 22.5-49 levofloksasin için % 16.5-26.7 olarak bildirilmiştir^(1,2,4,6,9,11,12,15,21-23,25,28,29). Çalışmamızdaki kinolon grubu ilaçlara karşı son üç yılda direnç oranların-

da herhangi bir değişiklik gözlenmemiş olup ($p>0.05$) siprofloksasin için saptadığımız % 27.4 ve levofloksasin için % 25.5'lik direnç oranı bu çalışmalardaki direnç oranlarıyla benzerlik göstermiştir.

Aminoglikozid grubundan amikasin, modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için grubun diğer üyelerine kıyasla daha nadir direnç gelişmektedir⁽¹⁰⁾. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda amikasin için direnç % 9-43, gentamisin için % 17.2-75 olarak bildirilirken yurt dışında yapılan çalışmalarda amikasin için direnç % 3-16.7 ve gentamisin için % 13.5-47 oranlarında bulunmuştur^(1,2,4,6,9,12,13,15,22,23,25,28). Çalışmamızda amikasin ($p=0.320$) ve gentamisine ($p=0.093$) karşı 2015 ve 2016 yıllarına göre 2017 yılında gözlenen direnç oranlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmayıp amikasin için saptadığımız % 11.6 ve gentamisin için % 19.7'lik direnç oranları Akduman Alaşehir ve ark.'nın⁽²⁾ amikasin için bildirdiği % 9.8 ve gentamisin için % 17.2'lik direnç oranlarıyla yakın benzerlik göstermektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada amikasin için % 25.5, gentamisin için % 71.9 gibi yüksek oranlarda direnç saptanmıştır⁽²¹⁾.

Kolistin kullanımının artması, dünya çapında kolistin direncinin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Direnç oranları genellikle % 10'un altında olsa da bir artış eğilimi gözlenmektedir. Kolistine duyarlılık testlerinde en önemli güçlük duyarlılığın belirlenmesindeki sorunlardır. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)-EUCAST polimiksin eşik değer belirleme çalışma grubu, ISO 20776 standardı gereğince kolistin duyarlılığının belirlenmesi için sıvı mikrodilüsyon yöntemini "referans yöntem" olarak belirlemiştir⁽²⁶⁾. Çalışmamızda kolistin duyarlılığı için tam otomatik bakteri tanımlama sistemi kullanılmıştır. Kolistin duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle çalışılmaması çalışmamızın kısıtlılığıdır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kolistine karşı direnç oranları artma eğiliminde olup saptadığımız % 6.7 oranındaki kolistin direnci ülkemizde otomatize sistemlerle yapılan benzer çalışmalarla (% 0-7) uyumlu bulunmuştur^(9,14,25,29).

Sonuç olarak çalışmamızda en az direnç kolistin (% 6.7) ve amikasin (% 11.6) için saptanmıştır.

Hastanemizde antibiyotik direnç oranlarında son iki yılda sefepim ve aztreonam dışında diğer antibiyotiklerde bir artış saptanmamıştır. Antibiyotik duyarlılığının coğrafik bölgelere ve hastanelere göre yıldan yıla değişebileceği göz önünde bulundurularak her merkezin kendi antibiyotik duyarlılık profillerini güncelleyerek ampirik tedavide ve antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunacağı kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Ahmed OB. Incidence and antibiotic susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Inpatients in two tertiary hospitals. Clin Microbiol. 2016;5(2):2-4.
2. Akduman Alaşehir E, Karadeniz A, Balıkcı A, Topkaya E. Klinik örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Maltepe Medical Journal. 2013;5(3):12-6.
3. Aktaş E, Terzi HA, Külah C, Cömert F. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirmesi: çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık. ANKEM Derg. 2010;24(4):188-92.
4. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Yaman G, Güdücüoğlu H. Nozokomiyal kökenli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotiklere direnç. Van Tıp Derg. 2011;18(4):192-6.
5. Brusselaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. Ann Intensive Care. 2011;1(1):47-53. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-47>
6. Calgin MK, Cetinkol Y. Assessment of antibiotic resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated in intensive care units between 2014 and 2017. Annals of Medical Research. 2019;26(2):213-6. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2018.09.186>
7. Coşkun USŞ, Coşkun G. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumunun belirlenmesi. FLORA. 2013;18(4):175-80.
8. Duman Y, Kuzucu Ç, Kaysadu H, Tekerekoğlu MS. Bir yıllık sürede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılığının araştırılması: kesitsel bir çalışma. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg. 2012;1(1):41-5.
9. Durmaz S, Toka Özer T. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. Abant Tıp Derg. 2015;4(3):239-42. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2015.38981>
10. Dursun A, Özsoylu S, Kılıç H, Kılıç AU, Akyıldız BN. Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Turk J Intensive Care. 2018;16(3):109-14.
11. Ekincioglu P, Perçin D. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu. Sağlık Bilimleri Derg. 2013;22(2):141-9.
12. Gültepe B, Iraz M, Ceylan A, Doymaz MZ. Çeşitli Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg. 2014;28(1):32-6. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.032>
13. Juayang A, Lim J, Bonifacio A, Lambot A, Millan S, Sevilla V, Sy J, et al. Five-year antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from a local tertiary hospital in Bacolod City, Philippines. Trop Med Infect Dis. 2017;2(3):28-35. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2030028>
14. Karakeçe E, Terzi HA, Çiftçi İH. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirmesi. Medeniyet Medical Journal. 2014;29(1):20-3.
15. Köse Ş, Atalay S, Ödemiş İ, Adar P. Çeşitli Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2014;28(3):100-4. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.100>
16. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. Crit Care. 2015;19(1):219-26. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0926-5>
17. Nathwani D, Raman G, Sulham K, Gavaghan M, Menon V. Clinical and economic consequences of hospital-acquired resistant and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. Antimicrob Resist Infect Control. 2014;3(1):32-48. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-3-32>
18. Öztürk CE, Çalışkan E, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo beta-laktamaz sıklığı. ANKEM Derg. 2011;25(1):42-7. <https://doi.org/10.5222/ankem.2011.42>
19. Öztürk CE, Türkmen Albayrak H, Altınöz A, Ankaralı

- H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. ANKEM Derg. 2010;24(3):117-23.
20. Paköz NİE, Şeriban Doğan S, Aral M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2011;25(2):73-8.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2011.073>
 21. Raakhee T, Rao US. Prevalence and resistance pattern of pseudomonas strains isolated from ICU patients. Int J Curr Microbiol App Sci. 2014;3:527-34.
 22. Sader HS, Huband MD, Castanheira M, Flamm RK. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility results from four years (2012 to 2015) of the international network for optimal resistance monitoring program in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e02252-16.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02252-16>
 23. Taşbent FE, Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. Çeşitli Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* türlerinin antibiyotiklere direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2013;43(4):138-43.
 24. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, (2014).
 25. Tümer S, Kirişçi Ö, Özkaya E, Çalışkan A. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2015;29(3):99-104.
 26. Tüzemen NÜ, Efe K, Akalın H, Özakin C. Retrospective evaluation of colistin-resistant isolates in automated system by gradient diffusion method and broth microdilution method. Klimik Derg. 2019;32(1):57-61.
<https://doi.org/10.5152/kd.2019.13>
 27. Vojtová V, Kolár M, Hricová K, Uvzl R, Neiser J, Blahut L, Urbánek K. Antibiotic utilization and *Pseudomonas aeruginosa* resistance in intensive care units. New Microbiologica. 2011;34(3):291-8.
 28. Yadav VC, Kiran VR, Jaiswal MK, Singh K. A study of antibiotic sensitivity pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a tertiary care hospital in South Chhattisgarh. International Journal of Medical Science and Public Health. 2017;6(3):600-6.
<https://doi.org/10.5455/ijmsph.2017.0956717102016>
 29. Yapıcı O, Akgüneş A, Akgül S, Ekinci B, Pekintürk NS. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç durumunun yıllar içindeki değişimi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Derg. 2018;5(1):1-4.

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Gram Negatif Bakterilerin Dağılımının ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Belirlenmesi

Hazal Gür ©

Gülşen Hazırolan ©

Detection of Distribution and Antibiotic Susceptibility Profiles of Nonfermentative Gram Negative Bacteria Isolated from Blood Cultures

Öz

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler bakteriyemiye neden olan önemli enfeksiyon etkenlerinden biridir.

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Aralık 2017 - Aralık 2018 tarihleri arasında kan kültürü örneklerinden izole edilen 355 nonfermentatif Gram negatif bakterinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri retrospektif olarak araştırılmıştır. Kan kültürleri BD BACTEC FX otomatize sisteminde en fazla beş gün inkübe edilmiştir. Mikroorganizmaların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve matriks aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri *Pseudomonas aeruginosa* için otomatize sistem ile, *P.aeruginosa* dışındaki bakteriler için disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

İzolatların, 191'i (% 53.8) *Pseudomonas spp.*, 118'i (% 33.2) *Acinetobacter spp.*, 35'i (% 9.8) *Stenotrophomonas maltophilia*, altısı *Achromobacter spp.*, üçü *Chryseobacterium spp.*, biri *Empedobacter brevis* ve biri *Herbaspirillum aquaticum* olarak tanımlanmıştır. En sık izole edilen etkenin erişkin servislerinde *P.aeruginosa* iken, pediatri servislerinde *S.maltophilia* olduğu; erişkin yoğun bakım servislerinde de pediatri yoğun bakım servislerinde de en sık izole edilmiş etkenin *P.aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda en yüksek direnç oranları *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tespit edilmiştir. *P.aeruginosa* ve diğer izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin direnç oranları *A.baumannii*'ye göre daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif mikroorganizmaların çeşitliliği, dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri hastaneler arasında farklılıklar gösterebileceğinden hastanelerin kendi verilerini değerlendirmesi ampirik tedavinin yönlendirilmesinde önemli rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: aantibiyotik duyarlılık, bakteriyemi, kan kültürü, nonfermentatifler

ABSTRACT

Nonfermentative Gram negative bacteria are one of the important infectious agents causing bacteremia.

In this study, the distribution and antibiotic susceptibility profiles of 355 nonfermentative Gram negative bacteria that are isolated from blood culture samples in the Central Microbiology Laboratory of Hacettepe University Medical Faculty Hospital between December 2017 and December 2018 were investigated retrospectively. Blood cultures were incubated for a maximum of five days by using BD BACTEC FX automated system. Identification of microorganisms was performed by using conventional methods and matrix-mediated laser desorption ionization flight time mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Antibiotic susceptibility tests were performed by using an automated system for *Pseudomonas aeruginosa* and the disk diffusion method for bacteria other than *P.aeruginosa*.

Of the isolates, 191 (53.8 %) were *Pseudomonas spp.*, 118 (33.2 %) were *Acinetobacter spp.*, 35 (9.8 %) were *Stenotrophomonas maltophilia*, six were *Achromobacter spp.*, three were *Chryseobacterium spp.*, one was *Empedobacter brevis* and one was *Herbaspirillum aquaticum*. The most common isolated agent was *P.aeruginosa* in adult services, while *S.maltophilia* was found in pediatric services. In both pediatric intensive care services and adult intensive care services, *P.aeruginosa* was the most commonly isolated agent. As a result of antibiotic susceptibility tests, the highest resistance rates were determined in *Acinetobacter baumannii* isolates. The resistance rates of *P.aeruginosa* and other isolated non-fermentative Gram negative bacteria were lower than those of *A.baumannii*.

In conclusion, the diversity, distribution and antibiotic susceptibility profiles of microorganisms isolated from blood cultures may show differences between hospitals. The evaluation of hospitals' own data may play an important role in directing empirical treatment.

Keywords: antibiotic susceptibility, bacteremia, blood culture, nonfermentative

Alındığı tarih: 20.05.2019

Kabul tarihi: 12.07.2019

Yayın tarihi: 30.08.2019

Hazal Gür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Ankara - Türkiye

✉ hazalgurr@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0064-9021

G. Hazırolan 0000-0003-4546-9729

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Ankara - Türkiye



GİRİŞ

Bakteriyemi yüksek mortaliteye ve morbiditeye sahip ciddi bir enfeksiyondur. Bakteriyemilerin erken tanısı ve uygun tedavisi mortalite ve morbidite oranlarının düşürülmesinde önemlidir. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriyemi etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri hastaneler arasında farklılık göstermektedir⁽¹⁰⁾. Bakteriyemilerde ampirik tedaviyi yönlendirmesi açısından merkezlerdeki etken mikroorganizmaların dağılımı ve bu mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Birçok merkezde Gram negatif bakterilerin bakteriyemiye neden olan en yaygın etkenler olduğu rapor edilmiştir^(20,29). Özellikle nonfermentatif Gram negatif bakteriler kan dolaşımı enfeksiyonlarının çoğunluğundan sorumludur^(4,20). Bakteriyemide en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakteri *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* olarak rapor edilmektedir⁽⁴⁾. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp., *Alcaligenes* spp., *Ralstonia* spp., *Sphingobacterium* spp. gibi diğer nonfermentatif Gram negatif bakteriler de bakteriyemilerde etken olarak izole edilmektedirler⁽²⁵⁾.

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler çevrede yaygın dağılımları ve antimikrobiyal direnç paternleri nedeni ile sorunlu patojenlerdir⁽²⁰⁾. Literatürdeki çalışmalar genellikle *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* üzerine yoğunlaşmıştır, çalışmalarda bu bakterilerin yaygın dağılımı gösterilmiş ve antimikrobiyallerin çoğuna dirençli oldukları bildirilmiştir^(6,23). Bakteriyemiye neden olan diğer nonfermentatif Gram negatif bakteriler ile ilgili literatürde az sayıda çalışma ve veri bulunmaktadır^(20,25).

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültürü örneklerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık paternlerinin retrospektif olarak araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Aralık 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında hastalardan alınan 14,124 kan kültürü dahil edilmiştir. Sadece nonfermentatif Gram negatif bakteri saptanan 355 kan kültürü bu çalışmada retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kan kültürleri BD BACTEC FX (Becton Dickinson, ABD) sistemi kullanılarak beş gün cihazda inkübe edilmiştir. Beş günlük inkübasyon süreci içinde pozitif sinyal veren örneklerle Gram boyama ile direkt mikroskopik inceleme yapılmıştır. Bu örneklerin koyun kanlı agar, eozin-metilen mavisi agar ve çikolata agar besiyerlerine ekimi yapılmış ve 37°C'lik etüvde 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonunda oksidaz testi, katalaz testi ve Gram boyama gibi konvansiyonel yöntemler ve matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) (Bruker Daltonics, ABD) kullanılmıştır. Mikroorganizmaların identifikasyonundan sonra antibiyotik duyarlılık testleri için Phoenix otomatize sistem (Becton Dickinson, Sparks, Maryland, ABD) veya Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) rehberine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. *P.aeruginosa* antibiyotik duyarlılık testleri Phoenix otomatize sistem kullanılarak yapılmıştır. Diğer bakteriler için Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi Mueller Hinton agar besiyeri kullanılarak uygulanmış ve sonuçları EUCAST önerilerine göre değerlendirilmiştir⁽²⁸⁾. Çalışmamızda antibiyotik duyarlılık testlerinde ve identifikasyonda kalite kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Aralık 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında kabul edilen 14,124 kan

Tablo 1. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin sayıları ve dağılım oranları.

Bakteri	n (%)
Acinetobacter spp.	
A. baumannii	91 (25.63)
A. pittii	12 (3.38)
A. junii	3 (0.85)
A. bereziniae	2 (0.56)
A. Iwoffii	2 (0.56)
A. johnsonii	3 (0.85)
A. radioresistens	1 (0.28)
A. nosocomialis	1 (0.28)
A. baylyi	1 (0.28)
A. townneri	1 (0.28)
Acinetobacter spp.	1 (0.28)
Pseudomonas spp.	
P. aeruginosa	178 (50.14)
P. oryzae	6 (1.69)
P. mosselii	4 (1.13)
P. fulva	1 (0.28)
Pseudomonas spp.	2 (0.56)
Stenotrophomonas maltophilia	35 (9.86)
Achromobacter spp.	
A. xylooxidans	5 (1.41)
Achromobacter spp.	1 (0.28)
Chryseobacterium spp.	
C. indologenes	2 (0.56)
C. gleum	1 (0.28)
Empedobacter brevis	1 (0.28)
Herbaspirillum aquaticum	1 (0.28)
Toplam	355 (100)

kültürü örneğinin 4,801'i beş günlük inkübasyon süreci içinde pozitif sinyal vermiştir. Pozitif sinyal veren 355 örnekte nonfermentatif Gram negatif bakteri üremesi gözlenmiş, geri kalan 1,547 örnekte koagülaz negatif stafilokok, 1,170 örnekte *Enterobacteriales* takımına ait bakteri (*E.coli* (n=500), *Klebsiella pneumoniae* (n=510) ve *Enterobacter* spp. (n=65) ve diğer), 286 örnekte *Staphylococcus aureus*, 250 örnekte *Enterococcus* spp. ve 119 örnekte *Streptococcus* spp. saptanmıştır. Ayrıca 57 örnekte de anaerob bakteri izole edilmiştir.

Kan kültürlerinden izole edilen 355 nonfermentatif Gram negatif bakteri çalışmada değerlendirilmiştir. Nonfermentatif Gram negatif bakteri üremesi olan 355 pozitif kan kültürü örneğinden izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların sayıları ve dağılım oranları Tablo 1'de sergilenmiştir.

En sık izole edilen mikroorganizmanın *P.aeruginosa* olduğu ve bunu *A.baumannii*'nin takip ettiği saptanmıştır.

Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin çoğunluğunun erişkin servislerinden ve yoğun bakım ünitelerinden geldiği tespit edilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilip tanımlanan mikroorganizmaların kliniklere göre sayıları ve dağılım oranları Tablo 2'de verilmiştir. Erişkin servislerinde en sık izole edilen etken *P.aeruginosa* iken, pediatri servislerinde *S.maltophilia* olmuştur. Erişkin yoğun bakım servislerinde de pediatri yoğun bakım servislerinde de en çok izole edilmiş etkenin *P.aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir.

Nonfermentatif Gram negatif 355 izolata antibiyotik duyarlılık testleri yapılmış ve izolatların direnç profilleri belirlenmiştir. En sık saptanan etkenler olan *P.aeruginosa*, *A.baumannii* ve *S.maltophilia* ve izole edilen diğer nonfermentatif Gram negatif bakteriler için antibiyotik direnç oranları Tablo 3'te verilmiştir. *A.baumannii* izolatlarında test edilen antibiyotiklerin tamamına karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kan dolaşımı enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ciddi ve hayati tehlike arz eden enfeksiyonlardır. Bu nedenle bu enfeksiyonların erken tanısı ve hızlı bir şekilde doğru ve etkili bir tedaviye başlanması önemlidir. Enfeksiyona neden olan etkenlerinin ve etken mikroorganizmaların antimikrobiyal direnç paternlerinin tespit edilmesi, sepsis şüphesi olan hastalara ampirik tedavi stratejileri oluşturmaya yardımcı olabilir ve hızlı bir etkili tedavi ile mortalite oranları azalabilir.

Doğada yaygın olarak bulunan ve hastane ortamındaki temel kontaminantlardan kabul edilen nonfermenter Gram negatif bakteriler, günümüzde hastane ile ilişkili enfeksiyonların ortaya çıkması ile bir tehdit haline gelmiştir. Bu bakteriler özellikle hastanede yatan, immün sistemi baskılanmış ve hematolojik malignitesi olan hastalarda önemli

Tablo 2. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin servislere göre dağılımı [n (%)].

İzole edilen patojen	Erişkin		Pediatri		Toplam
	Servis	Yoğun Bakım	Servis	Yoğun Bakım	
Acinetobacter spp.					
A. baumannii	30 (32.97)	60 (65.93)	1 (1.10)	0	91 (100)
A. pittii	3 (25.00)	2 (16.67)	6 (50.0)	1 (8.33)	12 (100)
A. junii	3 (100)	0	0	0	3 (100)
A. bereziniae	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	2 (100)
A. lwoffii	0	0	2 (100)	0	2 (100)
A. johnsonii	0	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	3 (100)
A. radioresistens	1 (100)	0	0	0	1 (100)
A. nosocomialis	1 (100)	0	0	0	1 (100)
A. baylyi	0	0	0	1 (100)	1 (100)
A. townneri	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Acinetobacter spp.	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Pseudomonas spp.					
P. aeruginosa	94 (52.81)	71 (39.89)	10 (5.62)	3 (1.68)	178 (100)
P. oryzae	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	6 (100)
P. mosselii	0	3 (75.0)	0	1 (25.0)	4 (100)
P. fulva	1 (100)	0	0	0	1 (100)
Pseudomonas spp.	2 (100)	0	0	0	2 (100)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (14.29)	12 (34.29)	17 (48.57)	1 (2.85)	35 (100)
Achromobacter spp.					
A. xylosoxidans	5 (100)	0	0	0	5 (100)
Achromobacter spp.	0	0	0	1 (100)	1 (100)
Chryseobacterium spp.					
C. indologenes	2 (100)	0	0	0	2 (100)
C. gleum	0	1 (100)	0	0	1 (100)
Empedobacter brevis	0	0	1 (100)	0	1 (100)
Herbaspirillum aquaticum	0	0	1 (100)	0	1 (100)

enfeksiyonlara neden olurlar. Bu bakteriyel ajanların yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara karşı doğal direnci ve çeşitli yüzeylerde kolonize olma eğilimleri, önemli nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkmalarında çok önemli olmuştur⁽²⁴⁾. Günümüzde özellikle kan dolaşımı enfeksiyonlarında nonfermenter Gram negatif etkenlerin insidansı artmaktadır. Tüm nonfermenter Gram negatif basiller arasında, *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*, bakteriyemiye en yaygın neden olan patojenlerdir. *S.maltophilia*, *Burkholderia* spp., *Alcaligenes* spp., *Ralstonia* spp., *Sphingobacterium* spp. gibi nonfermenter Gram negatif basiller de yaygın olmayan diğer etken türlerdir⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif etkenler sırası ile *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'dir. Literatürdeki

çalışmalarda da çalışmamız sonuçları ile benzer olarak kan kültürlerinde en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakteriler *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* olarak tespit edilmiştir. Yurtdışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda benzer olarak kan kültürlerinden en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakteriler *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* olarak bildirilmiştir^(2,7).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) 2016 yılı epidemiyolojik raporunda, yoğun bakım ünitelerinde görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif etkenin Çek Cumhuriyeti, Fransa, Almanya, Macaristan, Malta, İspanya, Portekiz ve Slovakya'da *P.aeruginosa*; İtalya, Romanya ve Litvanya'da ise *A.baumannii* olduğu rapor edilmiştir⁽¹¹⁾. Türkiye'de

Tablo 3. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif Gram negatif bakterilerin direnç oranları [n (%)].

Mikroorganizma/ Antibiyotik	Amikasin	Aztreonam	Ampisilin Sulbaktam	Gentamisin	İmipenem	Meropenem	Piperasilin/ Tazobaktam	Sefepim	Seftazidim	Seftriakson	Siprofloksasin	Trimetoprim/ Sülfametaksazol	Levofloksasin
A. baumannii	70/91(76.9)		49/56 (87.5)	75/91 (82.4)	86/91 (94.5)	85/91 (93.4)	86/91 (94.5)	86/91 (94.5)	84/91 (92.3)	85/91 (93.4)	86/91 (94.5)	73/91 (80.2)	-
A. pittii	0/12 (0)		0/7 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)	0/12 (0)	1/12 (8.33)	0/12 (0)	0/12 (0)	
A. junii	0/3 (0)		0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	
A. bereziniae	0/2 (0)		0/1 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	1/2 (50.0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	
A. lwoffii	0/2 (0)		0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	
A. johnsonii	0/3 (0)	-	0/3 (0)	0/3 (0)	1/3 (33.3)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	1/3 (33.3)	0/3 (0)	
A. radioresistens	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	
A. nosocomialis	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	
A. baylyi	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	
A. townieri	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	
Acinetobacter spp.	0/1 (0)		0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	
Toplam	70/118 (59.3)		49/78 (62.8)	75/118 (63.5)	87/118(73.7)	86/118(72.8)	88/118(74.6)	88/118(74.6)	84/118(71.2)	86/118(72.8)	87/118(73.7)	73/118(61.9)	
P. aeruginosa	18/178 (10.1)	70/178 (39.3)	-	44/178 (24.7)	69/178 (38.8)	64/178 (36.0)	76/178 (42.7)	77/178 (43.3)	69/178 (38.8)	-	48/178 (26.9)	-	-
P. oryzae	0/6 (0)	1/6 (16.7)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	-	0/6 (0)	-	-
P. mosseli	0/4 (0)	1/4 (25.0)	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	1/4 (25)	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)	0/4 (0)	-	0/4 (0)	-	-
P. fulva	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-	1/1 (100)	-	-
Pseudomonas spp.	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)	-	0/2 (0)	-	-
Toplam	18/191(9.42)	71/191(37.2)	0/13 (0)	44/191(23.0)	69/191(36.1)	65/191(34.0)	77/191(40.3)	78/191 (40.8)	69/191(36.1)	-	49/191(25.7)	-	-
S. maltophilia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/35 (2.9)	0/35 (0)
A. xylosoxidans	5/5 (100)		2/5 (40.0)	5/5 (100)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	2/5 (40.0)	0/5 (0)	5/5 (100)	3/5 (60)	0/5 (0)	-
Achromobacter spp.	1/1 (100)	-	-	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	-
Toplam	6/6 (100)		2/5 (40.0)	6/6 (100)	0/6 (0)	0/6 (0)	0/6 (0)	3/6 (50.0)	0/6 (0)	6/6 (100)	4/6 (66.7)	0/6 (0)	-
C. indologenes	1/2 (50)		1/2 (50)	1/2 (50)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/2 (0)	0/2 (0)	1/2 (50)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/2 (0)	-
C. gleum	1/1 (100)	-	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	-
Toplam	2/3 (66.7)		2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	3/3 (100)	1/3 (33.3)	0/3 (0)	1/3 (33.3)	3/3 (100)	2/3 (66.7)	0/3 (0)	-
Empedobacter brevis	1/1 (100)	-	-	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	-
Herbaspirillum aquaticum	0/1 (0)	-	-	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-

yoğun bakım ünitelerine ait kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakteriler arasında ise Şirin ve ark.⁽²⁶⁾ % 31.1 oranında *A.baumannii*, % 12 oranında *P.aeruginosa* izole edildiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise erişkin yoğun bakım ünitelerinde ve pediatri yoğun bakım ünitelerinde kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen etken *P.aeruginosa* olarak tespit edilmiştir. Erişkin yoğun bakım ünitelerimizde literatürdeki çalışmaların sonuçları ile uyumlu olarak *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* kan kültürü örneklerinde en sık saptanan nonfermentatif Gram negatif etkenlerdir. Ayrıca erişkin yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinden izole edilen *A.baumannii* oranı diğer servislere göre yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda pediatrik yoğun bakım ünitelerindeki hastalara ait kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen nonfermentatif Gram negatif etkenin *P.aeruginosa* olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu literatür verileri ile uyumlu olarak çalışmamızda da pediatrik yoğun bakım ünitelerimizden gönderilen kan kültürü örneklerinde en sık *P.aeruginosa* saptanmıştır.

S.maltophilia, hastanede yatan pediatrik hastalar arasında fırsatçı bir patojen olarak ortaya çıkmaktadır. Sattler ve ark.⁽²²⁾ yaptıkları çalışmada pediatrik gönderilen kan kültürü örneklerinde en sık *P.aeruginosa* ve *S.maltophilia* saptadıklarını bildirmişlerdir. Ülkemizde Dülger ve ark.⁽⁸⁾ da çalışmalarında *S.maltophilia* suşlarının en yüksek oranda pediatri servisinde gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edildiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da pediatri servisinde gönderilen kan kültürü örneklerinden en fazla izole edilen mikro-organizmanın *S.maltophilia* olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden izole edilen *A.baumannii* suşlarında amikasin, ampicilin/sulbaktam, gentamisin, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, seftriakson, siprofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol antibiyotiklerine yüksek oranda direnç saptanmıştır. Literatürde de çalışmamızda kan kültürü örneklerinden izole edilmiş *A.baumannii* suşlarında tespit ettiğimiz direnç oranlarımız ile benzer yüksek direnç

oranına sahip *A.baumannii* suşları rapor edilmiştir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda *P.aeruginosa* izolatlarında direnç oranları *A.baumannii* izolatlarına göre daha düşük saptanmıştır. Özellikle *P.aeruginosa* izolatlarının çoğunluğunun amikasin, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim ve siprofloksasin direnç oranları da % 50'nin altındadır. Literatürde kan kültürü örneklerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında benzer direnç oranları saptanmıştır^(14,17). Ancak literatürde daha yüksek direnç oranlarına sahip çok ilaca dirençli *P.aeruginosa* izolatlarında saptandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır⁽⁵⁾. Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarının direnç oranlarının daha düşük olarak saptanması, bu bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisi için umut vaat etmektedir.

P.aeruginosa ve *A.baumannii*'yi takiben nonfermentatif Gram negatif bakteriler arasında çalışmamızda kan kültürü örneklerinden üçüncü en sık izole edilen bakteri *S.maltophilia* olarak saptanmıştır. *S.maltophilia* izolatlarımızda sadece birinde trimetoprim/sülfametoksazol direnci saptanmış, izolatların hiçbirinde levofloksasin direnci saptanmamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada ise kan kültürü örneklerinden izole edilen *S.maltophilia* izolatlarının % 66.7 - % 100 oranında levofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğunu saptamışlardır⁽⁹⁾. Literatürde belirtilen direnç oranları çalışmamız sonuçları ile uyumlu bulunmuştur^(9,27).

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden daha az sayıda izole edilmiş *Achromobacter* spp., *Chryseobacterium* spp., *Empedobacter brevis* ve *Herbaspirillum aquaticum* bakterileri ile ilgili literatürde bildirilmiş olgu sunumları mevcuttur. Çalışmamızdaki altı *Achromobacter* spp. izolatı imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, seftazidim ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Raghuraman ve ark.⁽¹⁹⁾ da kan kültüründen izole edilen *Achromobacter xylosoxidans* suşunun piperasilin/tazobaktam, meropenem, seftazidim ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı

olduğunu rapor etmişlerdir. Literatürde bildirilmiş olgu sunumlarındaki *Achromobacter* spp. izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinin çalışmamız izolatları ile benzer olduğu saptanmıştır.

Chryseobacterium spp. kan kültürlerinden nadir izole edilen nonfermentatif Gram negatif etkenlerden biridir. SENTRY 1997-2001 antimikrobiyal sürveyans raporuna göre *Chryseobacterium indologenes* imipenem, meropenem ve gentamisin dirençli; sefepim, siprofloksasin piperasilin/tazobaktam ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olarak rapor edilmiştir⁽¹⁵⁾. Kan kültürü örneklerinden izole ettiğimiz iki *C.indologenes* suşu da bu raporla uyumlu olarak imipenem ve meropenem dirençli; sefepim, piperasilin/tazobaktam ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Kirby ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ SENTRY raporundan ve Mehta ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ bildirdikleri olgu sunumundan farklı olarak bizim izolatlarımız siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Ancak literatürde siprofloksasin dirençli bir izolat da rapor edilmiştir. Imataki ve ark.⁽¹²⁾ bildirdikleri olgu sunumunda hastanın balgam örneğinden izole ettikleri *C.indologenes* suşunun siprofloksasine dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bir kan kültürü örneğinden *Chryseobacterium gleum* suşu izole edilmiş ve siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Jain ve ark.'nın⁽¹³⁾ bildirdikleri olgu raporunda da kan kültürü örneklerinden nadir olarak izole edilen *C.gleum* suşunun siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Bildirilen olgu sunumları sonuçları ve çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında farklı merkezlerde nadir olarak izole edilen *Chryseobacterium* spp. suşlarının antibiyotik duyarlılık profilleri arasında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir.

E.brevis literatürde olgu sunumları ile bildirilmiş kan kültürü örneklerinden nadir olarak izole edilen, genelde kontaminant olarak kabul edilen Gram negatif nonfermenter bir bakteridir. Bu bakteri çalışmamızda da geniş popülasyondan bir tane izole edilmiştir. Literatürde *E.brevis* enfeksiyonunu bildiren sekiz olgusunun mükemmel ve bu enfeksiyonların sadece ikisinin yeniden doğanda diğerlerinin yetişkinlerde

tespit edildiği bildirilmiştir⁽³⁾. Ayrıca literatürde kan kültürü örneklerinden *E.brevis* izole edilmiş farklı olgularda tedavide levofloksasin, siprofloksasin, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasin, sefaperazon sulbaktam kullanıldığı rapor edilmiştir⁽³⁾. Çalışmamızda pediatri servisinden gönderilen bir kan kültürü örneğinden izole edilen *E.brevis* suşu amikasin, gentamisin, meropenem ve siprofloksasine dirençli; imipenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, seftriakson ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur.

H.aquaticum diğer bir nadir rastlanan Gram negatif nonfermenter bakteridir. *Herbaspirillum* türleri nadir olarak insanlarda enfeksiyon etkeni olarak bildirilmişlerdir ve literatürde genellikle kistik fibroz, kanser ve siroz hastalarında enfeksiyona neden olan fırsatçı bir patojen olarak tanımlanmaktadır⁽²¹⁾. Aslaner ve ark.⁽¹⁾ bildirdikleri *Herbaspirillum huttiense* bakteriyemisi olgu sunumu Türkiye'den bildirilen ilk olgudur. Ziga ve ark.⁽³⁰⁾ olgu sunumlarında akut lenfoblastik lösemi teşhisi konulmuş pediatrik onkoloji hastasının kan kültüründen *Herbaspirillum* spp. izole ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da pediatrik onkoloji servisinden gönderilen kan kültürü örneklerinden bir tane *H.aquaticum* izole edilmiştir ve bu izolat sadece gentamisine dirençli; amikasin, imipenem, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, seftriakson, siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur. Antibiyogram sonuçlarımızla uyumlu olarak Aslaner ve ark.⁽¹⁾ da kandan izole ettikleri *H.huttiense* izolatının sadece gentamisine dirençli; amikasin, meropenem, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 2017-2018 yılları arasındaki bir yıllık süreçte Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif nonfermenter bakterilerin çeşitliliği, dağılım oranları ve antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak araştırılmış ve elde edilen veriler literatür ile karşılaştırılarak merkezler arasındaki farklılıklar irdelenmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen

mikroorganizmaların çeşitliliği, dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilleri hastaneler arasında farklılıklar göstermektedir. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık profillerindeki farklılıklar farklı merkezlerdeki izolatlar arasında farklılıklardan, kullanılan antibiyotik duyarlılık testi yönteminden ve farklı hasta profillerinde antibiyotik tedavisi alıp almaması gibi faktörlerden kaynaklı olabilir. Sonuç olarak her hastanenin kendi bakteriyemi etkeni mikroorganizma dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesi, hastalara uygulanacak ampirik tedaviyi yönlendirmesi açısından önem arz etmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

- Aslaner H, Kılıçaslan AN, Yılmaz CN, Akıncı BE, Bodura AH. İmmünkompetan bir hastada *Herbaspirillum huttiense* bakteriyemisi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med.* 2018;3(2):77-80. <https://doi.org/10.5336/intermed.2018-61474>
- Ateş F, Çiftçi N, Tuncer İ, Türk Dağı H. Kan kültürlerinden soyutlanan nonfermentatif bakterilerin dağılımlarının ve antibiyotik duyarlılık oranlarının incelenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2018;48(1):66-71.
- Basani L, Aepala R. *Empedobacter brevis* causing early onset sepsis and pneumonia in a neonate: case report and review of literature. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5(2):654-6. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20180574>
- Chmielarczyk A, Pobiega M, Romaniszyn D, Wójkowska-Mach J. Multi-locus sequence typing (MLST) of non-fermentative Gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections in southern Poland. *Folia Microbiol (Praha).* 2017;63(2):191-6. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0550-7>
- Choi Y, Paik JH, Kim JH, Han SB, Durey A. Clinical predictors of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in emergency department. *Emerg Med Int.* 2018;2018:7581036. <https://doi.org/10.1155/2018/7581036>
- Cisneros JM, Rodriguez-Bano J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(11):687-93. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00487.x>
- Djuric O, Markovic-Denic L, Jovanovic B, Bumbasirevic V. High incidence of multiresistant bacterial isolates from bloodstream infections in trauma emergency department and intensive care unit in Serbia. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019;21:1-19. <https://doi.org/10.1556/030.66.2019.007>
- Dülger D, Berktaş M, Bozkurt H, Gündüoğlu H, Mısırlıgil A. Nozokomiyal *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının izolasyonu ve antibiyotiklere duyarlılığı. *Van Tıp Derg.* 2006;13(2):49-52.
- Ebara H, Hagiya H, Haruki Y, Kondo E, Otsuka F. Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: a regional report and a review of a Japanese case series. *Intern Med.* 2017;56(2):137-42. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.6141>
- Ergül AB, Işık H, Altıntop YA, Torun YA. Bir çocuk yoğun bakım biriminde kan kültürlerinin geriye dönük değerlendirilmesi: üç yıllık sonuçlar. *Türk Pediatri Ars.* 2017;52(3):154-61.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 - Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [cited Nisan, 2019]. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-acquired-intensive-care-units-annual>.
- Imataki O, Uemura M. *Chryseobacterium indologenes*, a possible emergent organism resistant to carbapenem antimicrobials after stem cell transplantation. *Clin Case Rep.* 2016;5(1):22-5. <https://doi.org/10.1002/ccr3.753>
- Jain V, Hussain NAFA, Siddiqui T, Sahu C, Ghar M, Prasad KN. Simultaneous isolation of *Chryseobacterium gleum* from bloodstream and respiratory tract: first case report from India. *JMM Case Rep.* 2017;4(10):e005122. <https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.005122>
- Kim HS, Park BK, Kim SK et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):500. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2597-0>
- Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (1997-2001). *J Clin Microbiol.* 2004;42(1):445-8.

- <https://doi.org/10.1128/JCM.42.1.445-448.2004>
16. Korkmaz P, Çağlan FÇ, Aykın N, Alpay Y, Güldüren HM, Bilgili H, Koygun A. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *J Clin Anal Med*. 2015;6(Suppl 3):394-7.
 17. Köksal-Çakırlar F, Uyar Y, Özdemir S ve ark. 2011-2014 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç durumları. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(1):55-70.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.04809>
 18. Mehta R, Pathak A. Emerging *Chryseobacterium indologenes* infection in Indian neonatal intensive care units: a case report. *Antibiotics (Basel)*. 2018;7(4):109.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics7040109>
 19. Raghuraman K, Ahmed NH, Baruah FK, Grover RK. *Achromobacter xylosoxidans* bloodstream infection in elderly patient with hepatocellular carcinoma: case report and review of literature. *J Lab Physicians*. 2015;7(2):124-7.
<https://doi.org/10.4103/0974-2727.163133>
 20. Rattanaumpawan P, Ussavasodhi P, Kiratisin P, Aswapokee N. Epidemiology of bacteremia caused by uncommon non-fermentative Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis*. 2013;13:167.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-167>
 21. Regunath H, Kimball J, Smith LP, Salzer W. Severe Community-Acquired Pneumonia with Bacteremia Caused by *Herbaspirillum aquaticum* or *Herbaspirillum huttiense* in an immune-competent adult. *J Clin Microbiol*. 2015;53(9):3086-8.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01324-15>
 22. Sattler CA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Nonrespiratory *Stenotrophomonas maltophilia* infection at a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 2000;31(6):1321-30.
<https://doi.org/10.1086/317473>
 23. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, Harbarth S, et al. Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):580-6.
<https://doi.org/10.1086/596709>
 24. Sharan H, Katore N, Pandey A, Bhatambare GS, Bajpai T. Emergence of hospital acquired carbapenem resistant non-fermenters in teaching institute. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(12):DC20-3.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22607.9020>
 25. Steinberg JP, Burd EM. Other Gram-negative and Gram-variable bacilli, "Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Vol 2. 7.baskı" kitabında s.3015-33, Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia (2009).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00237-X>
 26. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, Derici YK, Hancı SY, Bayram A, Şamlıoğlu P. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnç profillerinin yıllar içindeki değişimi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6(3):279-85.
<https://doi.org/10.5799/ahinjs.01.2015.03.0533>
 27. Tanrıverdi Çaycı Y, Hacıeminoğlu K, Birinci A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılığındaki iki yıllık değişim (2014-2015). *Turk J Clin Lab*. 2017;8(2):65-9.
<https://doi.org/10.18663/tjcl.320042>
 28. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>.
 29. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(3):309-17.
<https://doi.org/10.1086/421946>
 30. Ziga ED, Druley T, Burnham C-AD. *Herbaspirillum* species bacteremia in a pediatric oncology patient. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):4320-1.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01479-10>

Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Stenotrophomonas maltophilia* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

Çiğdem Arabacı ©

Özgür Yanılmaz ©

Berrin Uzun ©

Antibiotic Susceptibility of Stenotrophomonas maltophilia Isolated from Various Clinical Specimens

Öz

Stenotrophomonas maltophilia, hastane enfeksiyonu etkeni olarak giderek artan sıklıkla karşılaşılan fırsatçı bir patojendir ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin çoğuna dirençlidir. Bu çalışmada, yaklaşık beş yıllık süre boyunca izole edilmiş *S. maltophilia* suşlarının dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır. Ocak 2014-Eylül 2018 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen toplam 53 *S. maltophilia* suşunun antibiyotiklere direnç oranları incelenmiştir. Bakteri identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılığı için BD Phoenix 100 Otomatize Sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, ABD) kullanılmıştır. *S. maltophilia* suşlarının % 21'i poliklinik, % 79'u yataklı servis hastalarına ait örneklerden izole edilmiştir. Yatan hastaların % 50'sinin yoğun bakım ünitesinde tedavi gördüğü gözlenmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları sırası ile trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT), levofloksasin ve seftazidim için, % 88.6, % 85 ve % 30 şeklindedir. Tigesiklin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri 2 mg/l'nin üzerinde dirençli kabul edildiğinde tigesikline % 83 duyarlılık saptanmıştır. Çalışmamızda, seftazidime karşı saptanan direnç nedeniyle, üçüncü kuşak sefalosporinlerin hastanemizde *S. maltophilia*'nin ampirik tedavisinde kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır. TMP-SXT ve levofloksasin direncimiz henüz korkulacak boyutlarda olmamasına rağmen artan direnç oranları açısından dikkat edilmesi gerektiği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: antibiyotik duyarlılık, levofloksasin, seftazidim, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimetoprim-sülfametoksazol, tigesiklin

ABSTRACT

Stenotrophomonas maltophilia is an opportunistic emergent pathogen causing hospital-acquired infections and it is resistant to majority of the broad spectrum antibiotics. The aim of this study was to investigate the distribution and antimicrobial susceptibility patterns of *S. maltophilia* strains isolated in approximately five years. In this study; a total of 53 *S. maltophilia* strains, isolated from various clinical specimens between January 2014-September 2018 were investigated in terms of antibiotic resistance rates. The isolates were identified and antibiotic susceptibility tests performed by BD Phoenix 100 automated system (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, USA). Out of 53 *S. maltophilia* strains, 21 % were isolated from outpatient clinics and 79 % from hospitalized patients. And 50 % of hospitalized patients were admitted to the Intensive Care Unit. Antibiotic susceptibilities to trimetoprim-sulfamethoxazole (TMP-SXT), levofloxacin and ceftazidim were; 88.6 %, 85 % and 30 %, respectively. When considering the MIC value >2 ug/ml resistant for tigecycline; 83 % of the isolates were susceptible. In our study, it was concluded that third-generation cephalosporins cannot be used in the empirical treatment of *S. maltophilia* in our hospital due to the detection of the resistance to ceftazidime. Although TMP-SXT and levofloxacin resistance are not yet to be feared, increased resistance rates should be taken into consideration.

Keywords: antibiotic susceptibility, ceftazidime, levofloxacin, *Stenotrophomonas maltophilia*, trimethoprim-sulfamethoxazole, tigecycline

Alındığı tarih: 22.03.2019

Kabul tarihi: 25.07.2019

Yayın tarihi: 30.08.2019

Berrin Uzun

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Atatürk EAH

Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

İzmir - Türkiye

✉ berrinuzun@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9115-5910

Ç. Arabacı 0000-0003-0050-3225

S.B.Ü. Okmeydanı EAH

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

İstanbul - Türkiye

Ö. Yanılmaz 0000-0003-3847-7288

Marmara Üniversitesi

İstanbul Pendik EAH

Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

İlk kez 1943 yılında plevral sıvıdan izole edilen, daha önce *Pseudomonas maltophilia* veya *Xanthomonas maltophilia* olarak adlandırılan *Stenotrophomonas maltophilia*, doğada, sulara, toprakta, bitkilerde ve hayvanlarda bulunabildiği gibi insanlarda da floranın bir üyesi olarak ortaya çıkabilen, fırsatçı enfeksiyonlar açısından önemi artan nonfermentatif Gram negatif bir basildir⁽¹⁷⁾.

S.maltophilia enfeksiyonları, özellikle kateteri bulunan, mekanik solunum cihazına bağlı yoğun bakım hastalarında ve immünsüpresif hastalarda görülmektedir. Bununla birlikte uzun süreli hastanede yatış ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bu mikroorganizmaya bağlı enfeksiyon riskini arttırmaktadır⁽²²⁾. Biyofilm oluşturabilme özelliği nedeniyle de özellikle kateter ilişkili enfeksiyonlarda, bakteriyemi ve pnömonilerde etken olarak karşımıza çıkmaktadır^(1,22).

S.maltophilia, beta-laktamaz, aminoglikozid asetil transferaz ve eritromisini inaktive eden enzim veatimpompaları kodlayan genler gibi mekanizmaların varlığıyla aminoglikozidler, beta-laktamlar, tetrasiklinler gibi birçok antibiyotiğe intrinsek direnç gösterir. Horizontal geçişle gram pozitif bakterilerden bile antibiyotik direnç genleri alabilmesi, karbapenemler dahil pek çok geniş spektrumlu antibiyotiğe de direnç gösterebilmesi nedeniyle ampirik tedavi seçeneklerini oldukça kısıtlayarak tedavi sorunlarına sebep olmaktadır^(1,17).

Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT) bu patojen için tercih edilen antimikrobiyal ajandır ancak bakteriyostatiktir. Son yıllarda farklı coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalar, hem yüksek etki gücü hem de kullanılabilen hasta profilinin genişliği nedeniyle tedavide ilk tercih olarak önerilen bu ajana karşı direnç geliştiğini ve bu direncin yıllar içerisinde arttığını göstermektedir^(10,11,17). Direnç özelliklerinin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmalar ampirik tedavide klinisyene yol göstermesi açısından yararlıdır.

Çalışmamız, *S.maltophilia* izolatlarının değişen direnç oranlarının belirlenerek hastanemiz tedavi

protokollerinin düzenlenebilmesi ve ülkemiz sürveyans verilerine katkıda bulunulması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2014-Eylül 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, yatarak ve ayaktan tedavi edilen hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *S.maltophilia* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Birden fazla örneğinde üreme olan hastalarının yalnızca bir suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Tekrar eden örnekler çalışmaya alınmamış, aynı hastaya ait farklı örnekler duyarlılık oranları saptanırken dahil edilmemiştir.

Kan kültürleri BACTEC 9240 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) tam otomatik kan kültür cihazında çalışılmıştır. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden Mac Conkey, çikolata ve % 5 koyun kanlı agarlara pasajları yapılmıştır. İdrar, doku-apse, trakeal aspirat, kateter ucu, steril sıvıların kültürleri materyaline göre ve usulüne uygun olarak standart mikrobiyolojik teknikler kullanılarak değerlendirilmiştir⁽⁶⁾.

Etken olduğu düşünülen koloniler, Phoenix™-100 (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, Sparks, USA) otomatize sistemiyle tür düzeyinde tanımlanmış ve antibiyotik duyarlılıkları çalışılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları Ocak 2014-Aralık 2015 yıllarında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁽³⁾ önerileri doğrultusunda A grubu antibiyotik olarak TMP-SXT, B grubu antibiyotik olarak levofloksasin, seftazidim için; Ocak 2016-Haziran 2018 yıllarında The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)⁽⁶⁾ önerileri doğrultusunda TMP-SXT için değerlendirilmiştir. Levofloksasin ve seftazidim için klinik sınır değerler EUCAST önerilerinde bulunmamasına rağmen çalışmaya devam edilmiş, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiş; ancak, kliniğe bildirilmemiştir. Tigesiklinin klinikte kullanıldığı ve MİK değerlerine göre değerlendirilen çalışmalar^(2,20) da dikkate alınarak ve

enfeksiyon kliniklerin talebi nedeniyle belirlenmiş klinik sınır değerler standartlarda bulunmamasına rağmen otomatize sistemden alınan MİK değerleri de çalışmamızda değerlendirilmiş, tigesiklin için MİK>2 mg/l olduğunda dirençli kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde 53 farklı hastaya ait 71 örnekte *S.maltophilia* üremesi olmuştur. Çalışmaya her hastadan tek izolat alınmış, dahil edilen 53 *S.maltophilia* suşunun % 21'i (11/53) poliklinik, % 79'u (42/53) yatan hastalara ait örneklerden izole edilmiştir. Poliklinik hastalarının % 45.5'i (5/11) plastik cerrahi, % 27.3'ü (3/11) acil servis, % 18.2'si (2/11) üroloji, % 9'u (1/11) cildiye polikliniğine

Tablo 1. *S.maltophilia* izole edilen yatan hastaların kliniklere göre dağılımı.

Klinikler	n	%
Yoğun Bakım Ünitesi	21	50
Hematoloji	4	9.5
Enfeksiyon Hastalıkları	4	9.5
Dahiliye	3	7.0
Onkoloji	2	4.8
Genel Cerrahi	2	4.8
Çocuk	2	4.8
Nöroloji	1	2.4
Göz Hastalıkları	1	2.4
Üroloji	1	2.4
Beyin Cerrahisi	1	2.4
Toplam	42	100

Tablo 2. *S.maltophilia* izole edilen klinik örneklerin dağılımı.

Örnek Yeri	n	%
Kan kültürü	34	48
Doku-apse	13	18
İdrar	11	16
Trakeal aspirat	10	14
Kateter ucu	2	3
Beyin omurilik sıvısı	1	1
Toplam	71	100

başvuran hastalardan oluşmuştur. Yatan hastaların % 50'sinin (21/42) yoğun bakım ünitesinde oldukları gözlenmiştir. Hastaların servislere dağılımları Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların % 64'ünün (34/53) erkek, % 36'sının (19/53) kadın; yaş ortalamalarının erkeklerde 48 (11-83), kadınlarda 60 (0-92) olduğu saptanmıştır. Elli üç hastanın % 73.5'i sırasıyla malignite, bronko-pulmoner displazi, nörolojik yaralanma, diyabet, böbrek yetmezliği, cerrahi öyküsü gibi tanılarla takip edildiği görülmüştür. *S.maltophilia* üremesi gözlenen 71 örneğin % 48'inin (n=34) kan olduğu belirlenmiş ve örnek dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 3'te verilmiş, en etkili antimikrobiyal ajan TMP-SXT (% 88.6) olmuş, onu levofloksasin (% 85) izlemiştir. Tigesiklin için %83 duyarlılık saptanmıştır^(2,20). Tigesiklin MİK değerleri 9 suşta <1 mg/l, 15 suşta 1 mg/l, 20 suşta 2 mg/l, 9 suşta ise >2 mg/l bulunmuştur.

Tablo 3. *S.maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları.

Yıllar/ Suş Sayısı	Antibiyotik							
	Trimetoprim-sülfametoksazol		Levofloksasin		Seftazidim		Tigesiklin	
	n	%	n	%	n	%	n	%
2014 / 3	2	66.7	3	100	2	66.7	3	100
2015 / 10	9	90	8	80	4	40	9	90
2016 / 18	16	88.9	16	88.8	5	27.7	16	88.8
2017 / 12	11	91.6	10	83.2	1	8	8	66.7
2018 / 10	9	90	8	80	4	40	8	80
Toplam / 53	47	88.6	45	85	16	30	44	83

TARTIŞMA

Ülkemizde sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlardan *S.maltophilia* enfeksiyonları artan sıklıklarla karşımıza çıkmaktadır^(8,15,19). SENTRY antimikrobiyal sürveyans çalışmasında Latin Amerika'da ilk on pnömoni etkeninden biri olarak tanımlanırken, SMART raporunda Asya Pasifik bölgesinde intra-abdominal enfeksiyonlarda ilk dört etken arasında bildirilmiştir^(8,15,19).

Son yıllarda immünsüpresif hasta sayısında artma, hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım ünitelerinde yatış, kronik solunum yolu hastalıkları (kistik fibrozis gibi), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, malignansiler, immünsüpresyon, mukokütanöz bariyerin bozulması (mekanik ventilasyon, kateter girişimleri, trakeotomi, periton diyalizi vb.), geçirilmiş cerrahi öyküsü, prematürite gibi nedenler *S.maltophilia* enfeksiyonlarının risk faktörleri olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾. Çalışmamızda izole edilen *S.maltophilia* izolatlarının % 79'u yatan hastalara ait örneklerden izole edilmiştir. Risk faktörleri arasında yer alan hastanede yatış *S. maltophilia* enfeksiyonu için beklenen bir risk olmasına rağmen azımsanmayacak ölçüde poliklinik hastalarına ait örneklerde de izolasyon mevcuttur. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda, istatistiksel olarak incelenmemiş olmakla birlikte yıllarına göre % 4.5, % 18.5 gibi artan oranlarda poliklinik hastalarında izolasyon sıklığının artışı dikkat çekmektedir^(9,10). Çalışmamızda bu bulguları doğrular şekilde % 21 oranıyla bu yayınlardan biraz daha yüksek oranda izolasyon gerçekleştirilmiştir. Farklı bölgelerden ve farklı hasta profillerine sahip hastanelerde poliklinik hastalarında izlenen izolasyon artışı; toplum kaynaklı enfeksiyonlarda artış olabileceği sorusunu akla getirmekte, bununla ilgili sebep analizli çok merkezli bir çalışma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

S.maltophilia enfeksiyonlarının risk faktörleri arasında sayılan sebeplerle uyumlu olarak çalışmamızda incelenen hastaların yarısı yoğun bakım hastaları, immünsüpresif hastaların takip edildiği hematoloji, dahiliye, onkoloji gibi kliniklerde tedavi gören hastalara ait örneklerde izole edilmiştir. Yine

bu hastaların dörte üçünün de (% 73.5) literatürle uyumlu olarak bronkopulmoner displazi, malignensi, diyabet, nörolojik hastalıklar gibi fırsatçı enfeksiyona zemin hazırlayan nitelikte tanılar olduğu da görülmektedir.

Ana klinik tablo bakteriyemi/sepsis olup solunum yolu enfeksiyonları da sıklıkla görülmektedir. Bunların dışında idrar yolu enfeksiyonu, yumuşak doku enfeksiyonları, daha nadir görülsede endokardit, göz enfeksiyonları, menenjit gibi farklı odaklarda enfeksiyonlara neden olabilir⁽²¹⁾. Hastane enfeksiyonlarının kaynağı tıbbi ekipmanlar ve kontamine su sistemidir⁽²⁾. Biyofilm oluşturmaları nedeniyle bu enfeksiyonların ana kaynağının solunum yolu, santral ve üriner kateterler olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁽¹⁾. Çalışmamızda *S.maltophilia* izolatlarının % 48'i hemokültürden, % 18'i yumuşak dokudan, % 16'sı idrardan, % 14'ü trakeal aspirattan ve bir izolat beyin omurilik sıvısından izole edilmiştir. *S.maltophilia*'ya bağlı enfeksiyon oranlarında azalma sağlanabilmesi için özellikle risk faktörlerine sahip hasta gruplarında kolonizasyonu engelleyici önlemlerin daha sıkı alınması gerektiği çalışmamızla da desteklenmiştir.

S.maltophilia enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilacın TMP-SXT olduğu bildirilmekle birlikte, bu ajana karşı da direnç geliştiği yönünde raporlar giderek artmaktadır. Çalışmamızda 53 hastaya ait *S.maltophilia* izolatı incelenmiş ve % 11.4'ünün TMP-SXT'ye dirençli olduğu görülmüştür. Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda TMP-SXT direncini % 4.8 ile % 15.2 aralığında tespit etmişlerdir^(9,10,14,17,21,22). Yurtdışı çalışmalarda TMP-SXT direncini Meksika'da⁽¹¹⁾ % 25; Çin'de⁽¹²⁾ % 38.7, Fransa'da⁽⁵⁾ % 5 olarak belirtmişlerdir.

CLSI⁽³⁾, antibiyotik duyarlılığının test edilmesinde beta-laktamlardan seftazidim çalışılmasını önermekte, EUCAST⁽⁶⁾ ise hiçbir beta-laktam ajanının çalışılmasını önermemektedir. Yurtiçi çalışmalarda, seftazidim direnci % 77.6 ile % 78 aralığında saptanmıştır^(9,14,21). Seftazidim direncini yurtdışı çalışmalarda Fransa'da % 70, Kuzey Amerika'da % 34.9, Asya-Pasifik bölgesinde de % 53.5 olarak tespit etmişlerdir^(5,7). Çalıştığımız *S.maltophilia* suşlarında en yüksek direnç

% 70 ile seftazidime karşı saptanmıştır. Bu değerle hastanemizde beta-laktam antibiyotiklerin *S.maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmasının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Florokinolon grubu antibiyotikler, özellikle *S.maltophilia* gibi çoklu ilaç direnci geliştiren non-fermentatif bakterilere bağlı enfeksiyonlarda önemli tedavi alternatifleri arasında sayılmaktadır. Trovafloksasin, klinafloksasin, grepafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, levofloksasin gibi yeni kuşak kinolonların tedavide siprofloksasinden 4-8 kat daha etkili oldukları bildirilmektedir⁽²³⁾. Corlouer ve ark.⁽⁵⁾ siprofloksasine karşı Fransa'da % 17 direnç saptarken levofloksasin direnç oranı yurtdışı çalışmalarda Tayvan'da⁽²³⁾ % 8; Meksika'da⁽¹¹⁾ % 2.6; Çin'de⁽¹²⁾ % 19.6 tespit etmişlerdir. Asya Pasifik bölgesinde gerçekleştirilen Antimikrobiyal Direnç Eğilimleri İzleme Çalışması'nda intraabdominal enfeksiyonlarla ilişkili *S.maltophilia* izolatlarında % 26.5 direnç oranıyla levofloksasine direnç geliştiği gözükmemektedir⁽¹⁵⁾. Fransa'daki bir çalışmada, levofloksasin direnci % 30.4 bulunmuştur⁽²³⁾. Macaristan'daki çalışmada *S.maltophilia* izolatlarının sadece % 37'si levofloksasin veya moksifloksasine duyarlı bulunmuştur⁽¹³⁾.

Ülkemizde ise levofloksasin için % 5 ile % 23.7 aralığında direnç bulunurken, siprofloksasin direncini % 61 saptanmıştır^(9,10,14,21,22). Görüldüğü üzere *S.maltophilia*'ya karşı TMP-SXT'den sonraki alternatif olan kinolona karşı direncin farklı coğrafik bölgelerde, aynı bölgedeki farklı hastanelerde ve hatta aynı hastaneden farklı zamanlarda tespit edilen antibiyotik dirençlerinin değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda % 15 gibi ülkemiz verilerinin ortalamasından yüksek oranda direnç saptanmıştır. Levofloksasinin tedavide alternatif olamayacağını, TMP-SXT direncinin de azımsanmayacak oranda saptanması nedeniyle TMP-SXT'ye alternatif olabilecek bu ajanın hastanemiz suşları için daha kısıtlı kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu veriler ışığında *S.maltophilia*'nın gösterdiği antibakteriyel direncin ve tedavide kullanılabilecek antimikrobiyallerin kısıtlılığının, hem dünya da hem de ülkemizde önemli bir problem olduğu, tek başına

ya da kombine olarak kullanılmak üzere yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir. Tigesiklin ve levofloksasin kombinasyon tedavilerinde kullanılmakta, özellikle kistik fibrozis hastalarında umut vaat edici bulunmaktadır^(7,18). *S.maltophilia* enfeksiyonları için 2010 yılında tigesiklinin etkili olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁸⁾. Çok merkezli başka bir çalışmada çeşitli klinik izolatlardan izole edilen *S.maltophilia* izolatlarına Avrupa, Kuzey Amerika, Asya ve Pasifik Bölgesinde ve Latin Amerika'da tigesiklinin en etkili antibiyotik olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Çin'den bildirilen çalışmada % 16.7 oranında tigesiklin direnci bildirilmiş, TMP-SXT'ye dirençli saptanan tüm suşlara tigesiklin etkili bulunmuştur⁽²⁴⁾. Ancak 2015 yılında Fransa'da gerçekleştirilen deneysel çalışmada tigesiklin ve levofloksasinin monoterapide etkin bir ilaç olamayacağı bildirilmiştir⁽²³⁾. Macaristan'daki çalışmada, suşların hepsi siprofloksasin, tigesiklin, seftazidime ve kolistine dirençli bulunmuştur⁽¹³⁾. Çalışmamızdaki suşlarda saptanan % 17 oranındaki tigesiklin direnci, riskli hasta gruplarında tercih edilen tigesikline karşı da dikkatli olunması gerektiğini düşündürmüştür.

Özellikle riskli hasta gruplarında hayati tehdit eden enfeksiyonlarda kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir⁽²⁴⁾. Tigesiklinin, kolistin ve amikasinle sinerjistik etkili olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Aynı şekilde tikarsilin-klavulanatın aztreonam, kolistin ve levofloksasinle kombine kullanımlarının etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda kombinasyon terapileriyle ilgili veri bulunmamaktadır. Ancak EUCAST standartlarında yer almayan tigesiklin, tikarsilin-klavulanat, levofloksasin, seftazidim gibi özellikle sinerjistik etkinliğinden yararlanılabilecek ajanların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi gerektiğinde kullanılmak üzere çalışılması önemlidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda seftazidime karşı saptanan direnç bu ajanın hastanemizde alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılamamasına neden olmuştur. TMP-SXT ve levofloksasin direncimiz henüz korkulacak boyutlarda olmamasına rağmen artan direnç oranları açısından dikkat edilmelidir. *S.maltophilia* önemli bir fırsatçı patojendir ve birçok

antibiyotiğe karşı intrinsek direnç nedeniyle tedavisi oldukça güçtür. Sağlık çalışanlarının artan sıklıkla karşımıza çıkan *S.maltophilia*'ya karşı daha fazla farkındalık geliştirmesi, nemli yüzeylere kolonize olabilen ve suyun ortak kirleticisi olabilen bu ajana karşı koruyucu sağlık önlemlerine dikkat etmeleri gerekliliği daha da önem kazanmıştır. Ayrıca, değişen direnç oranları nedeniyle merkezlerin sürveyans verilerini aktif olarak takip etmelerinin önemli olduğu görülmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. Clin Microbiol Rev. 2012;25(1):2-41. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11>
2. Brooke JS. New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drugresistant opportunistic pathogen. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2014;12(1):1-4. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.864553>
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth informational supplement update. CLSI document M100-S24. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2014).
4. Clinical Microbiology Procedures Handbook 3rd ed. / Third Edition and 2007 update, Lynne S. Garcia. ISBN- 13: 978-1-5558 1-527-1.
5. Corlouer C, Lamy B, Desroches M et al. *Stenotrophomonas maltophilia* healthcare-associated infection: identification of two main pathogenic genetic backgrounds. J Hosp Infect. 2017;96:183-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.02.003>
6. EUCAST. EUCAST Clinical Breakpoint TableVersion 6.0,Valid From 2016-01-01. Basel: EUCAST, 2016. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
7. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2735-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01774-09>
8. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73(4):354-60. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007>
9. Güzelant A, Kaya M, Güvenç Hİ ve ark. Çeşitli klinik örneklerden beş yılda izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2014;44(2): 75-9.
10. Hazirolan G, Araz H, Çelikbaş AK, Aksu N. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının trimetoprim-sülfametoksazol ve levofloksasin direncinde belirgin artış var (2008-2016). Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2018;48(2):134-40 <https://doi.org/10.5222/TMCD.2018.134>
11. Herrera-Heredia SA, Pezina-Cantú C, Garza-González E, et al. Risk factors and molecular mechanisms associated with trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico. J Medical Microbiol. 2017;66(8):1102-9 doi:10.1099/jmm.0.000550 <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000550>
12. Hu LF, Chen GS, Kong QX et al. Increase in the prevalence of resistance determinants to trimethoprim/sulfamethoxazole in clinical *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in China. PLoS One. 2016;11:e0157693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157693>
13. Juhász E, Pongrácz J, Iván M, Kristóf K. Antibiotic susceptibility of sulfamethoxazole-trimethoprim resistant *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated at a tertiary care centre in Hungary. Acta Microbiol Immunol Hung. 2015;62(3):295-305 <https://doi.org/10.1556/030.62.2015.3.7>
14. Kandemir İ, Özcan N, Alanbayı Ü, Bozdağ H, Akpolat N, Gül K. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının dağılımı ve antibimikrobiyal duyarlılıkları. Dicle Tıp Derg. 2016;43(2):237-40.
15. Liu YM, Chen YS, Toh HS, et al. In vitro susceptibilities of non-enterobacteriaceae isolates from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region from 2003 to 2010: Results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). Int J Antimicrob Agents. 2012;40(Suppl):S11-7.

- [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)70004-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70004-3)
16. Milne KEN, Gould IM. Combination antimicrobial susceptibility testing of multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* from cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4071-7.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00072-12>
 17. Özkaya E, Aydın F, Bayramoğlu G, Buruk CK, Sandallı C. Klinik örneklerden izole edilen trimetoprim-sülfametoksazole dirençli *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında integron, sul1-2 ve dfr genlerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(2):201-12.
<https://doi.org/10.5578/mb.7262>
 18. Parkins MD, Elborn JS. Newer antibacterial agents and their potential role in cystic fibrosis pulmonary exacerbation management. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(9):1853-61.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkq245>
 19. Safdar A, Rolston KV. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2007;15;45(12):1602-9.
<https://doi.org/10.1086/522998>
 20. Togan T, Özden HT, Azap Ö. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına tigesiklin ve kolistin in vitro duyarlılığı. *Flora*. 2018;23(1):25-30.
<https://doi.org/10.5578/flora.43431>
 21. Türkdagi H, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg*. 2011;25(1):27-30.
 22. Usta E, Eroğlu C, Yanık K, Karadağ A, Güney AK, Günaydın M. Klinik *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında sınıf 1, 2, 3 integron varlığının ve antibiyotik direnci ile ilişkilerinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(1):35-46.
<https://doi.org/10.5578/mb.8459>
 23. Wei C, Ni W, Zhao J, Cui J. A Monte Carlo pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation to evaluate the efficacy of minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and levofloxacin in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Infect Dis*. 2015;47(12):846-51.
<https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1064542>
 24. Wei C, Ni W, Cai X, Zhao J, Cui J. Evaluation of trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT), minocycline, tigecycline, moxifloxacin, and ceftazidime alone and in combinations for SXT susceptible and SXT-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* by in vitro time-kill experiments. *PLoS One*. 2016;21:1-9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152132>
 25. Zhanel GG, Fontaine S, Adam H, et al. A review of new fluoroquinolones: focus on their use in respiratory tract infections. *Treat Respir Med*. 2006;5(6):437-65.
<https://doi.org/10.2165/00151829-200605060-00009>

Bir Üniversite Hastanesinde 2014-2018 Yılları Arasında Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Citrobacter* Suşlarının Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi

Mustafa Kerem Çalgın 

Yeliz Çetinkol 

Evaluation of Antibiotic Resistance of Citrobacter Strains Isolated from Various Clinical Samples in a University Hospital Between 2014-2018

Öz

İnsan gastrointestinal sistemini kolonize edebilen *Citrobacter* suşları, aynı zamanda riskli popülasyonlarda ciddi enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Klinik örneklerde tespit edildiklerinde duyarlılıklarının belirlenmesi, doğru tedavinin uygulanarak direnç gelişiminin önlenmesi için gereklidir. Bu çalışmada Mart 2014 ile Haziran 2018 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına poliklinik ve servislerden gönderilen çeşitli klinik örneklerden elde edilmiş olan *Citrobacter* izolatlarının antibiyogram sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İncelenen 116 *Citrobacter* suşunun 67'si *Citrobacter freundii*, 33'ü *Citrobacter koseri* ve 16'sı diğer *Citrobacter* türleri olarak tanımlanmıştır (yedi *Citrobacter youngae*, altı *Citrobacter braakii*, iki *Citrobacter amalonaticus*, bir *Citrobacter farmeri*).

Bu suşlar en fazla idrar örneklerinden izole edilmiş olup antimikrobiyal direnç oranları sırasıyla aşağıdaki şekilde saptanmıştır: amikasin % 3, gentamisin % 7, meropenem % 10, trimetoprim/sülfametoksazol % 13, imipenem % 14, siprofloksasin % 15, piperasilin/tazobaktam % 17, sefepim % 20 ve seftazidim % 28 olarak saptanmıştır.

Citrobacter suşları ülkemizde hala birçok antibiyotiğe duyarlı olarak tespit edilmektedir. Çalışmamızda amikasin ve gentamisin *Citrobacter* enfeksiyonları için iyi bir tedavi alternatifi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, *Citrobacter*

ABSTRACT

Citrobacter strains are capable of colonizing in the human gastrointestinal tract, and can also cause severe infections in populations with risk factors. When detected in clinical specimens, the identification of the sensitivity is necessary to prevent the development of resistance by the initiation of adequate treatment. This study aimed to evaluate the antibiogram results of *Citrobacter* isolates that were obtained from various clinical samples that were collected from outpatient clinics and services and examined in the microbiology laboratory of Ordu University Training and Research Hospital between March 2014 and June 2018.

A total of 116 *Citrobacter* strains were examined, 67 were identified as *Citrobacter freundii*, 33 were *Citrobacter koseri*, and 16 were identified as other *Citrobacter* species (seven *Citrobacter youngae*, six *Citrobacter braakii*, two *Citrobacter amalonaticus*, one *Citrobacter farmeri*). The strains were mostly isolated from urine samples, and their antimicrobial resistance rates were as follows, respectively: amikacin 3 %, gentamicin 7 %, meropenem 10 %, trimethoprim/sulphamethoxazole 13 %, imipenem 14 %, ciprofloxacin 15 %, piperacillin/tazobactam 17 %, cefepime 20 %, and ceftazidime 28 %. *Citrobacter* strains are still susceptible to various antibiotics in our country. It has been concluded that amikacin and gentamicin are good treatment alternatives for *Citrobacter* infections.

Keywords: antibiotic resistance, *Citrobacter*

Alındığı tarih: 12.05.2019

Kabul tarihi: 01.08.2019

Yayın tarihi: 30.08.2019

Mustafa Kerem Çalgın

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Ordu - Türkiye

 mkcalgin@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4236-6177

Y. Çetinkol 0000-0003-4940-4498

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Ordu - Türkiye



GİRİŞ

Citrobacter cinsi bakteriler *Enterobacteriaceae* ailesinde ve oksidaz negatif, tek karbon kaynağı olarak sitrati kullanan, fakültatif anaerop, hareketli, Gram negatif basillerdir. Çevrede, suda, toprakta, yiyeceklerde ve zaman zaman hayvan ve insanların gastrointestinal sistemlerinde bulunabilirler⁽¹³⁾. İnsan gastrointestinal sistemini kolonize eden *Citrobacter* suşlarının düşük virülansa sahip olduğu düşünülmese de, bu bakteriler idrar yolları, solunum sistemi, karın içi, yara, kemik, kan dolaşımı ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyonların etkeni olarak tespit edilmektedirler^(4,11-13). Bununla birlikte, bu bakteriler hastane ortamında direnç kazanıp çok ilaca dirençli (MDR) hale gelerek çeşitli hastane enfeksiyonlarının kaynağı olabilme potansiyeli de taşımaktadır⁽¹⁴⁾.

Antibiyotik direnci, kliniklerde aşırı antibiyotik kullanımına bağlı olarak bakteriler arasında hızla artmakta ve bu durum hastane atık suları gibi ortamlarda direnç genlerinin yayılmasına neden olmaktadır⁽⁹⁾. Son yıllarda yapılan çalışmalar seçici ortamlar olarak hastane atık sularının rolünü göstermiş ve buradan doğal ortamlara dirençli bakterilerin yayılabileceği görülmüştür^(9,10). İnsan gastrointestinal sistemini kolonize eden *Citrobacter* suşları, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* cinsi bakteriler ile birlikte atık sulardan izole edilebildikleri için bu bakterilerin klinik örneklerde tespit edildiklerinde duyarlılıklarının belirlenmesi önemlidir⁽⁹⁾. İleride oluşabilecek nozokomiyal enfeksiyonlar ve direnç gelişimi böylelikle önlenebilecektir. Bunun yanında antimikrobiyal tedavide kültür sonuçları dikkate alınmalı ve kültür sonuçları gelene kadar ampirik antibiyotik tedavisine karar verilirken bölgesel direnç fenotipleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde *Citrobacter*'lerin duyarlılıklarının belirlendiği çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmada, Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Citrobacter* izolatlarının, tür düzeyinde tayini ve çeşitli antimikrobiyal maddelere olan direnç durumlarının saptanması ile bu verilere katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2014 ile Haziran 2018 tarihleri arası süreçte Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na poliklinik ve servislerden gönderilen çeşitli klinik örneklerden elde edilmiş olan *Citrobacter* izolatlarının antibiyogram sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalardan uygun şartlarda alınan örnekler, % 5 koyun kanlı agar (Salubris, İstanbul, Türkiye) ve "eosin methylene blue" (EMB) (Salubris, İstanbul, Türkiye) agar besiyerlerinin yüzeyine steril özeler kullanılarak inoküle edilmiştir. Besiyeri plakları 37°C'lik inkübatörde 18-24 saat aerob ortamda inkübe edilmiş ve üremesi olan kültürler incelemeye alınmıştır. Hastaların aynı tür örneklerindeki tekrarlayan üremelerden ilki çalışmaya alınmıştır. Elde edilen izolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri VITEK 2 Compact (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) sistemi ile çalışılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık sonuçları Ocak 2017 tarihine kadar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) daha sonrasında ise The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Piperasilin/tazobaktam, seftazidim, sefepim, gentamisin, amikasin, siprofloksasin, imipenem, meropenem ve trimetoprim sülfametoksazole (SXT) direnç oranları analiz edilmiştir. Artmış dozda duyarlı, "intermediate" tespit edilen suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 116 *Citrobacter* suşu incelenmiştir. Bu suşların 67'si *Citrobacter freundii*, 33'ü *Citrobacter koseri* ve 16'sı diğer *Citrobacter* türleri olarak tanımlanmıştır (yedi *Citrobacter youngae*, altı *Citrobacter braakii*, iki *Citrobacter amalonaticus*, bir *Citrobacter farmeri*).

C.frendii, *C.koseri* ve diğer *Citrobacter* türleri en sık idrar örneklerinden izole edilmiş olup suşların klinik örneklerle göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

C.frendii, *C.koseri* ve diğer *Citrobacter* türleri

Tablo 1. *Citrobacter* suşlarının klinik örneklerle göre dağılımı (n).

Örnek tipi	C.freundii	C.koseri	Diğer <i>Citrobacter</i> türleri
İdrar	56	29	13
Yara	8	1	2
Kan	1	2	-
Balgam	1	1	-
ETA	1	-	1
Toplam	67	33	16

ETA: Endotrakeal aspirat

Tablo 2. *Citrobacter* suşlarının kliniklere göre dağılımı (n).

Klinikler	C.freundii	C.koseri	Diğer <i>Citrobacter</i> türleri
Poliklinikler	54	30	11
Palyatif bakım servisi	3	2	2
Yoğun bakım ünitesi	4	-	1
Süt çocuğu servisi	2	-	2
İç hastalıkları servisi	1	1	-
Beyin cerrahi servisi	1	-	-
Nöroloji servisi	1	-	-
Plastik cerrahi servisi	1	-	-
Toplam	67	33	16

Tablo 3. *Citrobacter* türlerinin antimikrobiyal direnç oranları [dirençli sayı/test edilen sayı (%)].

Antibiyotik	C.freundii	C.koseri	Diğer <i>Citrobacter</i> türleri	TOPLAM
Piperasilin/Tazobaktam	15/58 (26)	1/30 (3)	1/13 (8)	17/101 (17)
Seftazidim	23/67 (34)	6/33 (18)	4/16 (25)	33/116 (28)
Sefepim	7/38 (18)	4/18 (22)	3/14 (21)	14/70 (20)
Gentamisin	8/67 (12)	-/33 (0)	-/16 (0)	8/116 (7)
Amikasin	3/59 (5)	-/31 (0)	-/15 (0)	3/105 (3)
Siprofloksasin	14/67 (21)	3/33 (9)	1/16 (6)	18/116 (15)
İmipenem	12/55 (22)	1/32 (3)	1/13 (8)	14/100 (14)
Meropenem	7/59 (12)	2/31 (7)	2/15 (13)	11/105 (10)
SXT	15/67 (22)	-/32 (0)	-/16 (0)	15/115 (13)

SXT: Trimetoprim/sülfametoksazol

en sık poliklinik hastalarından izole edilmiş olup suşların kliniklere göre dağılımı Tablo 2’de verilmiştir.

İzole edilen suşların antimikrobiyal direnç oranları Tablo 3’te verilmiştir.

TARTIŞMA

Yurtdışında yapılan çalışmaların birinde Maraki ve ark.⁽⁸⁾ 2017 yılında Yunanistan’da izole ettikleri 385 *Citrobacter* suşunun % 45’inin *C.freundii* ve % 43’ünün *C.koseri* olduğunu saptamışlar ve bu suşların en fazla idrar (% 44) ve yara (% 27) örneklerinden izole edildiğini bildirmişlerdir. *Citrobacter* saptanan örneklerin 114’ünü poliklinik, 271’ini servis hastalarından elde etmişler ve suşların en fazla kolistin ve fosfomisine duyarlı olduklarını (% 99.2) ve bunları karbapenemler (% 99), aminoglikozidler (% 96-98), tigesiklin (% 96), sefepim (% 95), siprofloksasin (% 94), tetrasiklin (% 93), SXT (% 91), kloramfenikol (% 88), piperasilin/tazobaktam (% 87) ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin (% 86) izlediğini

belirtmişlerdir⁽⁸⁾. Diğer bir çalışmada ise Samonis ve ark.⁽¹³⁾ 2009 yılında Yunanistan’da elde edilen 78 *Citrobacter* suşundan en fazla oranda *C.freundii* (% 72) izole etmişler ve bunu *C.koseri* (% 23) ve *C.braakii*’nin (% 4) takip ettiğini saptamışlardır. Bu suşların en fazla idrar yolu enfeksiyonu olan hastalardan (% 52) izole edildiğini ve *Citrobacter*’lere karşı kolistin (% 100), fosfomisin (% 100), imipenem (% 97), gentamisin (% 90), nitrofurantoin (% 90), siprofloksasin (% 81) ve sefepimin (% 74) en etkili antimikrobiyaller olduklarını tespit etmişlerdir⁽¹³⁾. Mohanty ve ark.⁽¹¹⁾ 2007 yılında Hindistan’da yaptıkları çalışmalarında 205 suşun % 90’ını *C.koseri* ve % 10’unu *C.freundii* olarak tanımlayıp hastaların % 96’sının nozokomiyal enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. Sıklık sırasına göre bu suşlar idrar (% 46), solunum yolu örnekleri (% 16), kan (% 15), yara (% 12) ve steril vücut sıvılarından (% 9) elde edilmiş olup ilaç direncinin *C.freundii*’ye kıyasla *C.koseri*’de daha fazla gözlemlendiği tespit edilmiştir⁽¹¹⁾.

Citrobacter türleri ülkemizde yayınlanan

makalelerde genellikle enterik bakteriler içerisinde az sayıda yer almaktadır. Yalnızca bu türleri içeren çalışmalar sınırlı sayıda olduğundan antibiyogram verileri de oldukça sınırlıdır. Yurtiçinde bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalara bakıldığında Atmaca ve ark.⁽³⁾ 2017 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptıkları çalışmalarında izole ettikleri 72 *Citrobacter* suşundan 37'sini *C.freundii*, 35'ini diğer *Citrobacter* türleri olarak tanımlamışlar ve bu suşları sırasıyla en fazla idrar yolu, yara ve kan örneklerinden izole edildiğini bildirmişlerdir. *Citrobacter* suşlarını en fazla polikliniklerden izole etmişler ve *Citrobacter*'lere karşı en etkili antibiyotiklerin aminoglikozid ve karbapenem grubu antibiyotikler olduğunu belirlemişlerdir⁽³⁾. Kurtoglu ve ark.⁽⁷⁾ 2011 yılında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yaptıkları çalışmalarında toplam 52 *Citrobacter* suşunun % 46'sını *C.freundii*, % 21'ini *C.youngae* ve % 15'ini *C.koseri* olarak tespit etmişler ve bu suşların sırasıyla en fazla idrar, cerrahi yara ve balgam örneklerinden izole edildiğini bildirmişlerdir. *Citrobacter* saptanan örneklerin % 29'unu erişkin yoğun bakım, % 21'ini pediatri, % 11'ini genel cerrahi, % 10'unu yenidoğan yoğun bakım, % 10'unu plastik cerrahi, % 7'sini üroloji, % 6'sını yanık ünitesi ve % 6'sını nefroloji servisinde yatan hastalardan izole etmişler ve *Citrobacter*'lerin en duyarlı oldukları antimikrobiyal ajanların sırasıyla amikasin (% 100), meropenem (% 100), imipenem (% 96) ve piperasilin/tazobaktam (% 96) olduğunu saptamışlardır⁽⁷⁾. Gülhan ve ark.⁽⁵⁾ 2007 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptıkları çalışmalarında 73 *Citrobacter* suşundan 53'ünü *C.freundii*, dokuzunu *C.braakii*, sekizini *C.youngae*, üçünü *C.koseri* olarak tanımlamışlar ve bu suşların en fazla idrar ve ikinci sıklıkla yara materyallerinden izole edildiğini bildirmişlerdir. Örneklerin yarıya yakınının polikliniklerden gönderildiğini ve nefroloji kliniğinin en çok materyal gönderen klinik olduğunu tespit ederek *Citrobacter*'lere karşı en etkili antibiyotikleri meropenem ve amikasin, levofloksasin, siprofloksasin ve gentamisin olarak saptamışlardır⁽⁵⁾. Aral ve ark.⁽²⁾ 2011 yılında Kahramanmaraş'ta idrar örneklerinden izole ettikleri 624 enterik bakteri içinde dört suşun *C.freundii*

olduğunu ve bu suşların tümünün poliklinik hastalarından elde edildiğini bildirmişler ve en duyarlı antibiyotiklerin meropenem, ertapenem, amikasin ve SXT olduğunu saptamışlardır. Güneş ve ark.⁽⁶⁾ 2013 yılında Tekirdağ'da gerçekleştirdikleri çalışmalarında çocuk yaş grubu idrar kültürlerinde üretilen 127 enterik bakteri içinde yedi adet *Citrobacter* spp. bulunduğunu ve bu suşların imipenem ve amikaseine en fazla duyarlı oldukları bildirilmiştir.

Yapılmış olan çalışmalarda^(2,3,5,6,7,8,13) ve bizim çalışmamızda da *Citrobacter* türlerinden en fazla *C.freundii* izole edilmesine rağmen Hindistan'da yapılan çalışmada⁽¹¹⁾ *C.koseri* ilk sırayı almıştır. Bu da *Citrobacter* türlerinin dağılımlarında coğrafi olarak farklılık olabileceğini göstermektedir. *Citrobacter* suşları çoğunlukla idrar ve solunum sistemi enfeksiyonlarından izole edilmektedir⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda^(2,3,5-8,11,13) *Citrobacter* suşları en fazla idrar örneklerinden tespit edilmiştir. Bu bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi önemlidir çünkü mortalitesi yüksek bir klinik tablo olan sepsise neden olabilmektedir. Bizim çalışmamızda da *Citrobacter* türleri en fazla idrar örneklerinden izole edilmiştir. Yurtdışında *Citrobacter* enfeksiyonları daha çok nozokomiyal kökenli olmalarına rağmen, ülkemizde genellikle poliklinik hasta örneklerinden izole edilmektedir^(2,3,5-8,11,13). Bizim çalışmamızda da *Citrobacter* türleri ülkemizdeki verilere uygun olarak en fazla polikliniklerde görülmüş olup kliniklerden çok az sayıda *Citrobacter* izole edilmiştir. *Citrobacter* spp.'nin antimikrobiyal duyarlılıklarına bakıldığında, çalışmamızda incelenen 10 antibiyotikten en etkili olanların sırası ile amikasin, gentamisin, meropenem, SXT ve imipenem olduğu saptanmıştır. Bu bulgular en etkili antibiyotiklerin aminoglikozid ve karbapenem grubu ilaçlar olarak saptandığı ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalar ile paraleldir^(2,3,5-7).

Citrobacter türleri hastane enfeksiyonları yönünden potansiyel olarak riskli mikroorganizmalardır. Bu izolatların direnç fenotiplerinin düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir. Hizmet veren personelin eğitilmesi, kullanılacak antibiyotiklerin seçimine ve dozlarına dikkat edilmesi ve enfeksiyon kontrolünün kurallara uygun olarak yapılması

gerekmektedir. Bunun yanında direnç gelişimi her hastanede değişebileceğinden her merkezin kendi direnç fenotipini belirlemesi, etkili ve uygun tedavinin uygulanabilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Akalın H. Enterobacter ve diğer Gram negatif enterikler, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds.) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2.baskı" kitabında s.1583-84, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul (2002).
2. Aral M, Kireççi E, Doğan ŞS. İdrar örneklerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2011;41(4):139-42. <https://doi.org/0.5222/TMCD.2011.139>
3. Atmaca S, Özekinci T, Yakut S, Akpolat N, Gül K. 2015-2017 yılları arasında izole edilen *Citrobacter* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2017; 31(3):79-84. <https://doi.org/10.5222/ankem.2017.079>
4. Doran TI. The role of *Citrobacter* in clinical disease of children: review. Clin Infect Dis. 1999;28(2):384-94. <https://doi.org/10.1086/515106>
5. Gülhan B, Özekinci T, Meşe S, Atmaca S. 2004-2006 yılları arasında izole edilen *Citrobacter* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2007;21(2):91-4.
6. Güneş H, Donma MM, Nalbantoğlu B, Aydın M, Kaya AD, Topçu B. Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları. Cumhuriyet Tıp Derg. 2013;35(1):1-8. <https://doi.org/10.7197/1305-0028.1662>
7. Kurtoglu MG, Opus A, Ozdemir M, Baysal B. Isolation of *Citrobacters* in various infections and their antimicrobial sensitivity rates. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2011;17(Suppl A):99-104.
8. Maraki S, Vardakas KZ, Mavromanolaki VE, et al. In vitro susceptibility and resistance phenotypes in contemporary *Citrobacter* isolates in a University Hospital in Crete, Greece. Infect Dis. 2017;49(7): 532-9. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1297896>
9. Matyar F. Identification and determination of antibiotic multiresistance of gram-negative bacteria isolated from hospital sewage. Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology. 2016;4(10):845-9. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i10.845-849.759>
10. Moges F, Endris M, Belyhun Y, Worku W. Isolation and characterization of multiple drug resistance bacterial pathogens from waste water in hospital and non-hospital environments, Northwest Ethiopia. BMC Res Notes. 2014;7:215. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-215>
11. Mohanty S, Singhal R, Sood S, Dhawan B, Kapil A, Das BK. *Citrobacter* infections in a tertiary care hospital in Northern India. J Infect. 2007;54(1):58-64. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.01.015>
12. Pepperell C, Kus JV, Gardam MA, Humar A, Burrows LL. Low-virulence *Citrobacter* species encode resistance to multiple antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(11):3555-60. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.11.3555-3560.2002>
13. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(1):61-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0598-z>
14. Santos C, Ramalheira E, Da Silva G, Mendo S. Genetically unrelated multidrug- and carbapenem-resistant *Citrobacter freundii* detected in outpatients admitted to a Portuguese hospital. J Glob Antimicrob Resist. 2017;8(1):18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.09.010>

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Metisilin Direncinin Belirlenmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması

Neslihan Arıcı ©
Sebahat Aksaray ©

Determination of Methicillin Resistance and Investigation of Antibiotic Susceptibility of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Clinical Samples

Öz

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin maliyeti nedeniyle tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının metisilin direncinin yıllar içindeki değişimini ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemektir. Çalışmaya Ağustos 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden elde edilen ve tekrar izolatu olmayan toplam 197 *S.aureus* suşu dâhil edilmiştir. Bakteri identifikasyonu için matriks aralı lazer desorpsiyon iyonizasyon - uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF) (VITEK-MS, bioMérieux, Fransa), antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılığı, 2015 senesi için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2016 ve sonrası için European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. *S.aureus* suşlarının % 79'u servis, % 21'i poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Üç yılda izole edilen toplam 197 *S.aureus* suşunun 47'si (% 24) metisilin dirençli, 150'si (% 76) metisilin duyarlı olarak tanımlanmıştır. Metisilin direnci 2016 yılında % 5.5, 2017'de % 21.3 ve 2018 yılında % 26.4 saptanmış ve direncin yıllar içinde giderek arttığı izlenmiştir. MRSA izolatları en sık yoğun bakım ünitesi'nden gelen örneklerden elde edilmiştir. Suşların hiçbirinde vankomisin ve linezolid direnci saptanmazken, bir MRSA izolatında otomatize sistem ve gradiyent test ile teikoplanin direnci tespit edilmiştir. Fusidik asitin duyarlılığı hem MSSA (% 97) hem de MRSA suşlarında (% 89) oldukça yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, çeşitli klinik örneklerden izole ettiğimiz *S.aureus* suşlarında vankomisin ve linezolid direncine rastlanmamıştır. Hastanemizde saptadığımız metisilin direnci ülkemiz ortalama değerlerinde bulunmakla birlikte, yoğun bakım ünitesinde yatan hasta sayısının artmasına paralel olarak üç yıl içinde ciddi bir artış göstermiştir. Bu yüzden enfeksiyon kontrolü ile ilgili daha fazla önlem alınmasının, uygun antibiyotiğin kullanımı açısından direnç profilinin belli aralıklarla takip edilmesinin ve her hastanenin kendi antibiyotik kullanım politikasını oluşturmasının önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, MRSA, MSSA, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains have become a serious health problem worldwide due to the limited treatment options and the cost of infection control measures. The aim of this study was to determine the antibiotic susceptibility and the change in methicillin resistance of *S.aureus* strains isolated from various clinical specimens over the years. A total of 197 *S.aureus* strains (non-recurrent) obtained from various clinical specimens in Üsküdar State Hospital Microbiology Laboratory between August 2015 and December 2018 were included in the study. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF) (VITEK-MS, bioMérieux, France) was used to identify microorganisms. For antibiotic susceptibility tests (AST) VITEK 2 automated system (bioMérieux, France) was used. When the AST results were evaluated, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoints were used for the year 2015 and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) breakpoints were used for and after 2016. Of the *S.aureus* strains, 21 % were isolated from outpatients and 79 % from hospitalized patients. Of the 197 *S.aureus* strains isolated in three years, 47 (23 %) were identified as methicillin resistant (MRSA) and 150 (73 %) were identified as methicillin susceptible (MSSA). Methicillin resistance was 5.5 % in 2016, 21.3 % in 2017 and 26.4 % in 2018, pointing to a significant increase over the years. MRSA isolates were most frequently detected in samples from the intensive care unit. While vancomycin and linezolid resistance was not detected in any of the strains, teicoplanin resistance was found in an MRSA isolate by automated system and gradient test. The susceptibility to fusidic acid was very high in both MSSA (97 %) and MRSA strains (89%). In conclusion, vancomycin and linezolid resistance was not found in *S. aureus* strains isolated from various clinical specimens. Although methicillin resistance detected in our hospital is within the average values of our country, it has risen significantly within three years consistent with the increasing number of inpatients in intensive care unit. Therefore, we consider that it is important to take more precautions for infection control, to track resistance profiles periodically for the use of effective antibiotics and to establish each hospital's own antibiotic usage policy.

Keywords: antibiotic resistance, MRSA, MSSA, *Staphylococcus aureus*

Alındığı tarih: 14.06.2019
Kabul tarihi: 01.08.2019
Yayın tarihi: 30.08.2019

Neslihan Arıcı
Üsküdar Devlet Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı
İstanbul - Türkiye
✉ dr.neslihan.cicek@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4788-0044

S. Aksaray 0000-0002-0552-1337
T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye



GİRİŞ

Staphylococcus aureus toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonların en önemli etkenlerinden olup, lokal ve sistemik birçok hastalığa sebep olabilir⁽¹⁰⁾. Başta deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olmak üzere osteomyelit, septik artrit, pnömoni, endokardit ve bakteriyemiye neden olabilen *S.aureus*, hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Metisilin dirençli *S.aureus*'un (MRSA) sebep olduğu enfeksiyonlar, hastanede yatış süresinin uzamasının yanında yüksek morbidite ve mortaliteyle de sonuçlanmaktadır⁽¹⁰⁾. MRSA suşları tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı, tedavide kullanılan antibiyotikler ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin maliyeti nedeniyle tüm dünyada halen ciddi bir sağlık sorunudur⁽²⁰⁾. Metisiline dirençli *S.aureus* suşları tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere (beşinci kuşak sefalosporinler olan seftarolin ve seftobiprol hariç) dirençli olmakla birlikte makrolidler, linkozamidler, kinolonlar ve aminoglikozidlere de direnç gösterebilmektedir⁽¹⁷⁾. MRSA'ya bağlı enfeksiyonların tedavisinde glikopeptid grubu antibiyotiklerin özellikle de vankomisin sık kullanımı sonucunda, vankomisine orta düzeyde duyarlı ve dirençli suşlarının ortaya çıktığı bildirilmektedir⁽³⁾. Son yıllarda artış gösteren bu çoklu antibiyotik direnci, ciddi MRSA enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi seçeneklerini kısıtlayabilecek boyutlara ulaşmıştır⁽¹⁸⁾. Bu yüzden antibiyotik direnç profillerinin düzenli olarak izlenmesi, ampirik tedavide seçilecek ilaçların belirlenmesi ve direnç gelişiminin önlenmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada, üç yıllık süre içerisinde hastanemizdeki çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S.aureus* suşlarının metisilin direncinin yıllar içerisindeki değişiminin incelenmesi ve hastanemize ait direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üsküdar Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ağustos 2015 - Aralık 2018 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden toplam 283 *S.aureus* suşu izole edilmiştir. Aynı hastaya ait birden

fazla izolat çıkarılmış ve toplam 197 suş ile çalışmaya devam edilmiştir. Ayaktan ve yatan hastalardan alınan örnekler kanlı, Eosin Methylene Blue (EMB) ve çikolata agar besiyerlerine ekilmiş, kan kültürleri BacT/Alert 3D (bioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sisteminde değerlendirilmiştir. Bakteri identifikasyonu için matriks aracılı lazer dezorbsiyon iyonizasyon - uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF) (VITEK-MS, bioMérieux, France), antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde ise VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Otomatize sistemle vankomisine ve teikoplanine dirençli veya orta duyarlı bulunan suşlar bir gradient test yöntemi olan E-test (bioMérieux, Fransa) ile de test edilmiştir. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 standart suşu kullanılmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılığı 2015 senesi için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), 2016 ve sonrası için The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Duyarlılık sonuçları, EUCAST Ocak 2019 önerileri doğrultusunda S (standart dozda duyarlı), I (artmış dozda duyarlı) ve R (dirençli) olarak sınıflandırılmıştır. Değişiklik öncesinde "duyarlı olmayan" suşları belirtmek amacıyla I ve R kategorileri birlikte gruplandırılmaktayken, bu değişiklik sonrasında S ve I kategorileri ile duyarlı suşlar, R kategorisi ile dirençli suşlar belirtilmektedir⁽²¹⁾. Toplam metisilin direncinin hesaplanmasında 2015 yılına ait son beş aylık veri dahil edilirken; yıllara göre dağılım istatistikinde, tüm yılı yansıtmayacağı için bu veri değerlendirme dışı bırakılmış, 2016, 2017 ve 2018 yılı için metisilin direnci ayrı ayrı hesaplanmıştır.

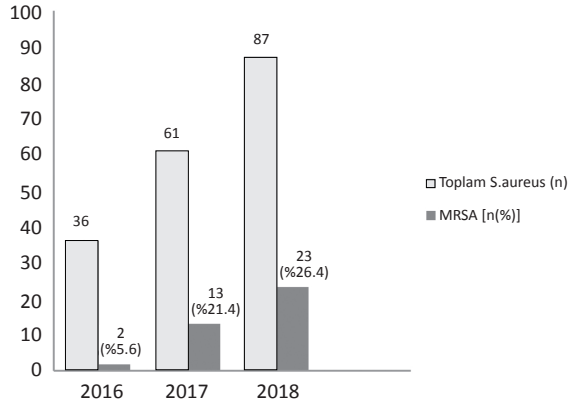
BULGULAR

Toplam 197 *S.aureus* suşunun 176'sı (% 88) servis, 21'i (% 11) poliklinik hastalarından izole edilmiştir. Suşların 47'si (% 24) metisilin dirençli, 150'si (% 76) metisilin duyarlı olarak tanımlanmıştır. MRSA'ların en sık Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nden (% 72) gelen örneklerde ürediği görülmüştür (Tablo 1). MRSA suşları en sık trakeal aspirat (% 55) kültürlerinden izole edilmiştir. Metisiline duyarlı

Tablo 1. MSSA ve MRSA suşlarının servislere göre dağılımı [n(%)].

Servis	MSSA	MRSA	Toplam
Yoğun Bakım Ünitesi	73 (68)	34 (32)	107 (100)
Dahili Birimler	29 (72)	11 (28)	40 (100)
Cerrahi Birimler	48 (96)	2 (4)	50 (100)
Toplam	150 (76)	47 (24)	197 (100)

MSSA: Metisilin duyarlı *S.aureus* MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*

**Grafik. Metisilin direncinin yıllar içindeki değişimi.**

S.aureus (MSSA) ve MRSA izolatlarının örneklerle göre dağılımı Tablo 2’de gösterilmiştir. Yıllara göre dağılım incelendiğinde, 2016 yılında 36 suşun ikisinde (% 5.5), 2017’de 61 suşun 13’ünde (% 21.3), 2018 yılında 87 suşun 23’ünde (% 26.4) metisilin direnci saptanmış ve direncin yıllar içinde giderek arttığı belirlenmiştir (Grafik). Suşların hiçbirinde vankomisin ve linezolid direnci saptanmazken, bir MRSA izolatında otomatize sistem ve gradiyent test ile teikoplanin MİK değeri 4 µg/ml tespit edilmiştir. Bu suş için sıvı mikrodilüsyon doğrulama testi

Tablo 2. MSSA ve MRSA suşlarının örneklerle göre dağılımı [n(%)].

Örnek	MSSA	MRSA	Toplam
Trakeal Aspirat/Balgam	61 (70)	26 (30)	87 (100)
Yara	43 (86)	7 (14)	50 (100)
İdrar	22 (85)	4 (15)	26 (100)
Kan	16 (67)	8 (33)	24 (100)
Diğer (Vajen, Üretral)	6 (100)	0 (0)	6 (100)
Kateter	2 (50)	2 (50)	4 (100)
Toplam	150 (76)	47 (24)	197 (100)

MSSA: Metisilin duyarlı *S.aureus* MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*

yapılamamıştır. Fusidik asitin etkinliği hem MSSA (% 97) hem de MRSA suşlarında (% 89) oldukça yüksek bulunmuştur. MRSA suşlarının toplam üç yıllık yıllık eritromisin, klindamisin, siprofloksasin, gentamisin direnç oranlarının MSSA suşlarının direnç oranlarına göre yüksek olduğu görülmüştür. MSSA ve MRSA suşlarının antibiyotik direnç oranları Tablo 3’te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde *S.aureus*, tüm dünyada başlıca hastane kaynaklı patojenler arasında yer almaktadır. Özellikle de MRSA suşları, MSSA’lar ile karşılaştırıldığında daha uzun yatış süresi ve daha yüksek mortalite ile seyreden enfeksiyonlara yol açmaları sebebiyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir⁽¹⁰⁾.

Küresel sürveyans verileri metisilin direncinin ülkeler, bölgeler, hastaneler ve hatta aynı hastanenin servisleri arasında değişkenlik gösterebildiğini ortaya

Tablo 3. MSSA ve MRSA suşlarının antibiyotik duyarlılıkları [n (%)].

	MSSA (150)			MRSA (47)		
	S	I	R	S	I	R
Eritromisin	98 (66)	26 (17)	26 (17)	13 (33)	4 (3)	30 (64)
Klindamisin	125 (83)	0 (0)	25 (17)	21 (45)	0 (0)	26 (55)
Gentamisin	150 (100)	0 (0)	0 (0)	29 (62)	0 (0)	18 (38)
Siprofloksasin	134 (90)	5 (3)	11 (7)	20 (43)	2 (4)	25 (53)
Fusidik Asit	144 (96)	2 (1)	4 (3)	42 (89)	0 (0)	5 (11)
Tetrasiklin	134 (89)	0 (0)	16 (11)	15 (32)	0 (0)	32 (68)
Kotrimoksazol	147 (98)	0 (0)	3 (2)	45 (96)	0 (0)	2 (4)
Vankomisin	150 (100)	0 (0)	0 (0)	47 (100)	0 (0)	0 (0)
Linezolid	150 (100)	0 (0)	0 (0)	47 (100)	0 (0)	0 (0)

R: Dirençli, S: Standart dozda duyarlı, I: Artmış dozda duyarlı

koymuştur⁽¹⁰⁾. Avrupa’da yapılan sürveyans çalışmalarında batı ve güney Avrupa ülkelerinde MRSA oranı % 32 ile % 64 arasında izlenirken, İzlanda ve Hollanda’da bu oranın % 2’nin altında olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2015 yılı raporunda, ortalama MRSA oranlarının azaldığı, 2009 yılından bu yana ilk kez % 16.8 olarak en düşük seviyesine ulaştığı bildirilmiştir. Ancak bu pozitif gelişmeye rağmen, MRSA oranlarının yüksek olduğu birkaç ülkede bu mikroorganizmaların önemli bir sağlık problemi olmaya devam ettiği vurgulanmıştır⁽⁶⁾.

Doğu Asya ülkelerinin katıldığı çok uluslu bir sürveyans çalışmasında hastane kaynaklı MRSA oranlarının ülkeler arasında % 22 ile % 86 arasında seyreden geniş bir aralıkta olduğu saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Amerika’da da yaklaşık 2000 hastanenin yer aldığı benzer bir çalışmada hastane kökenli MRSA oranının servisin türü ve enfeksiyonun yerine göre % 43 ile % 58 arasında değiştiği vurgulanmıştır⁽¹⁴⁾.

Ülkemiz Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi’nin (UAMDSS) 55 laboratuvarın katılımıyla gerçekleştirdiği sürveyans verilerine göre invaziv *S.aureus* izolatlarında (kan ve beyin omurilik sıvısı) MRSA oranı 2011, 2012, 2013, 2014-2015 ve 2016 yıllarında sırasıyla % 31.5, % 25, % 26.9, % 27 ve % 23.6 olarak belirlenmiştir⁽²³⁾. Buna ek olarak ülkemizde son yıllarda yapılan güncel çalışmalar incelediğinde metisilin direncinin % 12 ile % 48 arasında değiştiği görülmektedir^(1,2,5,11,13,15,17,18,20,24,25). Şen ve ark.⁽¹⁷⁾ 6317 adet *S.aureus* suşunu içeren geniş kapsamlı çalışmalarında metisilin direncini % 12.4, Telli ve ark.⁽²⁰⁾ % 15.3, Yüksekaya ve ark.⁽²⁶⁾ % 17.9 bulmuşlardır. Şirin ve ark.⁽¹⁸⁾ yaptıkları çalışmada, 1442 *S.aureus* suşunda metisilin direncinin dört yıllık süre içinde giderek azaldığını ve ortalama değerinin % 15 olduğunu saptamışlardır. Rağbetli ve ark.⁽¹³⁾ 2009-2014 yılları arasında izole ettikleri 1116 *S.aureus* ile yaptıkları çalışmada metisilin direncinin yıllar içinde azalarak % 30’dan % 20’ye düştüğünü bildirmişlerdir. Ancak bu düşük oranların yanında daha yüksek direnç oranlarının saptandığı çalışmalar da mevcuttur. Doğan ve ark.⁽⁵⁾ metisilin direncini % 37.3, Sipahi ve ark.⁽¹⁵⁾ % 48.4, Nazik ve ark.⁽¹¹⁾ ise

% 48 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda % 23.8 olarak tespit ettiğimiz MRSA oranı ülkemizde yapılan çalışmaların bir kısmı ve UAMDSS oranlarıyla uyumludur. Ancak genel olarak ülke çapında gözlenen azalma eğilimi ile karşılaştırıldığında, direncin üç yıl içinde dramatik bir şekilde % 5.5’ten % 26’ya yükselmiş olması endişe vericidir. YBÜ’nde antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla meydana gelen enfeksiyonların artışına; hastalığın şiddeti, YBÜ’lerinde kullanılan aletler, uygulanan invaziv girişimler, yetersiz enfeksiyon kontrolü ve çok ilaçlı ampirik tedavi uygulamaları gibi faktörler etki etmektedir⁽⁴⁾. Nazik ve ark.⁽¹¹⁾ ile Şen ve ark.⁽¹⁷⁾ çalışmalarında MRSA oranlarının yoğun bakım ünitelerinde diğer kliniklerden anlamlı derecede daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Yine Zencir ve ark.⁽²⁷⁾ MRSA üreyen örneklerin % 60.8’inin, Yüksekaya ve ark.⁽²⁶⁾ % 48’inin yoğun bakım ünitelerinden gönderildiğini bildirmişlerdir. Hastanemiz YBÜ’ndeki yatak sayısı 2016, 2017 ve 2018 yılları için sırasıyla 10, 23 ve 31 olarak tescillenmiştir. Üç yıl içinde yatak sayısının üç katına çıkmasının ve izole edilen MRSA’ların % 72’sinin (47 izolatın 35’i) bu ünitelerden gelmiş olmasının bu artışın en önemli sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Yurtdışında ve ülkemizde YBÜ’lerindeki MRSA oranlarını inceleyen çalışmalarda^(8,9) yüksek bulunan değerlere benzer şekilde, YBÜ’nden izole ettiğimiz *S.aureus*’larda MRSA oranının % 32 olarak yüksek saptanması da göz önüne alındığında metisilin direncindeki bu yükseliş anlaşılabilir. Bu artışın önüne geçmek için mikroorganizmaların çapraz bulaş ve yayılmasının engellenmesi ve düzenli yapılmakta olan personel eğitimlerinde, etkinliğin artırılmasına yönelik çalışmaların hayata geçirilmesi gerekmektedir. Bu sayede yoğun enfeksiyon kontrol önlemleri ile birlikte (el hijyeni, temas izolasyonu) direnç oranlarında genel bir azalma sağlamanın mümkün olacağını düşünmekteyiz.

Metisilin direncinin yaygınlaşmasıyla birlikte MRSA’ya bağlı invaziv enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde vankomisin de sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu yoğun kullanım sonucunda vankomisine orta düzeyde duyarlı ve dirençli *S.aureus* suşlarının ortaya çıktığı bildirilmektedir^(3,10). Ülkemizde yapılan

çeşitli çalışmalarda ve UAMDSS süveyans verilerinde *S.aureus* suşlarında vankomisin direncine rastlanmamıştır^(1,5,11,13,15,17-20,23-27). Biz de çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak vankomisin dirençli bir suş saptamadık. Bir diğer glikopeptid olan teikoplanin, vankomisine benzer etki spektrumunda, yan etkisi az olduğu için vankomisine alternatif olarak sıklıkla tercih edilen bir antibiyotiktir⁽²⁷⁾. Ülkemize ait birçok çalışmada^(1,5,11,13,15,17,18,20,23-27) *S.aureus*'larda teikoplanin direncine rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda otomatize sistemle dirençli bulunan bir MRSA izolatı E-test yöntemiyle de çalışılmış ve dirençli (MİK: 4 µg/ml) bulunmuştur. Ancak EUCAST, gradiyent test yöntemi ile elde edilen minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile bulunan MİK değerlerinden daha yüksek çıktığını belirterek, glikopeptid direncinin belirlenmesinde gradiyent testini önermemektedir⁽²²⁾. Bu nedenle otomatize sistem ve gradiyent test yöntemi ile dirençli bulduğumuz söz konusu izolatta teknik imkansızlıklar sebebiyle sıvı mikrodilüsyon çalışmamış ve referans laboratuvara gönderememiş olmamız bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Linezolid, özellikle MRSA kaynaklı cilt ve yumuşak doku, toplum kökenli ve hastane kökenli pnömoni enfeksiyonlarının tedavisinde glikopeptidlere alternatif olarak kullanılacak oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir⁽¹⁾. Amerika'da yapılan geniş çaplı bir süveyans çalışmasında MSSA'larda linezolid direncine rastlanmazken MRSA'larda % 0.1 oranında direnç tespit edilmiştir⁽⁷⁾. EARS-Net 2015 raporunda Avrupa ülkelerinde de benzer şekilde *S.aureus*'larda linezolid direnci % 0.1 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾. UAMDSS'nin 2011 yılına ait raporunda bildirilen % 2.3 linezolid direnci dışında, diğer raporlarında, ülkemizde yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da linezolid karşı direnç saptanmamıştır^(1,5,11,13,15,17,18,20,23-27).

Florokinolonlar stafilokok enfeksiyonlarında sık kullanılan antibiyotikler arasındadır. Ülkemizdeki literatüre bakıldığında MRSA suşları için siprofloksasin direnci % 44-92, MSSA suşları için % 4-35 arasında değişmektedir^(1,17,18,24). Çalışmamızda siprofloksasin direnci benzer şekilde MRSA suşlarında % 53, MSSA suşlarında % 7 olarak tespit edilmiştir. Siprofloksasine

“artmış dozda duyarlı” (I) oranı MRSA ve MSSA izolatları için sırasıyla % 3 ve % 4 olarak bulunmuştur.

S.aureus suşlarında gentamisin direnci ile ilgili çalışmalarda, Çalık ve ark.⁽²⁾ bu oranı MSSA için % 6.4, MRSA için % 3 olarak, Şirin ve ark.⁽¹⁸⁾ ise MSSA ve MRSA için sırasıyla % 2.6 ve % 45.5 olarak bulmuşlardır. Özel ve ark.⁽¹²⁾ izole ettikleri MSSA suşlarında gentamisin direncine rastlamazken MRSA'larda bu oranı % 25 olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda da benzer şekilde metisilin duyarlı suşlar içinde gentamisine direnç tespit edilmemiş, MRSA'larda % 35 oranında direnç saptanmıştır.

Makrolid ve linkozamid grubu antibiyotikler hem MSSA hem de MRSA'ların sebep olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde, ayrıca penisilin alerjisi olan hastalarda kullanılmaktadır⁽²⁴⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda MSSA suşlarında eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla % 10-41 ve % 1.4-34 arasında, MRSA suşlarında ise daha yüksek olarak sırasıyla % 42-84 ve % 38-62.5 arasında değişmektedir^(2,5,12,17,18,24,26). Çalışmamızda ülkemiz verileriyle uyumlu olarak MSSA suşlarında eritromisin ve klindamisin direnci sırasıyla % 17 ve % 17, MRSA suşlarında ise sırasıyla % 64 ve % 55 olarak bulunmuştur. Eritromisin için MSSA suşlarında “artmış dozda duyarlı” (I) oranı % 17, MRSA'larda ise % 3 olarak tespit edilmiştir.

S.aureus enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilebilecek diğer bir ilaç olan kotrimoksazolün direnç yüzdeleri ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda MSSA için % 1.5-32, MRSA için % 10-66 arasında bildirilmiştir^(2,5,12,17,18,26). Çalışmamızda direnç oranları MSSA izolatlarında % 2, MRSA izolatlarında ise % 4 olarak tespit edilmiştir. Özellikle MRSA izolatlarında saptanan % 96 oranındaki yüksek duyarlılık yüzdesi diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında dikkat çekici bulunmuştur. Bu veriler ışığında yaşamsal risk taşımayan *S.aureus* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde kotrimoksazol alternatif bir antibiyotik olarak düşünülebilir.

Fusidik asit, *S.aureus*'ların etken olduğu özellikle deri, yumuşak doku, kemik ve eklem enfeksiyonlarında glikopeptidlere alternatif olarak kullanılabilen bir antibiyotiktir⁽²⁾. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, fusidik asit direnci MSSA izolatları için % 4-12,

MRSA için % 8-25 arasında bildirilmiştir^(2,12,17,18,24). Çalışmamızda izole ettiğimiz MSSA ve MRSA suşlarında fusidik asit direnci sırasıyla % 3 ve % 11 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da *S.aureus* suşlarında genel olarak fusidik asit direnç oranının düşük olduğu gözlenmiştir. Bu yüzden, özellikle MRSA enfeksiyonlarında glikopeptid direncinin önlenmesi açısından fusidik asit iyi bir alternatif olarak değerlendirilebilir.

S.aureus izolatlarında metisilin direncinin belirlenmesinde *mecA/mecC* genlerinin saptanması altın standart olarak kabul edilmektedir⁽¹⁰⁾. İzole ettiğimiz suşlarda metisilin direncinin yalnızca otomatize sistemle belirlenmiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, çeşitli klinik örneklerden izole ettiğimiz *S.aureus* suşlarında vankomisin ve linezolid direncine rastlanmamış olup, metisilin direnci ülkemiz ortalama değerlerinde bulunmuştur. Ancak, hastanelerde çoklu dirence sahip mikrorganizmaların en çok izole edildiği birim olan YBÜ'nde yatan hasta sayımızın üç yıl içinde üç kat kadar artmasıyla birlikte metisilin direnci de ciddi bir artış göstermiştir. Bu yüzden enfeksiyon kontrolü ile ilgili daha fazla önlem alınmasının, etkin uygun antibiyotiğin kullanımı açısından direnç profilinin belli aralıklarla takip edilmesinin ve her hastanenin kendi antibiyotik kullanım politikasını oluşturmasının önemli olduğu düşüncesindeyiz.

Teşekkür: Bakteri identifikasyon ve duyarlılık çalışmalarındaki katkılarından dolayı Kamu Hastaneler Başkanlığı-2'ye bağlı Merkez Laboratuvar-2 Mikrobiyoloji Bölümü'nde görevli tüm uzman doktor ve laboratuvar teknisyenlerine teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Coşkun MV, Alper Y, Uyanık MH, Yazgı H. Sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains to fusidic acid and other non- β -lactam antibiotics. *Klinik Derg.* 2019;32(1):52-6. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.12>
2. Calık Z, Karamese M, Acar O. Prevalence and antimicrobial-resistance of *Staphylococcus aureus* Isolated from blood culture in university hospital, Turkey. *Glob J Infect Dis Clin Res.* 2015;1(1):10-3.
3. Çıkman A, Aydın M, Gülhan B, et al. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* izolatlarının antibiyotik direnci ve azalmış vankomisin duyarlılığının araştırılması: çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(2):240-8. <https://doi.org/10.5578/mb.9230>
4. Çıragil P. Ülkemizde yoğun bakım ünitelerinde antimikrobiyal direnç sorunu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016;46(3):97-104.
5. Doğan M, Feyzioğlu B, Baykan M. On yıllık dönemde *S.aureus* suşlarının antibiyotik direnç durumundaki değişim. *Abant Med J.* 2014;3(3):237-41. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2014.74946>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; (2017). doi 10.2900/6928.
7. Flamm RK, Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Ross JE, Jones RN. Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(4):2273-80. <https://doi.org/10.1128/AAC.02803-15>
8. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi. *J Turk Soc Intens Care.* 2010;8(1):13-7.
9. Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastri E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis.* 2010;14(Suppl 4):S7-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.003>
10. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution and epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00020-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00020-18>
11. Nazik S, Cingöz E, Şahin AR, Güler S. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin yıllara göre değişimi. *Kocaeli Med J.* 2018;7(1):32-6. <https://doi.org/10.5505/ktd.2018.94824>
12. Özel Y, Büyükgöçmen KB, Yavuz MT. Klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotik direnç profilinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2017;31(2):41-7.

13. Rağbetli C, Parlak M, Bayram Y, Guducuoglu H, Ceylan N. Evaluation of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* Isolates by years. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2016;2016:9171395. <https://doi.org/10.1155/2016/9171395>
14. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(1):1-14. <https://doi.org/10.1086/668770>
15. Sipahi OR, Uysal S, Aydemir SŞ, et al. Antibacterial resistance patterns and incidence of hospital acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care educational hospital in Turkey: a perspective from 2001 to 2013. *Turk J Med Sci*. 2017;47(4):1210-5. <https://doi.org/10.3906/sag-1607-63>
16. Song JH, Hsueh PR, Chung DR et al. ANSORP Study Group. Spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* between the community and the hospitals in Asian countries: an ANSORP study. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1061-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr024>
17. Şen P, Demirdal T, Özdemir R, et al. Antimicrobial resistance in *Staphylococci*: a 6-year-evaluation. *Medeniyet Medical Journal*. 2017;32(4):205-11. <https://doi.org/10.5222/MMJ.2017.205>
18. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, et al. Klinik örneklerden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotik direnci. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015;6(Suppl 6):859-63.
19. Tekin A, Dal T, Deveci Ö, et al. In vitro susceptibility to methicillin, vancomycin and linezolid of *staphylococci* isolated from bloodstream infections in eastern Turkey. *Braz J Microbiol*. 2014;45(3):829-33. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822014000300010>
20. Telli M, Okulu Y, Patı Y. *Staphylococcus aureus* Suşlarında metisiline direnç oranındaki değişim: metisiline direnç azalıyor mu? *ANKEM Derg*. 2018;32(3):103-8.
21. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. New definitions of S, I and R. <http://www.eucast.org/newsiandr/> (erişim tarihi: 12.04.2019)
22. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Resistance mechanisms. http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/
23. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara. <http://uamdss.thsk.gov.tr>
24. Yıldız Ö, Çoban AY, Şener AG, et al. Antimicrobial susceptibility and resistance mechanisms of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolated from 12 Hospitals in Turkey, *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13:44. <https://doi.org/10.1186/s12941-014-0044-2>
25. Yılmaz EŞ, Aslantaş Ö. Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in *Staphylococcus aureus* isolates. *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10(11):1059-64. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.003>
26. Yüksekaya Ş, Opuş A, Güvenç Hİ, et al. 2009-2013 yılları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültüründen izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2017;31(1):1-6.
27. Zencir M, Arı A, Yılmaz N, et al. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı, hastaların klinik özellikleri ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *ANKEM Derg*. 2016;30(1):18-23.

Geotrichum candidum'un Sebep Olduğu Bir Mandibular Osteomyelit Olgusu[†]

A Case of Mandibular Osteomyelitis Caused by Geotrichum candidum

Dilşah Başkol 

Deniz Akyol 

Meltem Işıkgöz Taşbakan 

Dilek Yeşim Metin 

Tansu Yamazhan 

Oğuz Reşat Sipahi 

Hüsnü Pullukçu 

Öz

Geotrichum maya benzeri bir mantar olup Endomycetaceae ailesinde yer almaktadır. Bronş, akciğer, ağız ve bağırsaklardan izole edilebilir, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda invaziv hastalık yapabilir. Bu yazıda, 61 yaşında yanakta şişlik ve ağız içine akıntı şikayetleriyle başvuran, oral antibiyotikler ile yanıt sağlanamayan, doku örneğinde Geotrichum candidum üreyen bir mandibular osteomyelit olgusu bildirilmiştir. Olgu ampirik tigesiklin ve piperasilin/tazobaktam almış ancak yarar görmemiştir. Doku kültüründe üreyen G.candidum'un duyarlılık testinde azol grubu antifungallerde düşük minimum inhibitör konsantrasyon değerleri saptanmıştır. Vorikonazol başlanan hastada kolestaz enzim seviyelerinin artması nedeniyle, tedavi per-oral posakonazol olarak değiştirilmiştir. Tedavinin dördüncü hafta kontrolünde klinik ve radyolojik iyileşme sağlanmıştır. Antifungal tedavi ile izleminin dördüncü ayında Enterococcus avium'a bağlı olarak gelişen nekrotizan fasiit nedeniyle kaybedilmiştir. Antibiyotiklerle düzelmeyen osteomyelitlerde, mantarlar etken olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: *Geotrichum candidum*, osteomyelit, posakonazol, vorikonazol

ABSTRACT

Geotrichum is a genus of yeast-like fungi of the family Endomycetaceae. It can be isolated from the bronchi, lungs, mouth and the intestinal tract, especially causing invasive disease in immunocompromised patients. Herein, an 61 year old case of mandibular osteomyelitis admitted with swelling on the left cheek and discharge into the mouth and unresponsive to oral antibiotics with Geotrichum candidum growth in tissue culture was reported. He was treated tigecycline and piperacillin/tazobactam empirically without any improvement. G.candidum susceptibility testing revealed low minimum inhibitory concentration values against azole group antifungals. Voriconazole treatment was changed to oral posaconazole due to detection of elevated levels of cholestasis enzyme levels. Clinical and radiological improvement were achieved after four weeks of treatment. The patient died due to necrotizing fasciitis caused by Enterococcus avium in the fourth month of follow-up with antifungal treatment. In osteomyelitis which does not improve with antibiotics, fungi should be considered as an etiological agent.

Keywords: *Geotrichum candidum*, osteomyelitis, posaconazole, voriconazole

Alındığı tarih: 29.04.2019

Kabul tarihi: 19.07.2019

Yayın tarihi: 30.08.2019

Deniz Akyol

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İzmir - Türkiye

✉ denizakyol416@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1644-6248

D. Başkol 0000-0001-5910-5227

M. I. Taşbakan 0000-0002-4689-720X

T. Yamazhan 0000-0001-5950-0702

O. R. Sipahi 0000-0002-1243-2746

H. Pullukçu 0000-0001-6363-2708

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İzmir - Türkiye

D. Y. Metin 0000-0002-7282-5031

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İzmir - Türkiye

†7. Türkiye EKMUD Bilimsel
Platformu'nda sunulmuştur. PS-035
(3-7 Nisan 2019 Antalya)



GİRİŞ

Osteomiyelit, mikroorganizmalarla enfekte kemiğin neden olduğu klinik durumu tanımlamak için kullanılır. Osteomiyelitte en sık *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar etken olarak görülmektedir. Daha az sıklıkta streptokoklar, enterokoklar, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Serratia* spp. ve anaeroplara (*Finagoldia* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides fragilis* grubu) neden olmaktadır. Nadiren mantarlar (dimorfik mantarlar, *Candida* türleri) da etken olabilmektedir. Mantarlara bağlı osteomiyelitlerin çoğu hematogen kaynaklı olmasına karşın, travma sonrası subkutan enfeksiyon ve osteomiyelitler de gelişebilir⁽³⁾.

Geotrichum candidum, *Saccharomyces* sınıfından bir mantardır. Normal flora elemanıdır ve akciğer, barsak, kan, ağız, deri ve vajinal örneklerden izole edilebilir. 25°C'de yaklaşık dört günde beyaz, nemli, kolayca kaldırılabilen maya benzeri koloniler oluşturur. Nadiren karşılaşılan bu etkenin enfeksiyonlardaki rolü henüz net olarak açıklanamamıştır. Ciddi immün yetmezlikli, özellikle hematolojik maligniteli olgularda enfeksiyona yol açabildiği bildirilmektedir^(7,10). Bu yazıda, ulaşılabildiği kadarıyla literatürdeki ilk olarak bildirilen *G.candidum* etken olduğu mandibular osteomiyelit olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Prostat adenokanserine bağlı vertebral kemik metastazları nedeni ile üç yıldır zolendronik asit tedavisi alan 61 yaşındaki olgu, üç ay önce sol yanakta başlayan şişlik ve ağız içine akıntı şikayetleriyle kulak burun boğaz (KBB) bölümüne başvurmıştır. Hastaya oral yoldan siprofloksasin, klindamisin ve amoksisilin/klavulanik asit tedavisi başlanmıştır. Şikayetleri geçmeyen hastanın maksillofasial bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde sol bukkal, submandibular, parotis ve parafarengeal alanda birbirleriyle ilişkili abse formasyonları gözlenmiştir. Mandibular kemikten ponksiyon ile örnek alınmış ve

ardından tigesiklin tedavisi başlanmıştır. Hastanın mandibular manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) mandibula sol yarıda osteonekroz ve osteonekrozun enfeksiyon ile komplike olması sonucu sol mastikatör boşluk infratemporal fossa bukkal alan ve temporal kas trasesinde apse ile uyumlu koleksiyonlar izlenmiştir. Takibinde C-reaktif protein (CRP) regresyonuna rağmen ağız içine pürülan akıntısı devam eden hastanın protrombin zamanında uzama olması üzerine tedavi piperasilin/tazobaktam ile değiştirilmiştir. Piperasilin/tazobaktam tedavisine dört hafta devam edilmiştir. Tedavinin birinci ayında akıntının devam etmesi üzerine çekilen kontrol BT görüntülemesinde absede minimal regresyon görülen hastadan mandibular kemik biyopsisi alınarak patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Örneğin histopatolojik değerlendirmesi sırasında mantar elemanları görülmesi üzerine, hasta polikliniğimize yönlendirilmiştir.

Poliklinik bakısı sırasında sol mandibular bölgede şişlik ve çene hareketlerinde belirgin kısıtlılık saptanmış, diğer sistem muayeneleri olağan olarak değerlendirilmiştir. Hastanın ateşi 36.9°C, arteriyel tansiyonu 135/85 mmHg, kardiyak nabızı 65/dakika bulunmuştur. Tetkiklerinde CRP değeri 1.03 mg/dL (0-0,5), lökosit $9.39 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak belirlenmiş, periferik yaymada lenfomonositoz hakimiyeti görülmüştür. Kulak burun boğaz konsültasyonu sonrası debridman yapılan olgudan alınan doku örneklerinin kanlı agar (35°C), EMB agar (35°C) ve Sabouraud dekstrozar (26°C ve 35°C), besiyerlerinde yapılan kültürlerinde maya mantarı, *Streptococcus parasanguinis*, *Escherichia coli* üremesi olmuştur. Maya mantarı MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) ile tür düzeyinde *Geotrichum candidum/klabahnii* olarak tanımlanmış ve etkene CLSI M27A3 kılavuzuna göre mikrodilüsyon temelli antifungal duyarlılık testi yapılmıştır⁽⁵⁾. Bu tür için henüz tanımlanmış direnç sınır değerleri olmadığı için, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri düşük bulunan flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazolün etkili olabileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine, vorikonazol 2x6 mg/kg/gün yükleme dozunun ardından 2x4 mg/kg/gün idame ve intravenöz seftriakson 2x1 gr/gün tedavileri başlanmıştır.

Diş hekimine oral bakı için yönlendirilen hastanın çürük nedeniyle dört adet dişi çekilmiştir. Alınan diş örnekleri steril tüp içinde bakteriyoloji ve mikoloji laboratuvarlarına gönderilmiştir. Çekilen dişlerin diş eti ile temas eden yerindeki doku kalıntıları ve diş kökü besiyerlerinin en az üç yerine batırma şeklinde temas ettirilmiş ve her besiyerinde (kanlı agar, EMB agar, iki adet SDA agar) bir adet diş kalacak şekilde yerleştirilmiştir. Mikolojik incelemede üreyen maya mantarı, MALDI-TOF MS (bioMérieux, Fransa) ile yine *Geotrichum candidum* / *klebahnii* olarak tanımlanmıştır. Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazole duyarlılığının, doku biyopsi örneği ile benzer şekilde olduğu saptanmıştır. İntravenöz vorikonazol tedavisinin yirminci gününde çene hareketleri daha serbestleşen ve ağız açıklığı artan hastanın gama glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) değerleri yükselmiştir. Bu nedenle vorikonazol tedavisi kesilerek hastaya per-oral posakonazol 2x200 mg/gün yükleme dozunun ardından 1x300 mg/gün idame tedavisine geçilmiştir. İzlemde ateş yüksekliği olmayan hastadan kan kültürü alınmamıştır ve hastaya ekokardiyografi (EKO) yapılmamıştır. Antifungal tedavinin birinci ayında kontrol MRG yapılmış, iyiye gidiş gözlenmesi üzerine kontrol için polikliniğe çağırılarak taburcu edilmiştir. Antifungal tedavinin birinci ayında çekilen kontrol MRG'de sol temporal fossa, sol bukkal yağlı alan, mastikatör boşluk, infratemporal fossa düzeyinde tarifiyen abse formasyonlarında takip sürecinde tama yakın regresyon, mandibula sol ramusunda osteomyelit ile uyumlu bir önceki tetkik ile stabil sinyal değişikliği izlenmiştir. Posakonazol oral tedavisine devam edilen hastanın takipte şikayetlerinin gerilediği, ağız yoluyla beslenmenin arttığı gözlenmiştir. Bu süreçte, hastadan bilgilerinin kullanımı için onam alınmıştır.

Olgunun per-oral tedavisine devam edilmiştir. Üç ay antifungal tedavi ile sorunsuz takip edilen olgunun dördüncü ayında çeneden boyun ve göğüs ön duvarına yayılan nekrotizan enfeksiyon gelişmiştir. Debridman uygulanan olgu genel durum bozukluğu nedeniyle yirmi gün yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Bu dönemde alınan doku kültürlerinde

Enterococcus avium üremiş, teikoplanin ve lipozomal amfoterisin B tedavileri almış ancak septik şok nedeniyle kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Çene osteomyelitleri hematojen yolla olabileceği gibi odontojenik enfeksiyonun yayılması ile de oluşabilir. Primer kortikal plakları ince ve vasküler dokulardan nispeten zayıf oluşu nedeni ile mandibula, osteomyelite karşı maksilladan daha duyarlıdır⁽¹⁵⁾. Şiddetli mandibular ağrı, çene osteomyelitinin yaygın bir semptomudur ve etkilenen tarafta anestezi veya hipoestezi ile birlikte olabilir. Uzun süreli durumlarda mandibular trismus gelişebilir.

Çene osteomyelitinin klinik bir varyantı Garre'nin kronik sklerozan osteomyeliti veya proliferatif periostitidir⁽²⁰⁾. Aktinomikoz ve radyasyon nekrozu bu çene osteomyelit formunun iki yaygın nedenidir^(15,19). Osteonekroz (kemiğin avasküler nekrozu) genelde steroid, bifosfonat kullanımı veya radyasyon ile ilişkilidir. Çene osteomyeliti için risk faktörleri kronik sistemik hastalık, kemiğin vaskülaritesindeki değişiklikler, diyabet, malignite, malnütrisyon, akut ve kronik anemi, osteopetroz, intravenöz madde bağımlılığı, HIV enfeksiyonu gibi konakçı savunma mekanizmalarını bozan durumlar sayılabilir⁽⁸⁾. Mandibular osteomyelite en sık rastlanan mikroorganizmalar bakterilerdir; ancak, nadiren mantarlar da etken olabilir. *Mucor* ve *Aspergillus* türleri yaygın olarak maksillada enfeksiyona yol açarlar, nadiren mandibular tutulum da bildirilmiştir^(9,16).

Osteomyelitinin tedavi yönetimi, ilgili kemik dokunun ve nekrotik materyalin cerrahi debridmanı ve enfeksiyonun eradikasyonu için uygun antimikrobiyal tedavinin verilmesinden oluşur. Mikrobiyolojik örnekleme tedavinin yönlendirilmesinde çok önemlidir. Alınan doku örnekleri bakteriyoloji, mikoloji ve mikobakteriyoloji laboratuvarlarına mutlaka gönderilmelidir. Bizim olgumuzda da ilk planda gerekli mikrobiyolojik tetkikler yapılamadığı için uygun tedavinin başlanması gecikmiştir.

Antimikrobiyal tedavi, enfekte nekrotik kemiğin tedavi edilmesi için tek başına yeterli etkinlikte değildir. Ayrıca, vaskülarizasyon yetersizliği olan veya travma ile ilişkili skarı olan hastalarda kemiğe antimikrobiyal tedavinin geçişi güvenilmez olabilir⁽¹⁷⁾. Bu bağlamda olgumuzda da yapılan drenaj ve uygun debridman çok faydalı olmaktadır.

Özellikle *G.candidum* hematolojik maligniteli (kronik lenfositik lösemi, akut miyeloid lösemi), nötropenik, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve HIV gibi enfeksiyonlarda nadiren de olsa etken olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca bir çalışmada immünsupresif olmayan bireylerin oral florasında % 2.8 bulunurken, eşlik eden diyabetes mellitus, kronik lenfositer lösemi gibi hastalıkları olanlarda bu oran % 6.3 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada 20 yıllık bir süreçteki oral geotrikozis olguları incelenmiş ve en sık eşlik eden hastalık diyabetes mellitus olarak görülmüştür⁽⁴⁾. Gıda sektöründe peynir üretiminde kullanıldığı bilinen bu mantarın gıda ilişkili enfeksiyonu ise net tanımlanmış değildir. Vasei ve Imanieh⁽²¹⁾ bu etken ile duodenal invazyon bildirmiştir. Ayrıca *Geotrichum* spp. enfektif endokardit etkeni olarak birçok olguda gösterilmiştir^(2,13,14). HIV pozitif bir olguda gingiva örneklemesinde *G.candidum* görülmüş, antifungal duyarlılık çalışılmamış, nistatin tedavisi ile üç ay sonra oral eritematöz lezyonların düzeldiği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Bizim olgumuz yaygın kemik metastazlı malignitesi olan bir hasta olup ağız hijyeni kötüydü ve diş çürükleri mevcuttu. Olgumuzda *G.candidum* ilişkili bunlara ek epidemiyolojik bir özellik saptanmamıştır.

Literatürde *G.candidum*'a karşı antimikrobiyal ajanların aktivitesi hakkında çok az veri bulunmaktadır⁽¹¹⁾. Vorikonazolün *G.candidum* için azol grubu ilaçlardan en düşük MİK değerine sahip olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾. Tedavi rejimi net olarak belirlenmemiştir ancak amfoterisin B deoksikolat ve amfoterisin B'nin lipid formülasyonları en çok uygulandığı bildirilen tedavilerdir^(1,12,18). Ancak, spesifik tedavinin antifungal duyarlılığına göre düzenlenmesi bu ciddi enfeksiyon için daha doğru olacaktır. Sfakianakis ve ark.⁽¹²⁾, 2007 yılında yayınladığı *G.candidum* ile gelişen invaziv kutanöz

enfeksiyon olgusunda antifungal duyarlılık çalışılmış, MİK değerlerine bakılmış ve dört hafta intravenöz lipozomal amfoterisin B ve altı hafta oral vorikanozol ile tedavi edilmiştir. Akut lenfoblastik lösemili dört yaşında bir kız çocukta görülen *G.candidum* septisemisi belirtilen olgu raporunda amfoterisin B'ye duyarlı, flusitozin dirençli görülmüştür⁽¹²⁾. Bizim olgumuzda iki defa doku örneklemesi yapılmış olup her ikisinde de antifungal duyarlılığı çalışılmış ve azol grubu antifungallere duyarlı saptanmıştır.

Bu olgu antibiyotiklere yanıt vermeyen osteomiyelitlerde, özellikle mandibular tutulumda, etken olarak mantarları da düşünmek gerektiğini göstermek amacıyla bildirilmiştir. Olgunun tedavi yönetiminde, uygun örneklemeler yapılmamış olmakla birlikte, başlangıçta geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmıştır. Antibiyotiklere yanıtsız hastalarda fungal enfeksiyonların olabileceği de akılda tutulmalıdır. Uluslararası veri tabanları (PubMed, Google Scholar, Web of Science) taranarak *G.candidum* nedenli enfeksiyonlar incelendiğinde, temel olarak pulmoner, bronkopulmoner, daha nadir olarak da kutanöz, oral ve diseminan enfeksiyonların tartışıldığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle olgumuzun mandibula osteomiyelitinde *G.candidum*'un etken olarak gösterildiği literatürdeki ilk olgu olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Andre N, Coze C, Gentet JC, Perez R, Bernard JL. *Geotrichum candidum* septicemia in a child with hepatoblastoma. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1): 86-7. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000107293.89025.a8>
2. Arnold AG, Gribbin B, De Leval M, Macartney F, Slack M. *Trichosporon capitatum* causing recurrent fungal endocarditis. *Thorax*. 1981;36(6):478-80. <https://doi.org/10.1136/thx.36.6.478>
3. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. "Mandell,

- Douglas, and Bennett's Principles & Practice of Infectious Diseases", 8. baskı, s.1318-20 (2015).
4. Bonifaz A, Vázquez-González D, Macías B ve ark. Oral geotrichosis: report of 12 cases. J Oral Sci. 2010;52(3):477-83.
<https://doi.org/10.2334/josnurd.52.477>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard, CLSI document M27-A3. 2008, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
6. Heinic GS, Greenspan D, MacPhail LA, Greenspan JS. Oral *Geotrichum candidum* infection associated with HIV infection. A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992;73(6):726-8.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90019-M](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90019-M)
7. Howell SA, Hazen KC. Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. "Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW(eds): Manual of Clinical Microbiology, 10. baskı" kitabında s.2-29, ASM press, Washington (2011).
8. Koobusch GF, Fotos P, Goll KT. Retrospective assessment of osteomyelitis. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol. 1992;74(2):149-154.
[https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90373-X](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90373-X)
9. Lador N, Polacheck I, Gural A, Sanatski E, Garfunkel A. A trifungal infection of the mandible: case report and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(4):451-6.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.022>
10. Larone DH. Medically Important Fungi: A Guide to Identification, 5. baskı, ASM press, Washington (2011)
<https://doi.org/10.1128/9781555816605>
11. Nenoff P, Oswald U, Haustein UF. In vitro susceptibility of yeasts for fluconazole and itraconazole. Evaluation of a microdilution test. Mycoses. 1999;42(11-12):629-39.
<https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.1999.00510.x>
12. Ng KP, Soo-Hoo TS, Koh MT, Kwan PW. Disseminated *Geotrichum* infection. Med J Malaysia. 1994;49(4):424-6.
13. Oscar VT, Teresita CR, Alfredo BA et al. Polymicrobial endocarditis by *Geotrichum penicillitum*, *Cryptococcus albidus* and *Staphylococcus epidermidis* in a girl. Acta Pediatr Mex. 2001;22(1):406-10.
14. Polacheck I, Salkin IF, Kitzes-Cohen R, Raz R. Endocarditis caused by *Blastoschizomyces capitatus* and taxonomic review of the genus. J Clin Microbiol. 1992;30(9):2318-22.
15. Prasad KC, Prasad SC, Mouli N, Agarwal S. Osteomyelitis in the head and neck. Acta Otolaryngol. 2007;127(2):194-205.
<https://doi.org/10.1080/00016480600818054>
16. Sandhu S, Kaur T. Aspergillosis: a rare case of secondary delayed mandibular involvement. Quintessence Int. 2003;34(2):139-42.
17. Schmitt SK. Osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am. 2017;31(2):325-38.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.010>
18. Sfakianakis A, Krasagakis K, Stefanidou M, et al. Invasive cutaneous infection with *Geotrichum candidum*: sequential treatment with amphotericin B and voriconazole. Med Mycol. 2007;45(1):81-4.
<https://doi.org/10.1080/13693780600939948>
19. Sharkawy AA. Cervicofacial actinomycosis and mandibular osteomyelitis. Infect Dis Clin North Am. 2007;21(2):543-56.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.03.007>
20. Tong AC, Ng IO, Yeung KM. Osteomyelitis with proliferative periostitis: an unusual case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102(5):e14-9.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.03.025>
21. Vasei M, Imanieh MH.: Duodenal colonization by *Geotrichum candidum* in a child with transient low serum levels of IgA and IgM. APMIS. 1999;107(7): 681-4.
<https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01459.x>
22. Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberleiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. Mycoses. 1998;41(7-8):309-19.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1998.tb00344.x>

34.ANKEM AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI KONGRESİ ARDINDAN

34.ANKEM Akılcı Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi 01-05 Mayıs 2019 (Marmaris) tarihleri arasında Grand Yazıcı Club Turban Otel’de gerçekleştirilmiştir.

Kongre’de toplam 122 bildiri sunulmuş, bildiri ödülleri ve toplam 55 araştırmacıya kayıt ve konaklama bursu verilmiştir.

34. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi Bildiri Ödülleri

Sözlü Sunu Birincilik Ödülü

SB121 - Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri’nde Mikafungin Kullanımının Retrospektif Değerlendirilmesi
Edanur Yeşil, Solmaz Çelebi, Demet Timur, Arife Özer, Cansu Turan, Beyhan Bülbül, Beyza Ener, Duygu Düzcan Kilimci, Mustafa Hacımustafaoğlu

Sözlü Sunu İkincilik Ödülü

SB61 - Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Karbapenem Dirençli Klebsiella İzolatlarında Fenotipik Karbapenemaz Belirleme Metodlarından Hangisini Seçmeliyiz?
Fikriye Milletli Sezgin, Ayşe Özkaçmaz

Sözlü Sunu Üçüncülük Ödülü

SB9 - Farelerde Gentamisin Neden Olduğu Apoptoz Üzerine Keten Yağının Etkisi
Halil Mahir Kaplan, Serkan Özler

Kongreye kabul edilmiş olup, kongre sırasında sunulmayan sözel sunu ve posterler aşağıda bildirilmiştir..

Sözel sunu – SB12, SB41, SB48, SB73, SB74, SB112, SB120

Poster sunusu – PB3, PB4, PB6, PB28, PB32, PB33, PB45, PB46, PB47, PB49, PB79, PB80, PB90, PB97, PB113, PB127, PB136