

İçindekiler

Contents

Sayfa (page)

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

Sahibi / Owner

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

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

- **Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 yılları arasında primer antitüberküloz ilaçlara direnç durumu** 83
Resistance to primary anti-tuberculosis drugs between 2011-2018 in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Hospital
Dr Öğr Üyesi Ayşe Hümeysra TAŞKIN KAFA, Dr Öğr Üyesi Mürşit HASBEK,
Doç Dr Cem ÇELİK, Prof Dr Mustafa Zahir BAKICI
- **İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi 2015-2018 Dönemi HIV Tarama ve Doğrulama Verilerinin Seroepidemiolojik Değerlendirilmesi** 89
Seroepidemiologic Evaluation of HIV Scanning and Verification Datas During The Period of 2015-2018
MSc Harika Öykü DİNÇ, Bio Doğukan ÖZBEY, Dr Öğr Gör Serhat SİREKBASAN
Uzm Dr Nesrin GAREAYAGHI, Prof Dr Bekir S. KOCAZEYBEK
- **Kan kültüründe sıklıkla izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin yıllara göre dağılımı** 95
Distribution of antibiotic susceptibility profiles of bacteria frequently isolated in blood cultures by years
Uzm Dr Şerife SATILMIŞ, Dr Öğr Üyesi Nergis AŞGIN
- **Klinik örneklerden izole edilen *Corynebacterium striatum* suşlarının in-vitro antibiyotik direnç profili** 102
*In-vitro antibiotic resistance profile of *Corynebacterium striatum* strains isolated from clinical samples*
Dr Öğr Üyesi Nergis AŞGIN

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

- Erişkin yoğun bakım ünitelerinde karbapenem dirençli 108

***Klebsiella pneumoniae* ile kolonizasyon/enfeksiyon gelişimi ve**

karbapenemaz tiplerinin dağılımı

Development of colonization/infection with carbapenem resistant

Klebsiella pneumoniae and distribution of carbapenemase types in adult

intensive care units

Arş Gör Gülşen ALTINKANAT GELMEZ, Prof Dr Ufuk HASDEMİR,

Prof Dr Güner SÖYLETİR

- *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin heterodirencinin 114

araştırılması

Evaluation of antibiotic resistance of Citrobacter strains isolated from

various clinical samples in a University Hospital Between 2014-2018

Dr Öğr Üyesi Deniz GAZEL, Prof Dr Fahriye EKŞİ, Dr Sarmad AL AZZAWI,

Bio İrem GÜNEŞ, Enes TURAN

- **33. Cilt (2019) Bilimsel Hakemlere Teşekkür** III
- **33. Cilt (2019) Konu İndeksi** IV-V
- **33. Cilt (2019) Yazarlar İndeksi** VI

- **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** 2019, 33(1)'e
- Editorial Rules of Bulletin of ANKEM* bakınız

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 Yılları Arasında Primer Antitüberküloz İlaçlara Direnç Durumu

Ayşe Hümeýra Taşkın Kafa 
Mürşit Hasbek 
Cem Çelik 
Mustafa Zahir Bakıcı 

Resistance to Primary Anti-Tuberculosis Drugs Between 2011-2018 in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Hospital

Öz

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz hala güncelliğini koruyan önemli bir sağlık problemidir. Etkili antitüberküloz ilaçların keşfiyle tedavisinde önemli mesafe alınmış olmasına karşın, çeşitli nedenlerle dünya çapında halen önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak önemini korumaktadır.

Çalışmamızda Ocak 2011-Aralık 2018 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilen 198 adet *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK) suşunun primer anti-tüberküloz ilaçlara (izoniyazid, rifampisin, etambutol ve streptomisin) duyarlılık durumları laboratuvar veri kayıt sisteminde geriye dönük olarak incelenmiştir.

Çalışmamızda belirtilen tarihler arasında her biri farklı hastaya ait olan klinik örneklerden 198 adet MTBK izole edilmiştir. Bu suşların 179'unun (% 90.4) her dört antibiyotiğe duyarlı olduğu görülürken, 19 (% 9.6) izolatta direnç saptanmıştır. Dirençli örneklerin 15'inde tek ilaca, ikisinde iki ilaca, ikisinde üç ilaca karşı direnç tespit edilmiştir. İzolatların % 9.6'sının en az bir ilaca dirençli olduğu saptanmıştır. Primer tüberküloz ilaçları olan izoniyazid, rifampisin, etambutol ve streptomisine karşı tek başına direnç sırası ile % 3.5, % 0, % 3 ve % 1 olarak tespit edilmiştir. Birden fazla ilaca dirençli suş sayısı hem çoklu ilaca dirençli (ÇİD), hem de ÇİD dışı izolatlar için % 1 olarak bulunmuştur.

MTBK ilaç direncinin ortaya konulduğu çalışmaların ülke genelinde, farklı bölgeleri içerecek şekilde periyodik olarak yapılması direncin güncel durumu ile ilgili değerli veriler sunmaktadır. Güncel direnç verilerinin analiz edilmesi tüberküloz kontrol programlarının gözden geçirilmesine katkı sunabilir.

Anahtar kelimeler: antitüberküloz ilaç, çoklu ilaca dirençli tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, tüberküloz

ABSTRACT

Tuberculosis, a disease as old as the history of humanity, is an important health problem that is still up to date. Although there has been significant progress in treatment of tuberculosis along with the discovery of effective antituberculosis drugs, it still maintains its importance as an important cause of morbidity and mortality for various reasons across the world.

In our study, the susceptibilities of 198 *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) strains isolated from clinical samples sent to the Microbiology Laboratory of Sivas Cumhuriyet University Application and Research Hospital between January 2011 and December 2018 against primary antituberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol, and streptomycin) were examined retrospectively from the laboratory data recording system.

In our study, 198 MTBC strains were isolated from the clinical samples belonging to different patients between the dates specified. While 179 (90.4 %) of these strains were susceptible to all four antibiotics, resistance was detected in a total of 19 (9.6 %) samples. Resistance to a single drug, resistance to two drugs, and resistance to three drugs were found in 15, two, and two of the resistant strains, respectively. It was determined that 9.6 % of the isolates were resistant to at least one drug. Single resistance to isoniazid, rifampicin, ethambutol, and streptomycin, which are primary tuberculosis drugs, were 3.5 %, 0 %, 3 %, and 1%, respectively. The number of strains resistant to multiple drugs was 1 % for both multidrug-resistant (MDR) and non-MDR isolates. Studies revealing MTBC drug resistance which are carried out periodically across the country including different regions, provide valuable data on the current status of resistance. The analysis of current resistance data may contribute to the review of tuberculosis control programs.

Keywords: antituberculosis drugs, multidrug resistant tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis* complex, tuberculosis

Alındığı tarih: 03.05.2019

Kabul tarihi: 28.08.2019

Yayın tarihi: 30.12.2019

Ayşe Hümeýra Taşkın Kafa

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Sivas - Türkiye

✉ ahtaskin@cumhuriyet.edu.tr

ORCID: 0000-0002-7282-4928

M. Hasbek 0000-0002-5217-8607

C. Çelik 0000-0002-7141-5874

M. Z. Bakıcı 0000-0003-3823-0007

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Sivas - Türkiye

GİRİŞ

Tarihi çok eski yıllara dayanan bir enfeksiyon hastalığı olan tüberküloz (TB), farklı nedenlerle araştırmacıların ilgi odağı olmuş ve hala güncelliğini koruyan bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın etken bakterisi *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBK), uzun yıllardır tedavi edilebilir olmasına rağmen, oldukça bulaşıcı ve yetişkin yaşamını ciddi ölçüde etkileyen önemli bir patojendir. Bu patojen hava yoluyla, kontamine damlacık çekirdeklerinin solunması ile insandan insana bulaşabilmektedir^(13,14).

Yeni bir konakçıya girdikten sonra, MTBK aktif bir enfeksiyona yol açabilir veya gizli kalabilir. Özellikle latent TB'lu insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif olan bireyler gibi bağışıklık sistemi düşük kişilerde tüberküloz reaktif olarak hastalık tablosunu alevlendirebilir. Bu nedenle TB, HIV bulaşmış bireylerde oldukça önemlidir. HIV enfeksiyonunda mortalitenin üçte biri TB nedeniyledir⁽²⁰⁾.

Dünya genelinde 2017 yılında, tahmini ortalama 10 milyon kişiye TB bulaşmış ve 1.3 milyon kişinin bu hastalıktan hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Bulaş gözlenen hastaların 5.8 milyonu erkek, 3.2 milyonu kadın ve bir milyonu çocuklardan oluşmaktadır. Tüm ülkelerde farklı yaş gruplarında TB vakası görülmekte ancak, bu hastaların % 90'nını yetişkin (15 yaş ve üstü) kişiler oluşturmaktadır⁽²³⁾.

Günümüzde, tüberkülozun tedavisi, aktif *M. tuberculosis*'in ortadan kaldırılmasını sağlamak ve hayatta kalan bakterilerde antibiyotik direnci gelişmesini önlemek için uzun süre boyunca çoklu bakterisid ve sterilize edici ilaçların verilmesini gerektirir⁽⁷⁾.

Duyarlı MTBK ile enfekte hastalar altı ay boyunca dört ilaçtan oluşan standart rejimin uygulanmasıyla tedavi edilirler: izoniyazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (ETM) ve streptomisin (SM). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ=WHO), iki önemli birinci basamak ilaçlarından olan izoniazid ve rifampine karşı dirençli MTBK'yı çoklu ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) olarak tanımlamıştır⁽⁶⁾.

TB'nin mevcut tedavilerindeki düşük etkinlik, yüksek toksisite (hepatotoksisite), uzun süreli tedavi, tedaviye uyumsuzluk ve beraberinde çoklu ilaç

direnci (ÇİD) ile yaygın ilaç direnci (YİD=XDR) gibi nedenlerden dolayı mortalite hala devam eden bir sorundur. Gelişmiş ülkeler bu sorunu kısmen çözmüş olmasına karşın gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde hastalık halen tehlikeli boyutlarda bir halk sağlığı krizi olarak devam etmektedir^(7,17).

Bakteriyel izolatların antibiyotiklere karşı geliştirdiği direnç oranları coğrafi bölgelere göre değişmekte hatta aynı bölgede dahi zaman içerisinde farklılıklar göstermektedir. O sebeple bu tür epidemiyolojik çalışmalar patojen insidansındaki ve antimikrobiyal dirençteki değişimlerin belirlenmesine olanak sağlayan önemli bilgiler sunmaktadır. Ayrıca antimikrobiyal direncin kontrolüne yönelik yaklaşımların oluşturulması ve revize edilmesi yine klinisyenlere uygun ampirik tedavi modelleri konusunda yardımcı olması bakımından önemlidir. Bu sebeple bu çalışmada, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2011-2018 yılları içerisinde hastalardan elde edilen MTBK izolatlarının antitüberküloz ilaçlara karşı direnç oranlarının tespit edilmesi ve yıllar arasındaki direnç durumlarının değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2011-Aralık 2018 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilen 198 adet MTBK suşunun primer anti-tüberküloz ilaçlara (INH, RIF, ETM ve SM)⁽⁹⁾ duyarlılık durumları laboratuvar veri kayıt sisteminden geriye dönük olarak araştırılmıştır. Hastalıklar ile ilgili en güvenilir veri kaynaklarından birisi kayıtlardır. C.Ü Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde tüm kayıtların işlendiği merkezi bir kayıt sistemi bulunmaktadır. Bu nedenle verilerimiz bu kayıt sistemine göre belirlenmiştir⁽¹⁸⁾.

Laboratuvarımıza gönderilen örneklerden balgam, abse, bronşial lavaj gibi klinik örnekler N-asetil-L-sistein ve sodyum hidroksit (NALC ve NaOH) kullanılarak homojenizasyon ve dekontaminasyon işleminden geçirildikten sonra; aseptik koşullarda alındığı kabul edilen beyin omurilik

sıvısı, steril vücut sıvıları gibi örnekler ise dekontamine edilmeden direkt işleme alınmıştır⁽²¹⁾. Tüm örnekler paralel olarak Löwenstein Jensen katı besiyerine ve BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, ABD) otomotize sıvı kültür tüplerine ekilmiştir. MGIT tüplerine kontaminasyonu önleme amacıyla ekimden önce 0.8 ml PANTA (Polimiksin B, amfoterisin B, nalidiksik asit, trimetoprim, azlosilin) solüsyonu eklenmiştir. Aynı tüplere daha sonra işlemden geçirilmiş klinik örneklerden 0.5'er ml ekilerek cihaza yüklenmiş ve 42 gün boyunca her gün örneklerin takibi yapılarak inkübasyona devam edilmiştir.

Pozitif sonuç veren tüpler aside dirençli boyama (ARB) yapılarak kontaminasyon ve pozitiflik açısından değerlendirilmiştir. MTBK ve Tüberküloz Dışı Mikobakteri (MPTT) yönünden tanımlaması pNBA (paranitro-benzoik asit) kullanılarak yapılmıştır. pNBA kullanılan tüplerde floresan saptanmaması MTBK lehine değerlendirilmiştir. MTBK olarak değerlendirilen suşların INH (0.1 µg/ml), RIF (1.0 µg/ml), ETM (5.0 µg/ml) ve SM (1.0 µg/ml) anti-tüberküloz ilaçlara karşı gelişen duyarlılık testleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) sistemi ile kullanılarak araştırılmıştır⁽²⁾. İstatistiksel analizler SPSS 25.0 programına yüklenerek verilerin frekans dağılımları yapılmış ve sonuçlar sayı ve yüzde şeklinde belirtilmiştir.

Tablo 1. MTBK suşlarının izole edildiği klinik örnekler.

Örnek	n (%)
Balgam	116 (58.6)
Açlık mide suyu	5 (2.5)
Apse	21 (10.6)
Bronkoalveolar lavaj	22 (11.1)
Beyin omurilik sıvısı	4 (2.0)
Doku	5 (2.5)
Steril vücut sıvısı	17 (8.5)
Trakeal aspirat	2 (1.0)
İdrar	6 (3.0)
Toplam	198 (100.0)

BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2011-Aralık 2018 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen her biri farklı hastalara ait olan klinik örneklerden 198 adet MTBK izole edilmiştir. Hastaların 79'u (% 40) kadın, 119'u (% 60) erkek olup, kadınların yaş ortalaması 43.09, erkeklerin 47.44 olarak bulunmuştur.

Duyarlılık testleri yapılan MTBK örnekleri, çoğunlukla balgam kaynaklı olmakla birlikte örneklerin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

MTBK olduğu belirlenen suşların 179'unun (% 90.4) her dört antibiyotiğe duyarlı olduğu görülürken, toplam 19 (% 9.6) örnekte direnç saptanmıştır. Dirençli örneklerin 15'inde tek ilaca,

Tablo 2. 2011-2018 arasında izole edilen MTBK'nin primer antitüberküloz ilaç direnç sonuçları [n (%)].

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Toplam
Toplam suş sayısı	38	21	14	29	9	24	33	30	198 (100.0)
Tüm ilaçlara duyarlı suş	31	20	14	28	9	24	26	27	179 (90.4)
Toplam dirençli suş	7	1	0	1	0	0	7	3	19 (9.6)
INH	2	0	0	0	0	0	3	2	7 (3.5)
RİF	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
ETM	1	1	0	0	0	0	3	1	6 (3.0)
SM	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)
Toplam tek ilaca direnç	5	1	0	0	0	0	6	3	15 (7.6)
INH+RIF (ÇİD)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
INH+ETM	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
INH+SM	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)
INH+RIF+SM (ÇİD)	1	0	0	1	0	0	0	0	2 (1.0)
INH+RIF+SM+ETM (ÇİD)	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)
Toplam ≥2 ilaca direnç	2	0	0	1	0	0	1	0	4 (2.0)

MTBK: *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi, INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin, SM: Streptomisin, ETM: Etambutol, ÇİD: Çoklu ilaca direnç

ikisinde iki ilaca, ikisinde üç ilaca karşı direnç tespit edilmiştir. İncelenen suşlarda gözlenen sekiz yıllık direnç oranları Tablo 2’de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Tüberküloz, insanlık tarihi boyunca sayısız insanın hayatını kaybetmesine neden olan bir hastalıktır. Etkili antitüberküloz ilaçların keşfi TB ile ilişkili ölümlerin sayısını azaltmış, ancak; bu gelişmelere ve çabalara rağmen TB dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak güncelliğini korumuştur. 2017 yılında dünya genelinde ortalama 10 milyon kişi TB’ye yakalanmış ve 1.3 milyon kişi bu hastalıktan hayatını kaybetmiştir^(5,23).

Tüberküloz tanısı için alınan örnekler sıklıkla balgam olmak üzere onu bronkoalveolar lavaj ve diğer örnekler takip etmektedir. Çalışmamızda örnekler incelendiğinde sırasıyla % 58.6 ile balgam ve % 11.1 ile bronkoalveolar lavaj gelmektedir ki bu da beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Duyarlı suşlarla enfekte tüberküloz hastaları standart dört ilaç rejimini oluşturan INH, RIF, ETM ve SM’nin bir kombinasyonunun 8-9 aylık tedavi süresi ile % 95’in üzerinde tedavi edildiği bildirilmiştir^(8,12). Bu birinci basamak terapi ilaçları etkili düşük maliyetlidir. Mevcut TB tedavilerinin temel amacı mortaliteyi en aza indirmek, hastalığın bulaş olasılığını düşürmek ve uygulanan ilaçlara karşı direnci azaltmaktır. Tedavinin yönetimindeki zafiyet ve anti-tüberküloz ajanlarının uygun kullanılmaması, TB ilaç direncinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir⁽⁷⁾.

İlaç direnci TB ile ilişkili ölümlerin en çok nedenlerinden biridir. DSÖ verilerine göre 2017’de dünya çapında 558,000 TB hastasının en etkili birinci basamak ilacı olan RIF’e dirençli olduğu (RR-TB) ve bunların % 82’sinde de ek INH direnci nedeniyle ÇİD-TB varlığının söz konusu olduğu bildirilmektedir. Hindistan (% 24), Çin (% 13) ve Rusya Federasyonu (% 10), dünyanın ÇİD/RR-TB vakalarının neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Dünya genelinde yeni TB vakalarının % 3.5’i ve daha önce tedavi edilen vakaların % 18’i ÇİD/RR-TB’dir. 2016 yılında 153,119

ÇİD / RR-TB vakası tespit edilmişken, 2017 yılında bu sayı bir miktar artarak 160,684 ÇİD/RR-TB vakasına ulaşmıştır⁽²³⁾.

Dünyada veriler bu şekilde iken ülkemiz için tüberkülozun geldiği durum değerlendirildiğinde, Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı 2018 raporuna göre, 2016 yılında toplam 12,417 tüberküloz hastası verem savaşı dispanserleri kayıtlarına girmiştir. Toplam olgu hızı yüz binde 16.2’den yüz binde 15.6’ya (-% 4.1) düşmüştür. Toplam 12,417 hastada yeni olguların oranı % 92.1 (11,442 hasta) iken önceden tedavi görmüş olguların oranı % 7.9’dur (975 hasta). İlaç duyarlılık testi yapılan toplam 6,037 hastanın sonuçları incelendiğinde; % 19.2’sinde (1,161/6,037) en az bir ilaca direnç saptanmıştır. En yüksek oranda direnç % 11.9 ile INH’a, görülmekle birlikte % 4.2 ile RIF’e, % 3.7 ile ETM’ye ve % 10.6 ile SM’ye karşı ilaç direnci geliştiği kaydedilmiştir⁽²²⁾.

Bizim çalışmamızda da bu verilerle uyumlu şekilde primer antitüberküloz ilaçlar içerisinde tek başına en yüksek direncin % 3.5 ile INH’a karşı geliştiği ve incelenen suşların % 7.6’sı tek ilaca, % 9.6’sının ise toplamda en az bir ilaca dirençli olduğu saptanmıştır. Birden fazla ilaca dirençli suş sayısı ÇİD-dışı % 1 ve ÇİD ise % 1 oranında bulunmuştur. Çelik ve ark.’nın⁽⁴⁾ 2006-2010 yılları arasında ilimizde yaptıkları benzer bir çalışmada tek başına INH direnci % 3.7, ÇİD direnci de % 1.6 olarak bulunmuştur. Ancak en az bir ilaca karşı direnç oranı Çelik ve ark.’nın⁽⁴⁾ çalışmasında % 6.9 oranında bulunurken, yine aynı bölgede yaptığımız bu çalışmada % 9.6 ile daha yüksek bulunmuştur. Tüberküloz tedavisinde kullanılan primer ilaçların en az birisine karşı direnç ele alındığında ilimiz için yıllar içerisinde bir artış olduğunu söyleyebiliriz. Yine ilimizde Gönülgür ve ark.⁽¹⁰⁾ 2004-2006 yılları arasında yaptıkları benzer bir çalışmada ÇİD oranını % 3.8 olarak bulmuşlardır. Çalışmamız ile kıyaslandığında ilimiz için bu oranda bir artış tespit edilmemiştir. ÇİD direncinde bir artış olmaması sevindiricidir, ancak toplam ilaç direncindeki artış TB takip ve kontrol önlemlerinin tekrar gözden geçirilmesi ve nedenlerinin araştırılması gerekliliğini

ortaya koymaktadır.

Ülkemizde yapılan farklı bölgelere ait çalışmalarda Özmen ve ark.⁽¹⁵⁾ en az bir antibiyotige dirençli suş sayısını % 11.7, ÇİD-TB oranı % 3.4 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda ÇİD-TB oranını Taşbent ve ark.⁽¹⁹⁾ % 2.6, Güneş ve ark.⁽¹¹⁾ % 6.4, Perinçek ve ark.⁽¹⁶⁾ % 2.2, Baykal ve ark.⁽¹⁾ % 3.4 olarak bildirmişlerdir. Elde ettiğimiz bu sonuçlar, ülkemiz verileriyle karşılaştırıldığında hem tek ilaca direnç hem de ÇİD oranlarımızın daha düşük olduğunu göstermektedir.

Çalıştığımız 198 pozitif MTBK suşunun 179'u (% 90.4) uygulanan tüm antibiyotiklere karşı duyarlı bulunmuştur. İlaça duyarlı TB ve ÇİD-TB için tedavi başarı oranları sırasıyla % 85 ve % 50'dir. ÇİD-TB tedavisi, 20 ay gibi uzun süreli ve maliyetli ilaç tedavisini gerektirmektedir⁽²⁴⁾.

ÇİD-TB ile enfekte olan bireylerin, önerilen standart tedavi rejimlerine olumlu yanıtı büyük ölçüde azalmaktadır. Bu durum tüberküloz kontrolüne yönelik bir tehdit olarak kabul edilmektedir⁽³⁾.

İlaça dirençli tüberküloz gelişimini engellemek için multidisipliner bir yaklaşımla sağlık sistemleri altyapısı ve kapasitesinin büyük ölçüde güçlendirilmesi gerekmektedir. Sağlık çalışanlarında, tüberküloza karşı koruyucu önlem ve stratejilerin geliştirilmesine yönelik kapsamlı eğitime ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, MTBK ilaç direncinin ortaya konulduğu bu tür retrospektif çalışmaların ülke genelinde, farklı bölgeleri içerecek şekilde periyodik olarak yapılması direncin güncel durumu ile ilgili değerli veriler sunmaktadır. Güncel direnç verilerinin analiz edilmesi tüberküloz kontrol programlarının gözden geçirilmesine katkı sunabilir.

Etik Kurul Onayı: S.C.Ü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. (Tarih: 20.03.2019/ Karar No: 2019-03/01).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: The approval of the

Non-Interventional Clinical Trials Ethics Committee was obtained. (Date: 20.03.2019/Decision No: 2019-03/01).

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

KAYNAKLAR

1. Baykal ES, Güdücüoğlu H, Yaman G, Berktaş M. Van yöresinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının dört farklı yöntemle antimikobakteriyel ajanlara duyarlılık tespiti. *Tuberk Toraks*. 2014;62(2):122-30. <https://doi.org/10.5578/tt.7323>
2. Becton, Dickinson and Company. BACTEC MGIT-960 SIRE kit for the antimycobacterial susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis Becton, Dickinson & Company, Sparks, MD, USA. <http://legacy.bd.com/ds/technicalCenter/clsi/clsi-960sire.pdf>
3. Cohen T, Jenkins HE, Lu C, McLaughlin M, Floyd K, Zignol M. On the spread and control of ÇİD-TB epidemics: an examination of trends in anti-tuberculosis drug resistance surveillance data. *Drug Resist Updat*. 2014;17(4-6):105-23. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2014.10.001>
4. Çelik C, Dayı F, Kaygusuz R, Bakıcı MZ. Sivas ilinde klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2011;41(1):37-41. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2011.037>
5. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med*. 2006;100(11):1862-70. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.08.006>
6. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(4):321-38. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70031-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70031-1)
7. Dua K, Rapalli VK, Shukla SD et al. Multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis & oxidative stress complexity: emerging need for novel drug delivery approaches. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1218-29. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.101>
8. East African/British Medical Research Council. Second East African/British Medical Research Council Study. Controlled clinical trial of four 6-months regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Second report. *Am Rev Respir Dis*. 1976;114(3):471-5.

9. European Center for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe, Stockholm (2019). https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-20_Mar_2019.pdf
10. Gönülğür U, Bakıcı MZ, Gönülğür TE, Hasbek M. Sivas ilinde anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. Mikrobiyol Bul. 2007;41(3):459-63.
11. Güneş H, Altın R, Mutlu LC, ve ark. Tekirdağ'da Tüberkülozun Yıllar İçindeki Değişimi. Int J Basic Clin Med. 2015;3(1):20-5.
12. Hong Kong Chest Service, BMR Council. Controlled trial of 6-months and 8-months regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis: The results up to 24 months. Tubercle. 1979;60(4):201-10. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(79\)90001-1](https://doi.org/10.1016/0041-3879(79)90001-1)
13. Marimani M, Ahmad A, Duse A. The role of epigenetics, bacterial and host factors in progression of Mycobacterium tuberculosis infection. Tuberculosis (Edinb). 2018;113:200-14. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.10.009>
14. Mohareer K, Asalla S, Banerjee S. Cell death at the cross roads of host-pathogen interaction in Mycobacterium tuberculosis infection. Tuberculosis (Edinb). 2018;113:99-121. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.09.007>
15. Özmen E, Aslan A, Uçar M, Aydın H, Yılmaz A. Erzurum Bölge tüberküloz laboratuvarında izole edilen Mycobacterium Tuberculosis Kompleksi suşlarının primer anti-tüberküloz ilaçlara direnç oranları. ANKEM Derg. 2017;31(2):53-8. <https://doi.org/10.5222/ankem.2017.053>
16. Perincek G, Tabakoğlu E, Otkun M, Özdemir L, Özdemir B. Mycobacterium tuberculosis üremesi saptanan akciğer tüberkülozlu hastaların antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. Tur Toraks Derg. 2011;12(3):111-3. <https://doi.org/10.5152/ttd.2011.25>
17. Shin HJ, Kwon YS. Treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis, Tuberc. Respir. Dis. 2015;78(3):161-7. <https://doi.org/10.4046/trd.2015.78.3.161>
18. Sümbüloğlu K. Sağlık alanına Özel İstatistiksel Yöntemler. Somgür Yayıncılık, Ankara, (2003).
19. Taşbent FE, Doğan M. Konya ilinde klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının birinci seçenек antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2016;46(4):165-71. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2016.165>
20. Tuyiringire N, Tusubira D, Munyampundu JP, Tolo CU, Muvunyi CM, Ogwang PE. Application of metabolomics to drug discovery and understanding the mechanisms of action of medicinal plants with anti-tuberculosis activity. Clin Transl Med. 2018;7(1):29. <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0208-3>
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Yayın No: 862, Ankara, (2011). https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/30102014133530-tuberkuloz_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf
22. Türkiye'de verem savaşı 2018 raporu. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı, ISBN: 978-975-590-698-0 Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1109 Erişim adresi: <https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Turkiyede-Verem-Savas-2018-Raporu.pdf> Erişim tarihi: 20.03.2019
23. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Erişim adresi: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, Erişim tarihi: 23.03.2019
24. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/191102>, Erişim tarihi: 24.03.2019

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi 2015-2018 Dönemi HIV Tarama ve Doğrulama Verilerinin Seroepidemiyolojik Değerlendirilmesi

Harika Öykü Dinç ©
Doğukan Özbey ©
Serhat Sirekbasan ©
Nesrin Gareayaghi ©
Bekir S. Kocazeybek ©

Seroepidemiologic Evaluation of HIV Scanning and Verification Datas During The Period of 2015-2018

Öz

Ocak 2015-Aralık 2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvarı Seroloji/ELISA Birimi'ne; ameliyat öncesi serolojik tarama amacıyla ya da HIV enfeksiyonu şüphesiyle başvuran olguların retrospektif olarak HIV tarama ve doğrulama test sonuçlarının demografik verileri ile birlikte irdelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca merkezimizin bir önceki dönemine ait verileriyle HIV seroprevalansının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

HIV-1/2 antikor+P24 antijen (HIV-1/2 Ab/Ag) rutin olarak ELISA yöntemiyle ve ikinci tekrar testi olarak kemilüminesans immunoassay (CLIA) yöntemi ile araştırılmıştır. HIV-Ab/Ag testi ile tekrarlayan reaktivite saptanan serumların doğrulaması Line Immunoassay (LIA) yöntemiyle yapılmıştır.

Retrospektif olarak dört yıllık dönemde incelenen 144,256 olgunun 366'sında (% 0.25) anti-HIV-1/2 tekrarlayıcı reaktivite gözlenmiştir. Tekrarlayan reaktivite gösteren serum örneklerinden, daha önce doğrulanmış olanlar hariç tutularak 180 serum örneğinde doğrulamak amacı ile LIA testi çalışılmış ve 158 (% 87.8)'inde pozitiflik saptanmıştır. Bu örneklerin tamamında sgp120 ve gp41 bant pozitifliği ile HIV-1 olduğu doğrulanmıştır.

Merkezimizden dört yıllık dönemde retrospektif olarak elde ettiğimiz HIV seroprevalans sonuçları, ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarına yakın oranlarda bulunmuştur. İstanbul gibi kozmopolit ve göç alabilen bir bölgedeki HIV artış oranı, merkezimizden bir önceki döneme ait elde edilen % 0.06 prevalans oranına kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Anti-HIV, LIA, ELISA, HIV-1, HIV-2

ABSTRACT

The aim of this study is to retrospectively discuss the patients' HIV scanning and verification test results along with their demographics, who were admitted to Istanbul University-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Medical Faculty Medical Microbiology Laboratory Center Serology/ELISA division with the suspicion of HIV infection or pre-op serologic scanning. In addition, we aimed to compare HIV seroprevalence with the data of the previous period of our center.

HIV-1/2 antibody +P24 antigen (HIV -1/2 Ab/Ag) was studied routinely with ELISA method, and as a second repeat test chemiluminescence immunoassay (CLIA) method was used. The verification of the patient sera, which showed repetitive reactivity after HIV -Ab/Ag test, was studied with line immunoassay (LIA) method.

Retrospectively, in the 144,256 cases which was studied in the past 4 years, there were 366 (0.25 %) anti HIV-1/2 repeated reactivity. From repeated reactivity serum samples, LIA testing was performed to confirm 180 serum samples, excluding those previously confirmed, and 158 (87.8 %) were positive. All of these specimens showed sgp120 and gp41 band positivity, therefore HIV1 positivity was confirmed.

These retrospective data from one center on HIV seroprevalence for a 4-year period are in agreement with other Turkish studies. Rate of HIV prevalence in Istanbul, which is a cosmopolit and immigrant receiving city, was found to have increased compared to the last period of time, which was only 0.06 %.

Keywords: Anti-HIV, LIA, ELISA, HIV-1, HIV-2

Alındığı tarih: 24.04.2019
Kabul tarihi: 03.09.2019
Yayın tarihi: 30.12.2019

Harika Öykü Dinç

İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tuzla Kampüsü, Akfırat, Tuzla
İstanbul - Türkiye

oeykudinc@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3628-7392

D. Özbey 0000-0002-0596-1551

B. S. Kocazeybek 0000-0003-1072-3846
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye

S. Sirekbasan 0000-0001-7967-3539

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü
Çankırı - Türkiye

N. Gareayaghi 0000-0002-0812-1128

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi
İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Human Immunodeficiency Virus (HIV) konak hücre DNA'sına yerleşen retrovirus ailesine ait bir RNA virüsüdür. Klinik olarak immün supresyona neden olur ve akut retroviral sendromdan başlayarak kazanılmış immün yetmezlik sendromuna (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) ilerleyebilen tablolar zemininde fatal seyredebilen fırsatçı enfeksiyonlar ve malignitelerin gelişimi ile sonuçlanabilir⁽⁶⁾. Ancak HIV, güncel anti-retroviral tedaviler sayesinde günümüzde ölümcül bir hastalık etkeni olmaktan çıkıp yönetilebilir kronik bir enfeksiyon hastalığına dönüşmüştür. Bu nedenle HIV pandemisi ile mücadelede en temel unsur; enfekte kişilerin en kısa sürede tanısının yapılması ve yüksek aktiviteli anti-retroviral tedaviye (HAART) başlamasını sağlamaktır. Tarihsel olarak değerlendirildiğinde, HIV pandemisinin gelişiminde kentsel yaşam ve endüstrileşmeye bağlı kırsal kesimden başlayan ve giderek artan göç hareketlerinin yarattığı şehirleşmenin, toplumsal yaşamda korunmasız seksüel ilişkilerin ve kan/kan ürünleri ile bulaşmaya zemin hazırlayan invaziv tıbbi girişimlerin yaygınlaşmasının rol oynadığı görülmektedir. Bu anlamda politik ve non-politik kırımların yarattığı sosyoekonomik ve sosyokültürel değişimlerin ülkemizde HIV seroprevalansını epidemiyolojik yönden etkilediği bilinen bir gerçek olup, bu tip pandemik enfeksiyon hastalıklarının belli dönemlerde izlenmesi önemli ve halk sağlığı yönünden çok yararlıdır. Bu çalışmada Ocak 2015-Aralık 2018 arasındaki dört yıllık dönemde anabilim dalımız seroloji/ELISA laboratuvarına HIV enfeksiyonu kuşkusuyla ya da ameliyat öncesi serolojik tarama amacıyla Anti-HIV 1-2 testi yaptırmak üzere başvuran ya da kanları gönderilen olguların ELISA ve Line Immunoassay (LIA) test sonuçlarının demografik veriler birlikte retrospektif olarak irdelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu dönem elde edilen veriler bir önceki dönem (Eylül 2004-Aralık 2009) verileriyle karşılaştırılarak HIV enfeksiyonu seroprevalansı değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif olarak planlanmış, Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden operasyon öncesi tarama veya klinik şüphe üzerine Anti-HIV serolojisi çalışılması için gönderilen örneklerin sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri geriye dönük olarak İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nin İSHOP Doktor ve Laboratuvar Bilgilendirme Sistemi'nden elde edilmiştir. Serum örneklerinde ELISA yöntemiyle HIV 1-2 Antikor+p24 Antijen (EIAgen Detect HIV 4 Total Screening Kit, Adaltis, İtalya) varlığı araştırılmıştır. Üretici firma önerileri doğrultusunda çalışılan testte reaktif saptanan serum örnekleri aynı yöntem ile ikinci kez tekrarlanmıştır. Çıkan sonuçların birimi (S/CO [signal/cut-off]) olarak kaydedilmiştir. Her iki çalışma sonucunda da tekrarlayan reaktivlik saptanan hastalardan ikinci kez kan alınmış ve kemilüminesans immunoassay (CLIA) yöntemi ile HIV 1-2 Antikor+p24 Antijen testi (The Elecsys® HIV combi PT, Roche, Almanya) uygulanmıştır. Tekrarlayan reaktif örnekler doğrulama testi olarak Line Immunoassay (LIA) (INNO-LIA® HIV I/II Score, Immunogenetics, Almanya) ile çalışılmıştır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve World Health Organization (WHO) önerileri doğrultusunda en az iki zarf protein bandı (sgp120/gp41 veya sgp105, gp36) veya en az bir zarf protein bandı (sgp120/gp41 veya sgp105, gp36) ile birlikte p24 antijen bandı varlığının olması WB/LIA testinde tanıyı doğrulayıcı kriter olarak kabul edilmiştir^(1,5,13). Belirtilenler dışında bantların saptanması belirsiz ("indeterminate"), bant yokluğu ise negatif olarak kabul edilmiştir. Elde edilen veriler "SPSS 21" programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistiksel analizlerin (frekans, yüzde) yanı sıra Ki-Kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Retrospektif değerlendirmede 144,256 Anti-HIV 1-2 test istemi yapılmış olup, çeşitli nedenlerden

Tablo 1. HIV-1/2 tekrarlayan reaktivite gösteren hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş Grupları	Cinsiyet (n)	
	Kadın	Erkek
0-14	3	7
15-24	3	57
25-49	37	186
>50	15	58
Toplam	58	308

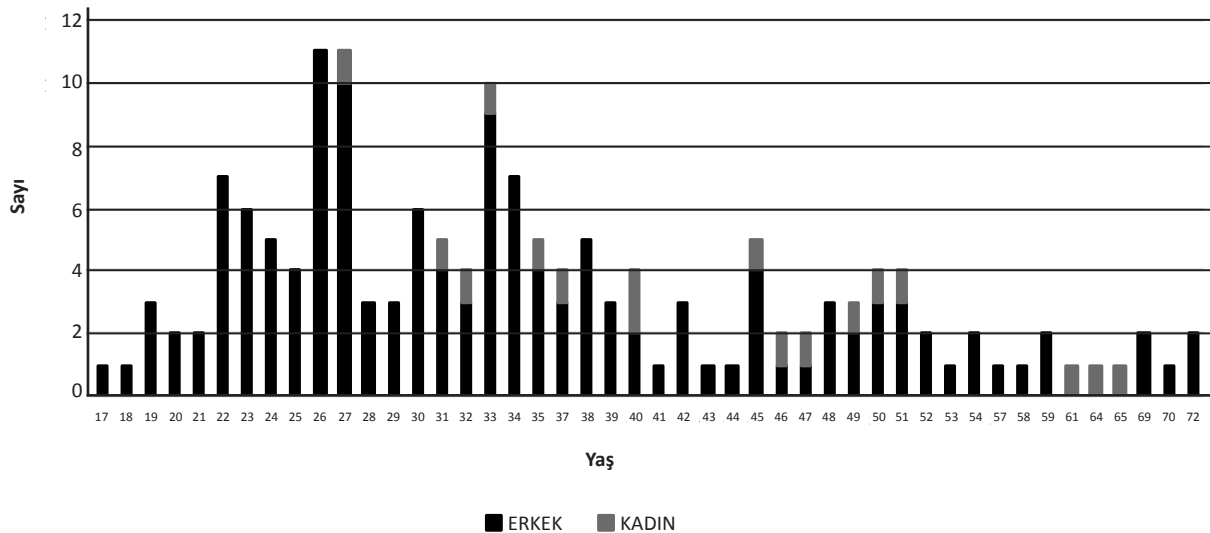
dolayı 2,838 hastanın serumları birimimize ulaşamamıştır. Dört yıllık dönemde incelenen 141,418 serum örneklerinin % 0.25'inde (n=366) HIV 1-2 Antikor+p24 Antijeni açısından tekrarlayan reaktiflik saptanmıştır. Bu 366 hastanın % 84.2'si (n=308) erkek ve % 15.8'i (n=58) kadın olup, her yaş grubundan hasta olmakla birlikte yaş ortalaması 37.31 olarak bulunmuştur (Tablo 1, Şekil). Anti-HIV tekrarlayan reaktif saptanan kişilerin 13'ü (% 3.55) 18 yaş altındadır.

Tanı/tedavi sürecinin hastaya bağlı olarak yarıda bırakılması ya da daha önceden doğrulama testinin yapılmış olması gibi çeşitli nedenlerden dolayı tekrarlayan reaktiflik gösteren 186 hastaya doğrulama testi isteği yapılamamıştır. Bu nedenle tekrarlayan reaktiflik gösteren hastaların yalnızca 180'inde (% 49.2) doğrulamak amacıyla Line Immunassay (LIA) testi çalışılabilmiştir. Bu hastaların 158'inde (% 87.8)

Tablo 2. Yıllara göre HIV enfeksiyonu sıklığı.

Tanı yılı	Toplam Hasta (n)	HIV (+)	
		n	%
Ocak-Aralık 2015	29,568	52	0.17
Ocak-Aralık 2016	33,700	46	0.13
Ocak-Aralık 2017	38,460	32	0.08
Ocak-Aralık 2018	39,690	28	0.07
Toplam	141,418	158	0.11

pozitiflik saptanırken, 22'si (% 12.2) negatif bulunmuştur. HIV-1 yönünden LIA pozitifliği 157 (% 99.4) olguda saptanmış, bir olguda hem HIV-1 (sgp120/gp41) hem HIV-2 (gp36) band reaktifliği gözlenmiş, tek başına HIV-2 pozitifliği görülmemiştir. HIV-1/2 dual (mikst) enfeksiyon gösterilen olgu hem Genius HIV-1/2 testi ile hem de HIV-1 RNA testi ile HIV-1 pozitif bulunurken, HIV-2 proviral DNA negatif saptanmıştır. Bulaş yolları incelendiğinde LIA pozitif olan 158 olgunun 49'unda (% 31.0) heteroseksüel ilişki, 41'inde (% 25.9) homoseksüel ilişki, ikisinde (% 11.4) parenteral uyuşturucu kullanımı ve beşinde (% 13.3) de diş tedavisi öyküsü alınmıştır. Olguların 29'unda (% 18.4) olası bulaşma yoluna ilişkin bilgi alınamamıştır. Seropozitif bant dağılımları incelendiğinde 121 kişide (% 76.6) sgp120, gp41, p31, p24, p17 bantlarının birlikte pozitif olduğu saptanmıştır (Tablo 3).



Şekil. LIA ile pozitif saptanan kişilerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Tablo 3. LIA ile pozitif saptanan HIV-1/2 enfekte olgularda reaktif saptanan spesifik bantların dağılımı.

Bantlar	n	%
HIV-1		
Sgp 120, gp41, p31, p24, p17	121	76.6
Sgp 120, gp41, p31, p24	5	3.2
Sgp 120, gp41, p24, p17	6	3.8
Sgp 120, gp41, p31, p17	5	3.2
Sgp 120, gp41, p24	7	4.4
Sgp 120, gp41, p31	1	0.6
gp41, p31, p24	4	2.5
gp41, p24	7	4.4
Sgp 120, gp41	1	0.6
HIV-1 + HIV-2		
Sgp120, gp41 + gp36	1	0.6

HIV doğrulama sonucu pozitif olan 158 kişinin yaş dağılımı 17-72 arasında olup, ortalaması 36.01 olarak bulunmuştur. Tekrarlayan reaktivite gösteren hastaların LIA pozitifliği yönünden yaşa göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına karşın, HIV enfeksiyonu en sık 24-35 yaş grubu arasında görülmektedir. Onsekiz yaş altı iki olgu bulunmakta olup, bulaş yolu homoseksüel ilişkidir (Tablo 2). Enfekte olguların % 89.2'i (141) erkek, % 10.8'i (17) kadındır. Cinsiyetler arasında pozitiflik oranı istatistiksel olarak incelendiğinde, erkeklerdeki yükseklik anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Tanı yılına göre HIV seropozitif olguların sıklığına bakıldığında en yüksek oran 2015'te (% 0.17) görülmüştür. Yıllara göre HIV pozitiflik oranları Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

1980 yılında ABD'deki ilk beş olgunun ardından başlayan HIV pandemisi 2000'li yıllara kadar artmış olup, kontrol altına almak için yapılan çalışmalar sonuç vererek 2010 yılı itibarıyla yeni HIV enfeksiyonlarının sayısında % 16 azalma sağlanmıştır⁽¹²⁾. Buna karşın; Avrupa ülkelerinde artış görülmekle birlikte, özellikle ülkemizin de içinde bulunduğu Orta Avrupa bölgesinde 2005-2014 yılları arasında yeni enfeksiyon oranı % 115 artmıştır⁽³⁾. WHO 2017 verilerine göre dünya genelinde 36.9 milyon insan HIV ile enfekte ve bu kişilerin 1.8 milyonu son bir yıl içinde tanımlanmış yeni olgulardır⁽¹⁴⁾.

Ülkemizde ilk bildirim tarihinden 01 Kasım 2018'e kadar 18,557 HIV seropozitif kişi ve 1,736 HIV/AIDS olgusu bildirilmiştir. Özellikle dikkati çeken, 2011 yılında 673 kişi HIV ile enfekte iken, 2017 yılında bu sayının dört katından fazla artış göstermesi ve HIV pozitif kişi sayısının 3,029'a ulaşması olmuştur⁽¹¹⁾. Her ne kadar ülkemizde HIV enfeksiyonu Avrupa, Kuzey Amerika, Uzak Doğu Asya ve Afrika ülkelerine kıyasla çok daha az olsa da toplumun tüm kesimini etkileyen ciddi bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Beş yıllık dönemde Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Transfüzyon Merkezi'ne başvuran 28,026 donörün 17 (% 0.06)'sinde Anti-HIV reaktivitesi saptanmış ancak, "western blot" ile doğrulaması yapılmamıştır⁽⁹⁾. Yine bir başka kan merkezinde yapılan bir çalışmada ise, 2009-2013 yılları arasında 45,632 donörün yalnızca ikisinde (% 0.004) Anti-HIV reaktivitesi saptanmış ve yalnızca biri "western blot" ile doğrulanmıştır⁽⁷⁾. Ankara Numune Hastanesi'nde 2012 yılında çeşitli poliklinik ve servislerden gönderilen 57,247 serum örneğinde Anti-HIV reaktivitesi 50 kişide (% 0.087) tespit edilmiştir⁽⁴⁾. 2005-2015 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden tarama amaçlı gönderilen 146,055 serum örneğinin 600'ünde ELISA yöntemi ile Anti-HIV reaktivitesi saptanmıştır. Bu olguların 321'i "western blot" ile HIV-1 yönünden doğrulanmış, % 76'sının erkek % 24'ünün kadın hastalardan oluştuğu görülmüştür. Bulaş yolları incelendiğinde sırasıyla en sık heteroseksüel cinsel ilişki (% 53.3), homoseksüel cinsel ilişki (% 15.3) ve anneden bebeğe geçiş (% 2.8) yoluyla olduğu saptanmıştır⁽²⁾. T.C. Sağlık Bakanlığı Kasım 2018 verilerine göre ülkemizde HIV ile enfekte bireylerin % 79.6'sının erkek olduğu ve % 49.6'sının cinsel yolla bulaştığı ve cinsel yolla bulaştığı bildirilen bu vakaların % 71'inin heteroseksüel cinsel ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, vakaların % 1.3'ünün bulaşma yolu damar içi madde kullanımından kaynaklanmıştır⁽¹⁰⁾. Çalışma merkezimize ait daha önceki döneme ait yapılan bir çalışmada ise beş yıllık dönemde incelenen 84,164 serum örneğinin 72'sinde Anti-HIV 1-2 seropozitifliği saptanmış, "western blot"

yöntemiyle 56'sının (% 0.06) HIV-1, bir olgunun da HIV-2 olduğu doğrulanmıştır. HIV-1 saptanan 56 kişi bulaş yolu açısından değerlendirilmiş, heteroseksüel cinsel ilişki (% 62.5), homoseksüel cinsel ilişki (% 7.14), damar içi madde (% 3,5) kullanımı saptanmıştır⁽¹⁶⁾.

Çalışmamızda WB pozitif olguların HIV-1'le ilişkili seropozitif bant dağılımı incelendiğinde 158 kişinin 122'sinde (% 77.2) Sgp 120, gp41, p31, p24, p17 saptanmıştır. Çalışma dönemimize ait HIV-2 olgusu olmasa da; özellikle küreselleşme, turizm, yoğun insan hareketlerini, göç ve artan seks işçiliğinin yansımalarından dolayı pandemi olarak nitelendirilen HIV-1 enfeksiyonunun yanı sıra HIV-2 enfeksiyonlarının sıklığının artması dikkatten kaçmamalıdır. Bu çalışmada HIV-1 ve HIV-2 dual enfeksiyon şüpheli bir olgu olmakla birlikte, sonradan yapılan detaylı HIV-1/2 immünokromotografik testler ve moleküler yöntemler (HIV-1 ve HIV-2 proviral DNA) ile olgu HIV-1 pozitif bulunmuştur. Dual enfeksiyonlar 1989 yılından 2010'lu yıllara kadar HIV-1/2 doğrulamasında ciddi bir tanılal problemidir. Bunlardan dolayı başta ABD ve batı ülkeleri HIV-1/2 tanı algoritmasını değiştirmişlerdir. Algoritmada ilk aşamada dördüncü kuşak antijen/antikör (Ag/Ab) saptama amaçlı ELISA/Kemilüminesans, sonrasında tekrarlayan reaktivitenin HIV-1/2 ayırımı (discrimination) yapan immünokromotografik prensipli yöntemle tanımlanması ve bu testte yine belirsiz sonuç alındığında HIV-1/2 nükleik asit testi (NAT) ile doğrulama öngörülmektedir. Bu algoritma Türkiye'de 2018 Temmuz ayında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından resmen kabul edilmiş olmakla birlikte, gebe kadınlar hariç şimdilik ekonomik nedenlerle kısıtlı olarak uygulanabilmektedir⁽¹¹⁾. Nitekim, bu hususta ülkemizden 2018 yılında bildirilen ve merkezimizde dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada; WB/LIA test sonucunda HIV-1 bandı ile HIV-2'ye spesifik gp36 bandı saptanan dual enfeksiyon şüpheli 32 serum örneği detaylı bir başka HIV-1/2 immünokromotografik yöntem ile tekrar çalışılmış ve moleküler yöntemlerle virus HIV-1/2 RNA varlığı araştırılmıştır. Bunun sonucunda, dual enfeksiyon şüpheli olguların hiçbirinde HIV-2 bandı ve HIV-2 RNA'sı saptanamayarak, HIV-1 enfeksiyonu doğrulanmıştır⁽¹⁵⁾.

Dört yıllık dönemde retrospektif olarak elde ettiğimiz HIV seroprevalans sonuçları, ülkemizde çeşitli merkezlerde yapılan çalışmaların verilerine yakın oranlarda bulunmuştur. Merkezimizin HIV seroprevalansı Ocak 2006-Aralık 2009 dönem aralığında 0,06 bulunmuş olup, yıllar içinde iki kata yakın artış görülmektedir⁽⁷⁾. Her ne kadar ülkemizdeki HIV prevalansı uluslararası verilere göre düşük seyreitse de, sayının daha fazla olduğu düşünülmektedir. Nitekim, Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı (UNAIDS) temsilcisi Martin Donoghue, Türkiye'deki HIV artış hızının % 467 olduğunu ve bu artışa dayanarak 2028'de HIV ile yaşayan kişi sayısını 39,231 olarak öngördüklerini belirtmiştir⁽⁸⁾. Yüksek düzeyde kentleşmiş ve kültürel açıdan kozmopolit bir şehir olan İstanbul'da bir üniversite hastanesi olarak verilerimizin Türkiye literatürüne ve Türkiye kaynaklı uluslararası düzeyde toplum sağlığına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ciddi bir enfeksiyon hastalığı etkeni olan HIV'in yanlış pozitifliği veya negatifliği minimum olan ve erken dönemde tanıya olanak sağlayan uygun algoritmalarla tanısı epidemiyolojik açıdan önemlidir. HIV enfeksiyonlarının İstanbul gibi göç alan ve kentsel yaşamın yoğun ve karmaşık olduğu popülasyonlarda izleminin ciddi olarak yapılmasının ülkemizde korunma önlemlerinin alınmasına katkı sağlamanın yanı sıra, küreselleşen dünyada da halk sağlığı yönünden katkıları olacağına inanıyoruz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992;41(RR-17):1-19.
2. Beka H, Yılmaz M, Köksal MO, Meşe S, Eraksoy H, Somer A, Ağaçfidan A. Anti-HIV reaktif hastalarda doğrulama testi sonuçlarının değerlendirilmesi.

- ANKEM Derg. 2018;32(2):72-7.
3. European Centre for Disease Prevention and Control HIV/AIDS surveillance in Europe 2014. [erişim 28.05.2019]. <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2014>
 4. Gürkan Y, Toyran A, Akssoy A, Coşkun FA, Sezer A. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastaların ve kan donörlerinin hepatit ve HIV Seroprevalansının Belirlenmesi ve Anti-HCV Pozitif Hastaların HCV RNA Seviyelerinin Değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg. 2013;19(3):131-5. <https://doi.org/10.4274/Vhd.20592>
 5. HIV and AIDS Activities: HIV Testing, US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/forpatients/illness/hiv-aids/default.htm> [erişim 10.03.2019].
 6. Keklioğlu M, Çelebi I. İnsan Bağışıklık Noksanlığı Enfeksiyonu (HIV). The Merck Manual Tani Tedavi El Kitabı, Cilt 1, Sayfa 77-85, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1995).
 7. Köse Ş, Ersan G, Liv F. Six-year analysis of the seropositivity of HBV, HCV, HIV, and syphilis in volunteer blood donors attending our blood center. Viral Hepatitis Journal. 2015;21(1):28-30. <https://doi.org/10.4274/vhd.42243>
 8. Malhan S, Ünal S. HIV&AIDS Farkındalık Raporu. Ankara, (2017).
 9. Şanar L. Kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevalansı: 6 yıllık bir çalışma. Ortadoğu Medical Journal. 2016;8(2):88-93.
 10. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [İnternet]. HIV-AIDS İstatistik [erişim: 10.03.2019] <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/862-hiv-aids/1135-h%C4%B1v-aids-istatislik.html>
 11. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Klavuzu. Ankara, (2018).
 12. UNAIDS Data 2017, Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). [erişim 28.05.2019]. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book
 13. WHO and HIV/AIDS. Geneva: World Health Organization. [İnternet]. [erişim 10.03.2019]. <http://www.who.int/hiv/en>
 14. WHO, HIV/AIDS: Data&Statics. <https://www.who.int/hiv/data/en/> (erişim: 21 Ocak 2019).
 15. Yüksel P, Saribas S, Kuskucu M, et al. Problems encountered in conventional HIV 1/2 Algorithms: lack of necessity for immunoblot assays to confirm repeated ELISA reactive results. Afri Health Sci. 2018;18(2):407-16. <https://doi.org/10.4314/ahs.v18i2.26>
 16. Yüksel P, Ziver T, İzmirli S ve ark. Anti-HIV-pozitif hastalarda doğrulama testi sonuçları: beş yıllık verilerin irdelenmesi. Klimik Derg. 2010;23(2):51-4. <https://doi.org/10.5152/kd.2010.16>

Kan Kültüründe Sıklıkla İzole Edilen Bakterilerin ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Yıllara Göre Dağılımı

Şerife Satılmış ©
Nergis Aşgın ©

Distribution of Antibiotic Susceptibility Profiles of Bacteria Frequently Isolated in Blood Cultures by Years

Öz

Kan dolaşımı infeksiyonları yüksek mortalite ve morbiditeyle seyreden infeksiyonlardır. Bu çalışmanın amacı kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaları ve antibiyotik duyarlılıklarını analiz ederek ampirik tedavi seçeneklerini belirlemektir. Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalara ait 666 kan kültür sonucu retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürü örnekleri BACTEC FX 40 (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü sisteminde inkübe edilmiştir. Bakteri tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları Phoenix™ 100 (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemle belirlenmiştir. İzolatların çoğunluğu yoğun bakım ünitelerinden elde edilmiştir (% 70). En sık izole edilen patojenler *Escherichia coli* (% 21) *Enterococcus faecalis* (% 17) ve *Staphylococcus aureus* (% 16)'tur. *S.aureus* izolatlarında metisilin direnci 2015-2018 yılları arasında sırasıyla % 38, % 15, % 29, % 45 iken, vankomisin direnci gözlenmemiştir. *Enterococcus faecium* suşlarında ise % 12 oranında vankomisin direnci bulunmuştur. *E.faecalis* suşlarında 2015-2017 yılları arasında vankomisin direnci gözlenmezken, 2018 yılında üç izolatta direnç saptanmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranı *E.coli* için 2015-2018 yılları arasında % 32, % 77, % 57 ve % 46 iken, *K.pneumoniae*'da sırasıyla % 53, % 81, % 84, % 77 bulunmuştur. *E.coli* suşlarında karbapenem direnci oldukça düşük (% 0-11) iken, *K.pneumoniae* suşlarında bu oran % 13-% 38 arasında saptanmıştır. *A.baumannii* suşları ise tüm antibiyotiklere yüksek oranda dirençlidir (% 73-% 100). *Pseudomonas aeruginosa* suşlarını incelediğimizde tüm antibiyotiklere daha düşük direnç (% 0-27) gözlenmiş, özellikle amikasin ve meropenem oldukça etkin bulunmuştur.

Sonuç olarak, *K.pneumoniae* suşlarında giderek artan karbapenem direnci ve enterokok suşlarındaki vankomisin direnci ciddi sorundur. Bu nedenle, her hastane kendi antibiyotik direnç oranlarını takip etmeli ve buna göre ampirik tedavi seçeneklerini gözden geçirmelidir.

Anahtar kelimeler: Ampirik tedavi, antibiyotik direnci, bakteri, kan kültürü, karbapenem direnci

ABSTRACT

Bloodstream infections are associated with high mortality and morbidity. This study aimed to determine the empirical treatment options by analyzing the microorganisms and antibiotic susceptibility in blood cultures. Between January 2015 and December 2018, 666 blood culture results of inpatients were analyzed retrospectively. Blood culture samples were incubated in the BACTEC FX 40 (Becton Dickinson, USA) automated blood culture system. Bacterial identification and antibiotic susceptibilities were determined by the Phoenix™ 100 automated system (Becton Dickinson, USA). The majority of strains were obtained from intensive care units (70 %). The most common pathogens were *Escherichia coli* (21 %) *Enterococcus faecalis* (17 %) and *Staphylococcus aureus* (16 %). Methicillin resistance was 38 %, 15 %, 29 % and 45 % in *S.aureus* isolates between 2015-2018, respectively, whereas vancomycin resistance was not detected. Vancomycin resistance was found in 12 % of *Enterococcus faecium*. While vancomycin resistance was not observed in *E.faecalis* between 2015-2017, it was detected in three isolates in 2018. The rate of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) for *E.coli* was 32 %, 77 %, 57 % and 46 % between 2015 and 2018, while it was 53 %, 81 %, 84 %, 77 % in *K.pneumoniae*, respectively. While carbapenem resistance was very low (0-11 %) in *E.coli* strains, this rate was 13-38 % in *K.pneumoniae* strains. *A.baumannii* strains were highly resistant to all antibiotics (73 % -100 %). *Pseudomonas aeruginosa* strains showed lower resistance to all antibiotics (0-27 %), particularly amikacin and meropenem.

In conclusion, carbapenem resistance in *K.pneumoniae* strains and vancomycin resistance in enterococci are serious problems. Therefore, each hospital should monitor their antibiotic resistance rates and review the empirical treatment options accordingly.

Keywords: Antibiotic resistance, bacteria, blood culture, carbapenem resistance, empirical therapy

Alındığı tarih: 14.09.2019
Kabul tarihi: 08.11.2019
Yayın tarihi: 30.12.2019

Şerife Satılmış
Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Karabük - Türkiye
✉ serifesatilmis89@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5310-3933

N. Aşgın 0000-0001-9739-5675
Karabük Üniversitesi EAH
Mikrobiyoloji Laboratuvarı
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Karabük - Türkiye



GİRİŞ

Kan dolaşımı infeksiyonları, uygun anti-mikrobiyal tedavinin uygulanması geciktiğinde yüksek oranda mortalite ve morbiditeyle sonuçlanabilen ağır infeksiyonlardır. Ampirik anti enfeksiyöz tedaviler klinik ve epidemiyolojik verilere dayanarak seçilmekte ve kan kültürü alındıktan hemen sonra başlanmaktadır^(4,14). Bakteriyemi tanısında kan kültürü “altın standart” olarak kabul edilir. Ancak örneğin alınma zamanından itibaren mikrobiyoloji laboratuvarlarının Gram boyama sonuçlarını verme süresi ortalama bir gün, mikroorganizmaları tanımlanması iki gün, antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarını bildirmesi ise ortalama üç günü bulmaktadır⁽²¹⁾. Literatürde bazı çalışmalar ampirik tedavilerin genellikle uygun olmadığını, bu durumun da artmış mortalite ve morbiditenin yanısıra, hastanede yatış süresinin uzamasına ve maliyetlerin de yükselmesine neden olduğunu ortaya koymuştur^(5,15,17). Bu nedenle her hastane kan kültürlerinde etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikleri belirlemeli ve ampirik tedavide bunları göz önünde bulundurmalıdır. Çünkü kan kültüründen izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranları hastanenin büyüklüğü, bulunduğu bölge ve klinisyenlerin uyguladığı rutin tedavi protokollerine göre farklılıklar göstermektedir⁽⁴⁾. Bu çalışmada amacımız Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na gelen kan kültürlerinde en sık üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı belirlemek ve bu sayede uygun ampirik tedavinin seçimine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Karabük Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı’na Ocak 2015 ve Aralık 2018 tarihleri arasında kabul edilen kan kültür sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya kan kültüründe en sık izole edilen etken bakteriler (*Escherichia coli*,

Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) alınmış olup her hasta için ilk gönderilen kan kültür örneğindeki üreyen mikroorganizma dahil edilmiştir. Tekrarlayan üremeler ve kan kültürlerinde sıklıkla izole edilmesine rağmen çoğunlukla cilt florası bakterileri ile kontamine olarak değerlendirilen koagülaz negatif stafilokoklar çalışma dışı bırakılmıştır⁽⁴⁾. Çalışmaya dahil edilen bakterilerin etken olup olmadığının değerlendirilmesinde ise üreme saptanan kan kültürü sayısı, hastane bilgisayar sisteminden elde edilen hastalara ait klinik bilgiler ve laboratuvar sonuçları (beyaz küre sayısı, prokalsitonin ve CRP düzeyi) dikkate alınmıştır⁽¹⁾. Kan kültürleri BACTEC FX 40 (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü sisteminde yedi gün inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren örneklerden Gram boyama hazırlanmış ve bu örnekler % 5 koyun kanlı agar, Eosin metilen Blue (EMB) agar ve çukulata agara ekilerek etüvde 37°C’de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Besiyerlerinde üreme gözlenen mikroorganizmaların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler ve Phoenix™ (Becton Diagnostics, ABD) tam otomatize sistemi kullanılmıştır. Etken mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları 2018 yılına kadar Clinical and Laboratory Standards Institute kriterleri⁽³⁾, 2018 yılında European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterleri⁽⁷⁾ doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi, E-test (bioMérieux, France) ve Phoenix tam otomatize sistemi ile belirlenmiştir. Enterobacterales takımında karbapenem direnci, *Enterococcus* spp. izolatlarında ise vankomisin ve teikoplanin direnci gradient test yöntemi ile E- test stripleri kullanılarak doğrulanmıştır. Kalite kontrol suşları olarak *S.aureus* ATCC 29213, *E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

Antibiyotik dirençleri arasında yıllara göre anlamlı bir farkın olup olmadığı SPSS 22 programında ki-kare testi ile değerlendirilmiş, 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.41309 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 666 kan kültürü sonucu dahil edilmiştir. Bu örneklerin yıllara ve kliniklere göre dağılımına baktığımızda en çok üreme 2018 yılında görülmüş olup (217/666) bütün yıllardaki bakteriler en sık yoğun bakım üniteleri daha sonra sırasıyla dahili servisler ve cerrahi servislerdeki hastaların kan kültürlerinden izole edilmiştir (Tablo 1).

Kan kültüründe üreyen bakterilerin yıllara göre dağılımı Tablo 2’de sunulmuştur. Toplamda en sık izole edilen bakteri *E.coli* olarak bulunmuştur.

E.coli’deki genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi 2015-2018 yılları arasında sırasıyla % 32, % 77, % 57, % 46 olup yıllara göre GSBL üretimi arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.004$).

K.pneumoniae için ise GSBL üretimi sırasıyla % 53, % 81, % 84, % 77 olarak bulunmuştur ve yıllara göre dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.15$). Gram pozitif koklardan *S.aureus* suşlarında metisiline direnç oranı sırasıyla % 38, % 15, % 29, % 45’dir ve yıllar arasında direnç oranında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0.13$). Enterokoklarda ise vankomisin direnci sırasıyla % 4, % 8, % 3 ve % 10 olarak bulunmuş ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.44$).

Gram negatif çomak ve Gram pozitif koklarda en sık kullanılan antibiyotiklere direnç oranları ise Tablo 3, 4 ve 5’te gösterilmiştir. *E.coli* de siprofloksasin, gentamisin ve amikasin direnç oranının yıllara göre dağılımında anlamlı farklılıklar gözlenmiş ($p=0.009$, $p=0.007$, $p=0.03$), 2016 yılında direnç oranı en yüksek olarak belirlenmiştir (Tablo 3). *E.faecium* suşlarında

Tablo 1. Kan kültüründe bakteri üreyen hastaların kliniklere ve yıllara göre dağılımı [n (%)].

	2015	2016	2017	2018	Toplam
Yoğun Bakım Üniteleri	112 (73)	111 (70)	99 (72)	142 (65)	464 (70)
Dahili Klinikler	38 (25)	35 (22)	32 (23)	67 (31)	172 (26)
Cerrahi Klinikler	3 (2)	12 (8)	7 (5)	8 (4)	30 (4)
Toplam	153 (100)	158 (100)	138 (100)	217 (100)	666 (100)

Tablo 2. Yıllara göre hastalarda kan kültüründen izole edilen bakteri türlerinin sayıları ve oranları [n (%)].

	2015	2016	2017	2018	Toplam
<i>E.coli</i>	34 (22)	30 (19)	28 (20)	50 (23)	142 (21.3)
<i>K.pneumoniae</i>	15 (10)	16 (10)	25 (18)	26 (12)	82 (12.3)
<i>P.aeruginosa</i>	11 (7)	15 (10)	12 (9)	10 (5)	48 (7.2)
<i>A.baumannii</i>	11 (7)	30 (19)	21 (15)	41 (19)	103 (15.4)
<i>S.aureus</i>	26 (17)	20 (13)	21 (15)	40 (18)	107 (16)
<i>E.faecalis</i>	35 (23)	29 (18)	18 (13)	28 (13)	110 (16.5)
<i>E.faecium</i>	21 (14)	18 (11)	13 (10)	22 (10)	74 (11.1)
Toplam	153 (100)	158 (100)	138 (100)	217 (100)	666 (100)

Tablo 3. *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direnç durumunun yıllara göre dağılımı [n (%)].

	<i>E.coli</i>				<i>K.pneumoniae</i>			
	2015 (34)	2016 (30)	2017 (28)	2018 (50)	2015 (15)	2016 (16)	2017 (25)	2018 (26)
Piperasilin-tazobaktam	6 (18)	12 (40)	6 (21)	11 (22)	8 (53)	7 (44)	13 (52)	16 (61)
Siprofloksasin	15 (44)	18 (60)	14 (50)	12 (24)	4 (27)	7 (44)	14 (56)	12 (46)
Gentamisin	12 (35)	11 (37)	4 (14)	5 (10)	6 (40)	7 (44)	10 (40)	11 (42)
Amikasin	4 (12)	10 (33)	4 (14)	5 (10)	3 (20)	2 (13)	6 (24)	8 (31)
Sefepim	12 (35)	23 (77)	13 (46)	19 (38)	9 (60)	12 (75)	20 (80)	19 (73)
Seftriakson	12 (35)	23 (77)	13 (46)	22 (44)	9 (60)	13 (81)	21 (84)	19 (73)
Seftazidim	12 (35)	24 (80)	11 (39)	20 (40)	7 (47)	12 (75)	19 (76)	20 (77)
İmipenem	2 (6)	-	1 (4)	1 (2)	1 (7)	2 (13)	6 (24)	9 (35)
Meropenem	2 (6)	-	1 (4)	1 (2)	1 (7)	2 (13)	6 (24)	9 (35)
Ertapenem	2 (6)	-	3 (11)	3 (6)	2 (13)	2 (13)	9 (36)	10 (38)

Tablo 4. *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı [n (%)].

	<i>P.aeruginosa</i>				<i>A.baumannii</i>			
	2015 (11)	2016 (15)	2017 (12)	2018 (10)	2015 (11)	2016 (30)	2017 (21)	2018 (41)
Ampisilin-sulbaktam	-	-	-	-	10 (91)	30 (100)	21 (100)	39 (95)
Trimetoprim-sülfametoksazol	-	-	-	-	8 (73)	24 (80)	21 (100)	38 (93)
Piperasilin-tazobaktam	3 (27)	3 (20)	3 (25)	1 (10)	10 (91)	30 (100)	21 (100)	39 (95)
Siprofloksasin	4 (36)	3 (20)	1 (8)	1 (10)	11 (100)	29 (97)	21 (100)	37 (90)
Gentamisin	2 (18)	3 (20)	1 (8)	1 (10)	11 (100)	28 (93)	20 (95)	38 (93)
Amikasin	1 (9)	2 (13)	1 (8)	0 (0)	11 (100)	28 (93)	20 (95)	34 (83)
Sefepim	2 (18)	3 (20)	3 (25)	1 (10)				
Seftazidim	2 (18)	4 (27)	3 (25)	1 (10)	11 (100)	30 (100)	21 (100)	40 (98)
İmipenem	3 (27)	2 (13)	1 (8)	1 (10)	10 (91)	29 (97)	21 (100)	36 (88)
Meropenem	3 (27)	1 (7)	0 (0)	1 (10)	10 (91)	29 (97)	21 (100)	36 (88)

Tablo 5. *S.aureus* ve *E.faecium/faecalis* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı [n (%)].

	<i>S.aureus</i>				<i>E.faecium/faecalis</i>			
	2015 (26)	2016 (20)	2017 (21)	2018 (40)	2015 (21/35)	2016 (18/29)	2017 (13/18)	2018 (22/28)
Ampisilin	-	-	-	-	18 (86)/2 (6)	17 (94)/2 (7)	12 (92)/2 (11)	19 (86)/1 (4)
Eritromisin	8 (31)	4 (20)	8 (38)	12 (30)	-	-	-	-
Klindamisin	3 (12)	3 (15)	2 (10)	3 (8)	-	-	-	-
Trimetoprim-sülfametoksazol	4 (15)	1 (5)	3 (14)	5 (13)	-	-	-	-
Gentamisin	11 (42)	2 (10)	1 (5)	8 (20)	-	-	-	-
Sefoksitin	10 (38)	3 (15)	6 (29)	18 (45)	-	-	-	-
Siprofloksasin	4 (15)	4 (20)	3 (14)	8 (20)	11 (52)/12 (33)	17 (94)/15 (52)	11 (85)/13 (72)	19 (86)/22 (79)
Vankomisin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)/0 (0)	4 (22)/0 (0)	1 (8)/0 (0)	2 (9)/3 (11)
Teikoplanin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)/0 (0)	4 (22)/0 (0)	1 (8)/0 (0)	2 (9)/1 (4)
Yüksek düzey gentamisin	-	-	-	-	4 (19)/19 (53)	4 (22)/16 (55)	7 (54)/11 (61)	16 (73)/13 (46)
D test*	2 (8)	1 (5)	5 (24)	7 (18)	-	-	-	-

*: İndüklenebilir klindamisin direnci

ise yüksek düzey gentamisin direnci 2015'den 2018'e kadar artış göstermiş olup yıllar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$) (Tablo 5). Diğer suşlarda ve antibiyotik dirençlerinde yıllara göre dağılımında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda dört yıllık süre içinde kan kültüründe en sık izole edilen bakteriler ve antibiyotik direnç durumları değerlendirilmiştir. Bu bakterilerin izole edildiği hastalar incelendiğinde büyük çoğunluğunun (% 70) yoğun bakım ünitesinde yatmakta olduğu gözlemlenmiştir. Yoğun bakım ünitesini dahili servisler takip etmekte olup cerrahi servislerde çok düşük oranda üreme olmuştur. Bu durum cerrahi servislerde hastaların daha hızlı taburcu edilmesiyle ve durumu stabil olmayan hastaların tedavisine yoğun bakım ünitelerinde

devam edilmesiyle açıklanabilir. Kılınc ve ark.⁽¹¹⁾ da yaptıkları çalışmada kan kültüründe üreyen Gram negatif bakterilerin önemli bir kısmının (*E.coli* izolatlarının % 38'i, *K.pneumoniae* izolatlarının % 62 si *P.aeruginosa* izolatlarının % 63'ü, *Acinetobacter* spp. izolatlarının % 86'sı) yoğun bakım hastalarından izole edildiğini bildirmişlerdir. Yakın zamanlı yayınlanan başka bir çalışmada ise etken mikroorganizmalar en çok dahili servislerde yatan hastalarda (% 47.5) üremiş, bu durum yoğun bakım ünitelerindeki hızlı hasta sirkülasyonuna ve hastaların tedavilerinin servislerde devam ettirilmesine bağlanmıştır⁽⁴⁾.

Çalışmamızda kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen bakteri *E.coli* (% 21.3) olup bunu *E.faecalis* (% 16.5) ve *S.aureus* (% 16) takip etmektedir. Benzer şekilde, Khan ve ark.⁽¹⁰⁾ da % 21.5 oranıyla en sık *E.coli* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yürütülmekte olan

“Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi’nin (UAMDSS) dahil olduğu Dünya Sağlık Örgütü Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağının (CAESAR) 2018 raporuna göre 2017 yılında Türkiye’deki kan ve beyin omurilik sıvısı izolatlarında da en sık izole edilen bakteri % 24 oranıyla *E.coli*’dir⁽²⁾. Bunun yanı sıra etken bakteri dağılımları coğrafi bölgelere ve hastanelere göre değişmektedir. Coşkun’un⁽⁴⁾ 2016-2017 yılları arasında Tokat’ta yaptığı çalışmada % 17.2 oranıyla *E.coli*, % 16.7 oranıyla *A. baumannii* en çok üreyen mikroorganizmalar olarak göze çarparken, Sevim ve ark.⁽¹⁶⁾ İzmir de yaptığı çalışmalarında *S.aureus* oranını % 24 olarak tespit etmiştir. Şahin ve ark.⁽¹⁹⁾ ise Düzce’de yaptıkları çalışmada en çok üreyen mikroorganizmaların koagülaz negatif stafilkokoklar (% 42) ve *S.aureus* (% 21) olduğunu bildirmişlerdir. Kan kültüründe üreyen etken mikroorganizmaların tespitinin yanı sıra antibiyotik duyarlılık sonuçlarının da klinisyenlere en kısa zamanda bildirilmesi gerekmektedir. Çünkü antibiyotik direnci dünya çapında büyük bir halk sağlığı sorunudur⁽⁸⁾.

Çalışmamızda kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalarda hem dar spektrumlu, hem de son basamak antibiyotiklere karşı direnç gözlenmiş olup direnç oranları yıldan yıla değişim göstermiştir. Gram pozitif bakterilerden *S.aureus* izolatlarında % 35 oranında metisilin direnci tespit edilmiş ve 2015 ve 2018 yılları arasında bu oranlar sırasıyla % 38, % 15, % 29, % 45 olarak bulunmuştur. Yıllara göre metisilin direncinde anlamlı farklılık saptanmasa da 2018 yılında metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) oranının oldukça yükseldiği göze çarpmaktadır. CAESAR surveyans raporuna göre 2017 yılında Türkiye’deki kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) izolatlarında MRSA oranı bizim çalışmamıza yakın oranlarda % 36 olarak bulunmuştur⁽²⁾. Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda Nazik ve ark.⁽¹³⁾ 2014-2016 yılları arasında kan kültüründe izole edilen *S.aureus* suşlarında MRSA oranını sırasıyla % 33, % 45 ve % 57 olarak bulmuşlar ve oranların dramatik bir şekilde arttığını belirtmişlerdir. Şafak ve ark.⁽¹⁸⁾ kan kültürlerinde 2010-2015 yılları arasında MRSA oranını ortalama % 62.6 bulurken, Küçükateş ve ark.⁽¹²⁾

yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları çalışmalarında MRSA’yı % 60 gibi yüksek oranlarda bulmuştur. Avrupa’daki MRSA oranlarına baktığımızda ise European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) raporlarına göre 2014 yılında bu oran % 19.6 iken, 2017 yılında % 16.9’a gerilemiştir⁽²⁵⁾. Bu oran ülkemize göre oldukça düşüktür.

Çalışmamızda en sık izole edilen gram pozitif bakteriler olan Enterokok izolatlarını irdelediğimizde ise *E.faecium* için glikopeptid direnci 2015, 2017 ve 2018 yıllarında % 5-10 arasındayken, 2016 yılında % 22 ile en yüksek oranda görülmüştür. UAMDSS 2016 raporunda Türkiye genelinde *E.faecium* için vankomisin direncinin % 16 olduğu belirtilmiştir⁽²³⁾. Çalışmamızda *E.faecalis* izolatlarında ise 2015-2017 yılları arasında glikopeptid direncine rastlanmazken, 2018 yılında üç suşta vankomisin direnci, bir suşta ise teikoplanin direncinin gözlemlendiği dikkat çekmektedir. Yüksek düzey gentamisin direnci *E.faecalis* suşlarında % 45-61 oranlarında olup, *E.faecium* izolatlarında yıldan yıla % 19’lardan % 73’lere doğru dramatik bir artış sergilemiş ve yıllar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). UAMDSS verilerine göre Türkiye’deki *E.faecium* izolatlarındaki yüksek düzey gentamisin direnci 2014-2016 yılları arasında sırasıyla % 43, % 69, % 61.7; *E.faecalis* suşlarında ise % 22, % 54, % 57.2 oranındadır. CAESAR 2018 raporuna göre ise 2017 yılında Türkiye’deki kan ve BOS örneklerinden izole edilen *E.faecium* suşlarında yüksek düzey gentamisin direnci % 52 olup çalışmamıza oldukça yakın bir değerde bulunmuştur⁽²⁾.

Enterik Gram negatif bakterilerde ise antibiyotik direncine neden olan önemli mekanizmalardan GSBL ve karbapenemaz üretimi beta laktam antibiyotiklerin ana direnç mekanizmasıdır. Bu çalışmada GSBL üretimi *E.coli* için 2015-2018 yılları arasında sırasıyla % 32, % 77, % 57 ve % 46 iken, *K.pneumoniae* için 2015 yılında % 53 olup diğer yıllarda ise % 80-85 gibi yüksek düzeylere çıkmıştır. UAMDSS 2016 raporuna göre Türkiye’de *E.coli* izolatlarında GSBL üretimi % 47.8, *K.pneumoniae* için ise % 58’dir⁽²³⁾. Literatürde ise Coşkun⁽⁴⁾ GSBL üretimini *E.coli* ve *K.pneumoniae* için sırasıyla % 46.7-% 35.6 olarak bildirmiştir. Şirin ve ark.⁽²⁰⁾ da *E.coli* için % 35.4, *K.pneumoniae* için % 37.9

oranında GSBL üretimi olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda GSBL üretiminin bu çalışmalara göre oldukça yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Özellikle *E.coli* suşlarında 2016 yılında GSBL üretimi diğer yıllara göre yüksek oranda bulunmuş ve yıllara göre anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.004$). Ayrıca *E.coli*'de siprofloksasin, gentamisin ve amikasin direnç oranlarının da 2016 yılında en yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum GSBL üreten kökenlerde çoklu ilaca direnç oranının yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda karbapenem direnci *K.pneumoniae* izolatlarında 2015-2018 yılları arasında giderek yükselen oranlarıyla (sırasıyla % 13, % 13, % 36, % 38) dikkat çekmektedir. UAMDSS raporuna göre ise 2015 yılında *K.pneumoniae* için karbapenem direnci % 30 iken, 2016 yılında % 40.1 olup çalışmamıza göre yüksek oranda bulunmuş, 2017 yılında ise % 38 ile çalışmamıza benzer oranda bulunmuştur⁽²²⁻²⁴⁾. Literatüre baktığımızda yakın zamanlı bir çalışmada karbapenem direnci *E.coli* için % 2, *K.pneumoniae* için ise % 30 oranında bulunmuştur⁽⁴⁾. Şafak ve ark.⁽¹⁸⁾ ise *Klebsiella* spp.'de 2014 yılında % 15.2, 2015 yılında ise % 41.1 suşta karbapenem direnci olduğunu belirtmiştir. Karbapenem direnci nonfermenter bakterilerde de gözlenmektedir. Çalışmamızda *A.baumannii* izolatlarında karbapenem direnci oldukça yüksek olup % 88 ile % 100 arasında bulunmuştur. *A.baumannii* suşlarında çalışılan tüm antibiyotiklere literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi yüksek oranda direnç (% 73-% 100) gözlenmiştir. Kolistin için gradient test çalışılmış olmasına rağmen EUCAST artık sadece sıvı mikrodilüsyon yöntemini önerdiğinden kolistin direnci irdelenememiştir. Bu durum çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Diğer nonfermenter patojen olan *P.aeruginosa* izolatlarında ise karbapenem direnci % 0-27 arasında değişmektedir. Ülkemizdeki çalışmalarda *P.aeruginosa*'da karbapenem direncini Er ve ark.⁽⁶⁾ % 41.9, Coşkun⁽⁴⁾ % 24.3, Kılınç ve ark.⁽¹¹⁾ % 17.1, Gür ve ark.⁽⁹⁾ % 38.8 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda *P.aeruginosa* izolatlarının amikasin ve meropenem karşı oldukça duyarlı olduğu gözlenmiştir. Gür ve ark.⁽⁹⁾ da çalışmalarında *P.aeruginosa* izolatlarının çoğunluğu-

nun amikasinine duyarlı olmasının tedavide umut vaat ettiğini belirtmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran durum en sık izole edilen bakterilerin ve antibiyotik duyarlılık profillerinin yıllara göre çıkarılmış olması, böylece dört yıllık süreçte artan direnç oranlarının ve izolatların en duyarlı olduğu antibiyotiklerin belirlenmesidir. Enterokoklar ve stafilokoklarda glikopeptit ve metisilin direnci 2018 yılında artış gösterirken, *K.pneumoniae* de karbapenem direnci 2016-2018 yılında oldukça yüksek oranlarda (% 80-85) bulunmuştur. Bu çalışma sayesinde hastanemizde kullanılacak ampirik antibiyotik tedavi protokollerine katkıda bulunulmuştur. Ancak giderek artan antibiyotik direnci nedeniyle mutlaka infeksiyon kontrol önlemleri geliştirilmeli ve etkin antibiyotik kontrol politikaları uygulanmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Balıkçı A, Belas Z, Topkaya A. Kan kültürü pozitifliği: etken ya da kontaminasyon mu? Mikrobiyol Bul. 2013;47(1):135-40. <https://doi.org/10.5578/mb.4181>
2. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance CAESAR Annual Report (2018). <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/uamdss>.
3. CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; M100. 27th edition, (2017).
4. Coşkun UŞŞ. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2018;32(2):45-52.
5. Diamantis S, Rioux C, Bonnal C, et al. Suitability of initial antibiotic therapy for the treatment of bloodstream infections and the potential role of antibiotic management teams in improving it. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31(7):1667-71. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1491-8>. PMID: 22134774
6. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan

- kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015;45(1):48-54.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.048>
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, (2018). <http://www.eucast.org>
 8. Gandra S, Mojica N, Klein EY, et al. Trends in antibiotic resistance among major bacterial pathogens isolated from blood cultures tested at a large private laboratory network in India, 2008-2014. *Int J Infect Dis.* 2016; 50(1):75-82.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.002>
PMid: 27522002
 9. Gür H, Hazirolan G. Kan kültürlerinden izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *ANKEM Derg.* 2019;33(2):49-57.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2019.1915>
 10. Khan FY, Elshafie SS, Almaslamani M, Abu-Khattab M, El Hiday AH, Errayes M, Almaslamani E. Epidemiology of bacteraemia in Hamad general hospital, Qatar: a one year hospital-based study. *Travel Med Infect Dis.* 2010; 8(6):377-87.
<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2010.10.004>
PMid: 21074495
 11. Kılınç Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int J Basic Clin Med.* 2015;3(3):125-30.
 12. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki.* 2016;54(2):97-102.
<https://doi.org/10.4274/haseki.2872>
 13. 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>
 14. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteremia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):313-22.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.003>
PMid: 25753137
 15. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(11):4851-63.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>
PMid: 20733044
 16. Sevim S, Öztürk Ş, Coşkun A, Özgenç O, Avcı M. Bactec kan kültür sistemi ile izole edilen mikroorganizmaların değerlendirilmesi. *İnfek Derg.* 2007;21(3):135-40.
 17. Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med.* 2011;39(1):46-51.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa41a7>
 18. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Derg.* 2016;29(2):60-4.
 19. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, et al. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Düzce Tıp Derg.* 2013;15(2):11-4.
 20. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(3):269-78.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899>
 21. Tabak YP, Vankeepuram L, Ye G, Jeffers K, Gupta V, Murray PR (2018) Blood Culture Turnaround Time in US Acute Care Hospitals and Implications for Laboratory Process Optimization. *J Clin Microbiol.* 2018;56(12):e00500-18.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00500-18>
PMid: 30135230
 22. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2014-2015. Ankara. (2015)
 23. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2016. Ankara. (2016).
 24. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu 2017. Ankara. (2017).
 25. The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (2017). <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.

Klinik Örneklerden İzole Edilen *Corynebacterium striatum* Suşlarının İn-Vitro Antibiyotik Direnç Profili

Nergis Aşgın

In-vitro Antibiotic Resistance Profile of *Corynebacterium striatum* Strains Isolated From Clinical Samples

Öz

Corynebacterium striatum insan deri ve mukozasının normal flora elemanı olan bir bakteridir. Ancak son yıllarda invaziv infeksiyon ve salgın etkeni olarak bildirilmektedir. Yani sıra, bakterinin çoklu ilaç dirençli olması da önemli bir sorundur. Bu çalışmada, *C. striatum* suşlarının antimikrobiyal direnç profilini belirleyerek hastanemizdeki ampirik tedavi protokollerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır. Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan hastalardan izole edilen toplam 235 *C. striatum* suşunun antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. İzolatların identifikasyonu BD Phoenix-100 (Becton Dickinson, MD, ABD) tam otomatize sistemle, antibiyotik duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing standartlarına göre değerlendirilmiştir. Suşların izole edildiği toplam 235 hastanın 114'ü kadın, 121'i erkektir. Yaş ortalaması 72 olup hastaların 165'i (% 70) geriatrik yaş grubundadır (65 yaş ve üzeri). *C. striatum* suşlarının % 71'i yoğun bakım ünitelerinden elde edilmiştir. Bölümlere göre ise suşlar en sık cerrahi yoğun bakım (% 27), dahili yoğun bakım (% 26) ve palyatif bakım ünitesinden (% 14) izole edilmiştir. Suşların % 41'i solunum yolu örnekleri, % 32'si kan ve % 27'si yara örneklerinden elde edilmiştir. İzolatların tümü vankomisin ve linezolid duyarlı bulunmuştur. Ancak gentamisine % 37, eritromisine % 55 oranında direnç saptanmıştır. Klindamisin, tetrasiklin siprofloksasin ve sefotaksim direnç oranları oldukça yüksek olup, sırasıyla % 87, % 93, % 94 ve % 96 idi. Çalışma sonuçlarımıza göre *C. striatum* enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu nedenle ampirik antibiyotik tedavisinde vankomisin veya linezolid tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: *Corynebacterium striatum*, çoklu ilaç direnci, kolonizasyon, kontaminasyon

ABSTRACT

Corynebacterium striatum is a normal inhabitant of human skin and mucous membranes. However, it has recently been reported as the cause of invasive infections and outbreaks. In addition, multidrug resistance of the bacterium is a significant concern. In this study, we aimed to determine the antimicrobial resistance of *C. striatum* strains to contribute to empirical antibiotic usage protocols. A total of 235 *C. striatum* strains isolated from inpatients between January 2017-December 2018 were investigated retrospectively. The strains were identified using the Phoenix 100 (Becton Dickinson, MD, USA) fully automated system and antibiotic susceptibilities of isolates was determined by using Kirby-Bauer disc diffusion method. Antimicrobial susceptibilities of strains were interpreted according to The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing standards. Of the 235 patients in whom strains were isolated, 114 were female and 121 were male. The mean age was 72 years and 70 % (n=165) of the patients were in the geriatric age group (65 years, and older). *C. striatum* strains were isolated from intensive care units at a rate of 71 %. The strains were mostly isolated from the surgical intensive care unit (27 %) internal intensive care unit (26 %) and palliative care unit (14 %). *C. striatum* strains obtained from the respiratory tract samples (41 %), blood (32 %), and wound samples (27 %). All strains were susceptible to vancomycin and linezolid. However, the resistance rate to gentamicin was 37 % and for erythromycin, it was 55 %. The resistance rates to clindamycin, tetracycline, ciprofloxacin, and cefotaxime were extremely high at 87 %, 93 %, 94 %, and 96 %, respectively. According to our study results, treatment options for *C. striatum* infections are limited. Therefore vancomycin or linezolid can be preferred in empirical antibiotic treatment.

Keywords: Colonisation, contamination, *Corynebacterium striatum*, multidrug resistance

Alındığı tarih: 17.09.2019
Kabul tarihi: 11.11.2019
Yayın tarihi: 30.12.2019

Nergis Aşgın
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Karabük - Türkiye
✉ nergisasgin@karabuk.edu.tr
ORCID: 0000-0001-9739-5675



GİRİŞ

Corynebacterium türleri, insan normal deri ve mukozasında bulunabilen Gram-pozitif aerob, sporsuz, pleomorfik bakterilerdir. Yakın zamana kadar *Corynebacterium diphtheriae* dışındaki türler patojen kabul edilmeyip, klinik örneklerde üreme olduğunda kontaminant bakteri olarak tanımlanmakta idi^(3,11). Ancak bu türler içinde özellikle *Corynebacterium striatum*, son iki dekatta hastanede uzun süredir yatan, kronik hastalığı olan ve invaziv girişimlere maruz kalan kişilerde nozokomiyal infeksiyon ve salgın etkeni olarak bildirilmiştir^(3,4,17-19). Bununla birlikte immünkompetan kişilerde de endokardit, septik artrit etkeni olarak raporlanmıştır^(5,9).

Öte yandan *C.striatum* infeksiyonlarında, çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavi seçenekleri de oldukça kısıtlıdır. Önceleri *C.striatum* izolatları çoğu antibiyotiğe duyarlı iken, günümüzde beta laktam antibiyotikler, aminoglikozidler ve kinolonlar dahil pek çok ilaca karşı yüksek oranda direnç bildirilmektedir^(1,3,6,12,13). Literatürde linezolid ve daptomisin gibi son basamak ilaçlara dirençli olgular da bildirilmiştir^(6,7). Ülkemizde *C.striatum* suşlarının antibiyotik direnç profili ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada, son zamanlarda hem infeksiyon etkeni olarak sıklıkla izole edilen, hem de çoklu ilaç direnci nedeniyle antimikrobiyal tedavide sorun olabilecek potansiyele sahip olan *Corynebacterium striatum* suşlarının in-vitro antibiyotik direnç profilini tespit ederek, ampirik tedavi protokollerine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2017-Aralık 2018 yılları arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatarak tedavi gören hastaların rutin kültürlerinden izole edilen 235 *C.striatum* suşunun antibiyogram sonuçları dahil edilmiştir. Veriler laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiş, sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. Tekrarlayan hasta sonuçları ve diğer *Corynebacterium* türlerine ait veriler çalışma dışı bırakılmıştır.

Bu çalışma için Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.589 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Yatan hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örnekler, örneğin türüne göre % 5 koyun kanlı Columbia agar [Becton Dickinson(BD), MD, ABD] Eosin Methylene Blue (EMB) agar (BD) ve çikolata agara (BD) ekilmiştir. Kan kültür şişeleri ise BACTEC FX-40 (Becton Dickinson, MD, ABD) tam otomatize kan kültür sisteminde yedi gün süreyle inkübe edilmiş, pozitif alarm veren örnekler % 5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çikolata agara ekilmiştir. Plaklar etüvde 35°C'de % 5 CO₂'li ortamda 24-48 saat inkübe edilmiş, zayıf üreme durumunda inkübasyon 72 saate uzatılmıştır. Kanlı agarda üreyen sarımsı beyaz opak kolonilerden katalaz testi pozitif olanlara Gram boyama yapılmıştır. Mikroskopik incelemede Gram-pozitif, korineform görünümlü basiller BD Phoenix-100 (BD, MD, USA) tam otomatize sistemle tanımlanmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılıkları ise Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Bunun için siprofloksasin (5 µg), gentamisin (10 µg), eritromisin (15 µg), klindamisin (2 µg), sefotaksim (5 µg), tetrasiklin (30 µg), vankomisin (5 µg) ve linezolid (10 µg) diskleri kullanılmıştır. Sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre değerlendirilmiştir^(20,21). Ancak EUCAST kılavuzunda *corynebacteriumlar* için eritromisin sınır değeri olmadığından, *Streptococcus pneumoniae* için belirtilen değerler kullanılmıştır. Buna göre inhibisyon zon çapı ≥22 mm ise duyarlı, <19 mm ise dirençli kabul edilmiştir. Benzer şekilde sefotaksim için de viridans streptokoklar için önerilen sınır değerlere göre değerlendirme yapılmıştır. İnhibisyon zon çapı ≥23 mm ise duyarlı, <23 mm ise dirençli kabul edilmiştir. Kalite kontrol suşu olarak *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 kullanılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizinde MINITAB 17 (Minitab, Inc. PA, USA) programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını tespit etmek için Anderson Darling testi uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

Hastaların yaş ortalamasını normal dağılım göstermediği için median (min, max) değer olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki kare testi uygulanmış, % 95 güven aralığında, p değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında *C. striatum* izole edilen ve bu çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiştir. Toplam 235 hastanın 114'ü kadın, 121'i erkek hastadır. Yaş ortalaması 72 (20-96) olup hastaların 165'i (% 70) geriatric yaş grubunda (65 yaş ve üzeri) saptanmıştır. Hastalar, yaşlarına göre 20-40, 41-60, 61-80 ile 81 ve üzeri olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Toplam 235 hastanın 11' i (% 5) 20-40 yaş, 41'i (% 17) 41-60 yaş, 110' u (% 47) 61-80 yaş grubunda ve 73'ü de (% 31) 81 yaş üzeri hastalardır. Buna göre izolatlardan en çok 61-80 yaş grubundan izole edilmiş ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.037). *Corynebacterium striatum* suşlarının izole edildiği hastaların kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Suşların 166'sı (% 71) yoğun bakım ünitelerinden, 69'u (% 29) ise servislerden elde edilmiştir. Suşlar en sık cerrahi yoğun bakım, dahili yoğun bakım ve palyatif bakım ünitesinden izole edilmiş olup; bu oranlar sırasıyla % 27, % 26 ve % 14 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. *C. striatum* izole edilen hastaların kliniklere göre dağılımı.

Servis	n	%
Cerrahi yoğun bakım ünitesi	64	27
Dahiliye yoğun bakım ünitesi	60	26
Palyatif bakım ünitesi	33	14
Anestezi yoğun bakım ünitesi	31	13
Genel cerrahi servisi	14	6
Koroner yoğun bakım	11	5
Dahiliye servisi	5	2
Kadın doğum servisi	5	2
Göğüs hastalıkları servisi	5	2
Ortopedi servisi	4	2
İnfeksiyon hastalıkları servisi	3	1
Toplam	235	100

Tablo 2. *C. striatum* suşlarının izole edildiği örneklerle göre dağılımı.

Örnek	n	%
Endotrakeal aspirat	82	35
Kan	74	31
Yara	64	27
Balgam	9	4
Bronkoalveoler lavaj sıvısı	6	3
Toplam	235	100

C. striatum suşlarının, izole edildikleri örneklerle göre dağılımı ise Tablo 2'de gösterilmiştir.

Toplam 235 suşun 97'si (% 41) solunum yolu örneklerinden [Endotrakeal aspirat (ETA), balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı], 74'ü (% 32) kan ve 64'ü (% 27) yara örneklerinden izole edilmiştir. Kan ve ETA örnekleri büyük oranda yoğun bakım ünitelerinden, yara örnekleri ise palyatif bakım ünitesinden elde edilmiştir. *Corynebacterium striatum* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu incelendiğinde, gentamisine % 37, eritromisine % 55 oranında direnç saptanmıştır. Klindamisin, tetrasiklin siprofloksasin ve sefotaksim direnç oranları oldukça yüksek olup sırasıyla % 87, % 93, % 94 ve % 96 bulunmuştur. Bununla birlikte tüm suşlar vankomisin ve linezolid duyarlı bulunmuştur. Antibiyotik direnç oranları, servis ve yoğun bakım açısından karşılaştırıldığında, eritromisin direnci yoğun bakım ünitelerinde servislere oranlara belirgin olarak yüksek bulunmuştur (p=0,002). Diğer antibiyotik direnç oranlarında servis ve yoğun bakım ünitesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Son yıllarda giderek artan antibiyotik direnci global bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır. Antibiyotiklerin uzun süre, yüksek dozda ve endikasyon dışı kullanılmasının yanı sıra, tedavi gören hasta popülasyonundaki değişiklikler de (immün süpresyon, kronik hastalık, ileri yaş grubu) bu süreci hızlandırmıştır. Bununla birlikte normal florada bulunan mikroorganizmalar, uzun süre antibiyotiğe maruz kaldıklarında seçim olmakta ve çoklu ilaç

dirençli patojenler olarak karşımıza çıkmaktadırlar⁽¹⁵⁾. Nitekim *Corynebacterium* türleri de bu grupta yer almaktadır. Özellikle *C. striatum* son yıllarda hem çoklu ilaç direnci ile dikkat çekmekte, hem de yaşlı, immünsüpresif veya uzun süredir hastanede yatan hastalarda invaziv infeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir^(3,4,17). Nitekim bizim çalışmamızda da suşların izole edildiği hastaların yaş ortalaması 72 olup, % 70 i 65 yaş ve üzerindedir. Bununla birlikte immünkompetan hastalarda da menenjit, endokardit, gibi invaziv infeksiyon etkeni olarak bildirilmiştir^(9,23). Yanısıra dünyanın farklı bölgelerinden nozokomiyal salgın olguları da raporlanmıştır^(4,18,22).

Yapılan çalışmalarda *C.striatum* suşlarının en sık yoğun bakım ünitelerinden izole edildiği bildirilmiştir^(4,10,13). Bu çalışmada da, suşların % 71'i yoğun bakım ünitelerinden elde edilmiştir. Bölümlere göre en sık cerrahi yoğun bakım ünitesinden (% 27) izole edilmiş olup, bunu dahiliye yoğun bakım (% 26) ve palyatif bakım ünitesi (% 14) izlemiştir. Palyatif bakım ünitesinin *C.striatum* izolasyonunda üçüncü, servisler arasında ise birinci sırada yer alması dikkat çekicidir. Suşların çoğu hastaların dekübit ülserlerinden elde edilmiştir. Bu durum, bu ünite de kemoterapi veya radyoterapi alan, yaşlı ve immobilize hastaların çoğunlukta olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda suşlar en sık solunum yolu örneklerinden izole edilmiştir. Benzer şekilde literatürde *C.striatum* suşlarının sıklıkla solunum yolu örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir^(4,6,11,12,18). Bu durum, *C.striatum*'un mukozal yüzeylerde bulunabilen bir bakteri iken, genel durumu kötü, invaziv girişime maruz kalan veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda kolonize olması ve daha sonra invaziv infeksiyona dönüşmesi ile açıklanabilir.

C.striatum suşları önceleri penisilinler dahil pek çok ilaca duyarlı iken, günümüzde çoklu ilaç direnci ile dikkat çekmektedir^(3,11). Çalışmamızda suşların % 94'ü siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Benzer şekilde Mumcuoğlu ve ark.⁽¹³⁾ % 83, Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ ise % 98 direnç bildirmiştir. Dünyada ise Tunus'tan % 37 ve Kanada'dan % 95 oranında direnç bildirilmiştir^(1,14). Bu durum kinolon kullanım oranlarının bölgeler

arasında değişiklik göstermesi ile açıklanabilir. *Corynebacterium*larda kinolon direncinin *gyrase* geninde meydana gelen nokta mutasyonlara bağlı olduğu saptanmıştır^(1,15). Florokinolonlara maruziyet sonrası *corynebacterium*lar gibi deri ve müköz membranlarda kolonize olan bakterilerde, spontan mutasyonların ortaya çıktığı ve oluşan seleksiyon sonucu kinolon dirençli izolatlar meydana geldiği bildirilmiştir⁽¹⁾.

Aminoglikozidler, pek çok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriyel infeksiyonların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Çalışmamızda *C.striatum* suşlarında % 37 oranında gentamisin direnci saptanmıştır. Türkiye'den Mumcuoğlu ve ark.⁽¹³⁾ % 18, Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ ise % 75 oranında direnç bildirmişlerdir. Yurt dışı çalışmalarda ise % 6-7 gibi oldukça düşük oranlar rapor edilmiştir^(1,14). Literatürde *Corynebacterium* türlerinde görülen aminoglikozid direncinin, antibiyotik molekülünün enzimatik inaktivasyonu sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu çalışmada en yüksek direnç % 94 ile sefotaksime karşı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda sefotaksim direncinin AmpC geninin kodladığı sınıf C beta laktamaz enzimi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır⁽¹⁵⁾. Türkiye'den bizim çalışmamız dışında başka veri olmamakla birlikte, yurt dışı çalışmalarda % 60-100 arası sefotaksim direnci bildirilmiştir^(1,12,19). *C.striatum* suşlarında gözlenen eritromisin ve klindamisin direncinde, en sık MLSb direnci olarak bilinen mekanizma rol oynamaktadır. Literatürde *erm(X)* genlerinin kodladığı metilaz enziminin antibiyotiğin bağlanma bölgesinde yaptığı değişiklikler sonucu direncin geliştiği bildirilmiştir^(15,16). Bu çalışmada *C.striatum* suşlarında eritromisin direnci % 55 olarak saptanmıştır. Mumcuoğlu ve ark.⁽¹³⁾ % 41, yurt dışı çalışmalarda ise % 48-100 arasında direnç bildirilmiştir^(1,16,19). Klindamisin direnci ise oldukça yüksek idi (% 87). Benzer şekilde Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ % 96 gibi oldukça yüksek bir oran bildirmişlerdir. Yurt dışı çalışmalarda ise bu oran % 71-100 arasındadır^(1,8,16).

Bu çalışmada *C.striatum* suşlarında % 93 oranında tetrasiklin direnci saptanmıştır. Literatürde tetrasiklin direncinin tet A ve tet B genleri tarafından

kodlandığı ve aktif dışa atım pompası ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir^(4,15). Hem Mumcuoğlu ve ark.⁽¹³⁾ hem de Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ % 70 tetrasiklin direnci bildirirken, yurt dışı çalışmalarda % 20-71 arasında oldukça değişken oranlar rapor edilmiştir^(2,8,12). Çalışmaya dahil edilen tüm suşlar vankomisin ve linezolid duyarlı tespit edilmiştir. Çaycı ve ark.⁽⁶⁾ vankomisin direnci bildirmezken, bir *C.striatum* suşunda linezolid direnci tespit etmişlerdir. Yurt içi ve yurt dışı çalışmalarda ise vankomisin ve linezolid direnci bildirilmemiştir^(1,2,12-14).

Sonuç olarak, *C.striatum*, özellikle yoğun bakım ünitelerinde uzun süredir yatan, immün direnci kırılmış hastalarda önemli bir nozokomiyal patojen olarak dikkat çekmektedir. Ancak, *C.striatum* normal florada bulunabilen bir bakteri olduğu için, özellikle floral bölgelelerden izole edildiğinde kolayca kontaminasyon olarak raporlanmamalı, klinisyenlerle işbirliği yapılarak karar verilmelidir. Öte yandan *C.striatum*'un çoklu ilaç dirençli olması da, antibiyotik seçimi açısından önemli bir sorundur. Çalışma sonuçlarımıza göre hastanemizde *C.striatum* infeksiyonlarının ampirik tedavisinde vankomisin veya linezolid tercih edilebilir. Ancak suşların antibiyotik direnç profili zaman içinde değişebileceğinden, direnç oranları aktif süreyans ile takip edilmeli ve ampirik tedavi protokolleri buna göre düzenlenmelidir.

Etik Kurul Onayı: Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 77192459-050.99-E.589 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.589 from Karabük University NonInterventional Clinical Research Ethics Committee.

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

KAYNAKLAR

1. Alibi S, Ferjani A, Boukadida J, Cano ME, Fernández-Martínez M, Martínez-Martínez L et al. Occurrence of *Corynebacterium striatum* as an emerging antibiotic-resistant nosocomial pathogen in a Tunisian hospital. *Sci Rep*. 2017;(7):1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10081-y>
2. Barberis CM, Sandoval E, Rodriguez CH et al. Comparison between disk diffusion and agar dilution methods to determine in vitro susceptibility of *Corynebacterium* spp. clinical isolates and update of their susceptibility. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;14(9):246-52. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.05.009>
3. Bernard K. The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(10):3152-8. <https://doi.org/10.1128/JCM.00796-12>
4. Campanile F, Carretto E, Barbarini D, Grigis A, Falcone M, Goglio A. et al. Clonal multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* strains, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(1):75-8. <https://doi.org/10.3201/eid1501.080804>
5. Collada JM, Nieto AR, de Bustamante Ussia, MD., Criado AB. Septic arthritis in a native knee due to *Corynebacterium striatum*. *Rheumatología Clínica*. 2018;14(5):301-2. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.013>
6. Çaycı Y, Korkmaz F, Birinci A. Hastanemizde 2014-2017 yıllarında üreyen *Corynebacterium* izolatlarının değerlendirilmesi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg*. 2017;3(2):6-8. <https://doi.org/10.30934/kusbed.319802>
7. Hagiya H, Kimura K, Okuna H et.al. Bacteremia due to high-level daptomycin-resistant *Corynebacterium striatum*: a case report with genetic investigation. *J Infect Chemother*. 2019;25(11):906-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.04.009>
8. Hahn WO, Werth BJ, Butler-Wu SM, Rakita RM. Multidrug-resistant *Corynebacterium striatum*-associated with increased use of parenteral antimicrobial drugs. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(11):1908-14. <https://doi.org/10.3201/eid2211.160141>
9. Hong HL, Koh HI, Lee AJ. Native Valve Endocarditis due to *Corynebacterium striatum* confirmed by 16S ribosomal RNA sequencing: a case report and literature review. *Infect Chemother*. 2016;48(3):239-45. <https://doi.org/10.3947/ic.2016.48.3.239>
10. Ishiwada N, Watanabe M, Murata S, Takeuchi N, Taniguchi T, Igari H. Clinical and bacteriological

- analyses of bacteremia due to *Corynebacterium striatum*. J Infect Chemother. 2016;22(12):790-3.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.08.009>
11. Lee PP, Ferguson DA, Sarubbi FA. *Corynebacterium striatum*: an underappreciated community and nosocomial pathogen. J Infect. 2005;50(4):338-43.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.05.005>
 12. McMullen AR, Anderson N, Wallace MA, Shupe A, Burnham CA. When good bugs go bad: epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Corynebacterium striatum*, an emerging multidrug-resistant, opportunistic pathogen. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(11):e01111-17.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01111-17>
 13. Mumcuoğlu İ, Hazirolan G, Kuşun Ş, Aksu N (2015). Bir eğitim ve araştırma hastanesinde artan sıklıkta izole edilen *Corynebacterium striatum* izolatlarının değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg. 2015;72(4):281-8.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2015.65668>
 14. Neemuchwala A, Soares D, Ravirajan V, Marchand-Austin A, Kus JV, Patel SN. In vitro antibiotic susceptibility pattern of non-diphtheriae *corynebacterium* isolates in Ontario, Canada, from 2011 to 2016. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(4):e01776-17.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01776-17>
 15. Olender A. Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Corynebacterium* spp. Causing Infections in People, "Pana M (eds). Antibiotic resistant bacteria. A continuous challenge in the new millennium 1. baskı" kitabında s.387-402, InTech Open, London (2012).
<https://doi.org/10.5772/29418>
 16. Ortiz-Pérez A, Martín-De-Hijas NZ, Esteban J, Fernández-Natal MI, García-Cía JI, Fernández-Roblas R (2010) High frequency of macrolide resistance mechanisms in clinical isolates of *Corynebacterium* species. Microb Drug Resist. 2010;16 (4):273-7.
<https://doi.org/10.1089/mdr.2010.0032>
 17. Otsuka Y, Ohkusu K, Kawamura Y, Baba S, Ezaki T, Kimura S. Emergence of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* as nosocomial pathogen in long-term hospitalized patients with underlying diseases. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;54(2):109-14.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2005.08.005>
 18. Renom F, Gomila M, Garau M, et al. Respiratory infection by *Corynebacterium striatum*: epidemiological and clinical determinants. New Microbes New Infect. 2014; 2(4):106-14.
<https://doi.org/10.1002/nmi2.48>
 19. Suh, JW, Ju Y, Lee CK, Sohn JW, Kim MJ, Yoon YK. Molecular epidemiology and clinical significance of *Corynebacterium striatum* isolated from clinical specimens. Infect Drug Resist. 2019;4(12):161-71.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S184518>
 20. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 7.0. Available at: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/ (erişim tarihi:04.07.2019)
 21. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0. Available at: http://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_version_of_documents/ (erişim tarihi 15.07.2019)
 22. Verroken A, Bauraing C, Deplano A, Bogaerts P, Huang D, Wauters G, Glupczynski Y Epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Corynebacterium striatum* at one Belgian university hospital. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(1):44-50.
<https://doi.org/10.1111/1469-0691.12197>
 23. Weis K, Labbe AC, Laverdiere M. *Corynebacterium striatum* meningitis (case report and review of an increasing important *Corynebacterium* species). Clin Infect Dis. 1996;23(6):1246-8.
<https://doi.org/10.1093/clinids/23.6.1246>

Erişkin Yoğun Bakım Ünitelerinde Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile Kolonizasyon/Enfeksiyon Gelişimi ve Karbapenemaz Tiplerinin Dağılımı*

Gülşen Altınkanat Gelmez ©

Ufuk Hasdemir ©

Güner Söyletir ©

Development of Colonization/Infection with Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* and Distribution of Carbapenemase Types in Adult Intensive Care Units

Öz

Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların sıklığı tüm dünyada giderek artmakta olup mortalite oranları oldukça yüksektir. Bu kökenler ile oluşan enfeksiyonların ve kolonize hastaların hızlı tespiti, enfeksiyon kontrol protokollerinin uygulanması açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kökenleri ile gelişen kolonizasyon/enfeksiyon oranları ve karbapenemaz tiplerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan Haziran-Aralık 2017 tarihleri arasında rektal sürüntü örneklerinden ve klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *K.pneumoniae* (KD-Kp) kökenleri dahil edilmiştir. Kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları VITEK2 otomatize sistemi ile çalışılmıştır. Karbapenemazların fenotipik tespitinde NG CARBA-5 immunokromatografi yöntemi üreticinin önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Karbapenemaz genlerinin (OXA-48, IMP, VIM, KPC, NDM) varlığı spesifik primerler kullanılarak PCR yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışma süresi içerisinde 344 hastaya ait tarama kültüründen 51 adet ve aynı döneme ait klinik örneklerden 30 adet KD-Kp üretilmiştir. Hastaların en az üçte birinde birden fazla gen pozitifliği gözlemlenmiştir. Enfeksiyon gelişen 17 hastanın geçmiş üç ay içerisinde bu mikroorganizma ile kolonize olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon saptanan 4 hastanın tarama kültürleri negatif iken 9 hastada tarama kültürü olmaksızın KD-Kp enfeksiyonu gelişmiştir. Buna göre yoğun bakım ünitelerimizde kolonizasyon/enfeksiyon oranı %33,3 saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerimizde OXA-48 ve NDM türü enzimler % 60'lar düzeyindedir. İlginç olan daha önceki yıllarda gözlemlenmediğimiz KPC tipi enzimin hem klinik hem de tarama kültürlerinden saptanmış olmasıdır. Yoğun bakım ünitelerimizde enfeksiyon/kolonizasyon oranı azımsanmayacak düzeyde olup kolonize hastaların yaklaşık üçte birinde enfeksiyon gelişebileceği belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Karbapenemaz, *Klebsiella pneumoniae*, kolonizasyon/enfeksiyon

ABSTRACT

The incidence of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae is increasing worldwide and, mortality rates are high. Rapid detection of infections and colonized patients with these strains is very important for the implementation of infection control protocols. In this study, we aimed to investigate the colonization/infection rates and carbapenemase types due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients hospitalized in adult intensive care units. Carbapenem-resistant *K.pneumoniae* (CRKP) strains isolated from the rectal swab and clinical samples between June-December 2017 from patients hospitalized in adult intensive care units were included in this study. Antibiotic susceptibility of the strains was studied by VITEK2 automated system. In the phenotypic determination of carbapenemases, NG CARBA-5 immunochromatographic method was studied according to the manufacturer's recommendations. The presence of carbapenemase genes (OXA-48, IMP, VIM, KPC, NDM) was investigated by PCR method using specific primers. During to study period, 51 CR-Kp from the screening culture of 344 patients and 30 CR-Kp from clinical samples were produced. More than one gene positivity was observed in at least one-third of the patients. Seventeen patients who developed infection were colonized with this microorganism in the past three months. Four patients with infection had negative screening cultures, while nine patients developed CRKP infection without screening culture. Accordingly, colonization/infection rate in our intensive care units was determined as 33.3%. In our intensive care units, OXA-48 and NDM enzymes are 60 %. Interestingly, the KPC type enzyme, which we did not observe in previous years, was detected from both clinical and screening cultures. The infection / colonization rate in our intensive care units is not negligible and, approximately one third of colonized patients may develop the infection.

Keywords: Carbapenemase, colonization/infection, *Klebsiella pneumoniae*

Alındığı tarih: 14.10.2019

Kabul tarihi: : 05.12.2019

Yayın tarihi: 30.12.2019

Gülşen Altınkanat

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Karabük - Türkiye

✉ gulsenaltinkanat@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-0274-628X

U. Hasdemir 0000-0002-1606-0804

G. Söyletir 0000-0001-5695-731X

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Karabük - Türkiye

* 13. Antimikrobiyal Kemoterapi
Günleri'nde sunulmuştur. Poster No:56
(6-8 Nisan 2018, İstanbul)



© 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

Gram negatif bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde son seçenek antibiyotikler arasında yer alan karbapenemlerin sıklıkla kullanımı beraberinde karbapenem direncinde önemli artışa neden olmuştur. *Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem direncinin en önemli sebebi karbapenemleri hidroliz eden bir karbapenemaz üretimidir. Sınıf A (KPC, GES, SME vb), sınıf B (IMP, VIM, NDM) ve sınıf D (OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-48) karbapenemazların prevalansları coğrafik olarak farklılık göstermekle beraber tüm dünyada yaygın olarak görülmektedirler⁽¹⁶⁾.

Karbapenem direncindeki hızlı artışın en önemli sebebi karbapenemazları kodlayan genetik elemanların plazmid aracılığıyla türler arasında hızlı yayılımıdır. KPC; Amerika, Güney Avrupa, İsrail, Çin'in bazı bölgelerinde, NDM; İngiltere ve Hindistan başta olmak üzere kuzey Avrupa ve Asya pasifik bölgelerinde endemiktir. Üçüncü en sıklıkla gözlemlenen OXA-48 karbapenemazlar başta Türkiye olmak üzere Kuzey Afrika ve Avrupa'da endemiktir. Daha az sıklıkla gözlemlenen VIM ve IMP tipi metallo-beta laktamazlar Yunanistan, Japonya ve Çin gibi ülkelere rapor edilmektedir^(16,10).

Dünya Sağlık Örgütü'nün halk sağlığını tehdit eden mikroorganizmalar sınıflandırmasında karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) üyeleri birinci sırada yer almaktadır. Başta *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere *Enterobacteriaceae* üyelerinde 2000'li yıllarda nadir gözlemlenen karbapenem direnci, son yıllarda hızlı bir artış göstermiştir. Gerek enfeksiyon riski gerekse mortalite oranları özellikle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda, immüno-kompromize hastalarda ve organ nakli alıcılarında oldukça yüksektir. Gastrointestinal taşıyıcılık, özellikle hastane ortamında çapraz bulaş kaynağının en önemli sebeplerinden biridir. Endemik olan bölgelerde hastanede yatan hastalarda kolonizasyon oranı % 3-7 arasında değişmekle beraber, yoğun bakım hastalarında bu oran oldukça yüksektir^(2,3,4,17,18,19). KDE ile kolonizasyon, enfeksiyon gelişiminde bilinen önemli risk faktörlerinden biridir.

Yapılan araştırmalarda yoğun bakım ünitelerinde yatan KDE ile kolonize olan hastalarda enfeksiyon gelişme riskinin % 29-73 arasında değiştiği, mortalite oranlarının ise % 26-44 oranında arttığı belirlenmiştir^(6,7,8,12). Bu kökenler ile oluşan enfeksiyonların ve kolonize hastaların tespiti, enfeksiyon kontrol protokollerinin uygulanması açısından oldukça önemlidir. Kullanılacak yöntem her ne olursa olsun temel hedef bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların daha iyi yönetilebilmesi ve yayılımlarını önlenmek için karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kökenlerin hızlı tespittir.

Çalışmamızda erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda karbapenem dirençli *K.pneumoniae* kökenleri ile gelişen kolonizasyon/enfeksiyon oranları ve karbapenemaz tiplerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kökenlerin Seçimi ve İdentifikasyonu: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi erişkin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan Haziran-Aralık 2017 tarihleri arasında karbapenemaz tarama amacıyla gönderilen rektal sürüntü örneklerinden ve aynı tarih aralığında klinik örneklerden (kan, derin trakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj, batin içi abse, doku) izole edilen karbapenem dirençli *K.pneumoniae* kökenleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresince 344 hastadan alınan rektal sürüntü örnekleri kromojenik bir besiyeri olan chromID CARBA'ya (bioMérieux, Fransa) ekilip bir gece 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası üreyen koloniler VITEK MS (bioMérieux, Fransa) otomatize sisteminde tanımlanmıştır. Laboratuvarımıza kültür işlemleri için gönderilen diğer klinik örneklerin ekimleri ise uygun besiyerlerine yapıldıktan sonra enfeksiyon etkeni olarak düşünülen mikroorganizmalar VITEK MS (bioMérieux, Fransa) otomatize sisteminde tanımlanmıştır.

Antibiyotik Duyarlılıkları: Rektal sürüntü ve klinik örneklerden üretilen *K.pneumoniae* kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları VITEK2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile çalışılmıştır. EUCAST

önerileri doğrultusunda karbapenemlerden (imipenem, ertapenem, meropenem) en az birine dirençli saptanan kökenlerde karbapenemaz varlığının araştırılması için fenotipik ve genotipik yöntemler kullanılmıştır⁽⁹⁾.

Karbapenemazların fenotipik tespiti:

Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre, karbapenemlerden en az birine dirençli olarak saptanan *K.pneumoniae* kökenlerinde OXA-48, NDM, KPC, IMP ve VIM tipi karbapenemazların fenotipik tespitinde NG CARBA-5 (NG Biotech, Fransa) immunokromatografik yöntemi kullanılmıştır. Üreticinin önerileri doğrultusunda % 5 koyun kanlı agar'da 18-24 saat inkübe edilen kökenlerden 1 µ'lik öze ile alınan koloniler 150 µl lizis solüsyonunda süspanse edilmiştir. Süspansiyondan 100 µl NG CARBA5 (NG Biotech, Fransa) test kasetine eklenerek 15 dk. oda ısısında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası test ve kontrol bantları değerlendirilmiştir.

Karbapenemaz genlerinin tespiti: Çalışmaya dahil edilen *K.pneumoniae* kökenleri % 5 koyun kanlı agara pasajlanıp bir gecelik inkübasyona bırakılmıştır. DNA izolasyonu için, inkübasyon sonrası üreyen kolonilerden 2-3 adet alınıp 250 µl distile su içerisinde bakteri süspansiyonu hazırlanarak 95°C'de 10 dk ısıtılmıştır. Bakteri süspansiyonu 5 dk 13,000 x g'de santrifüj edildikten elde edilen süpernatant polimeraz zincir reaksiyonunda (PZR) kalıp DNA olarak kullanılmıştır. Karbapenemaz (blaOXA-48, blaIMP, blaVIM, blaKPC, blaNDM) genlerinin varlığı spesifik primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılmıştır^(1,5,13,14). 10X PCR buffer, 2 mM dNTP, 3 pmol primer, 2,5 mM MgCl₂, 1 U Taq DNA polimeraz ve 2 µl of genomik DNA içeren 50 µl'lik PZR karışımı hazırlanıp her gen için uygun reaksiyon koşulları kullanılarak amplifikasyon gerçekleştirilmiştir. Elde edilen PCR ürünleri etidyum bromid içeren % 1'lik agaroz jelde 90 V'da 1 saat yürütülerek UV ışık altında oluşan bantlar analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresi içerisinde 344 hastaya ait tarama kültüründen 51 adet ve aynı döneme ait klinik

örneklerden 30 adet karbapenem dirençli *K.pneumoniae* üretilmiştir. Tarama ve kültür izolatlarında saptanan karbapenemaz türleri Tablo 1'de verilmiştir. İzolatların en az üçte birinde (klinik % 33.3, tarama % 47) birden fazla karbapenemaz gen pozitifliği gözlemlenmiştir (Tablo 1). En sık karşılaşılan karbapenemaz enzimlerinin OXA-48 ve NDM olduğu belirlenmiştir. Çalışma sırasında fenotipik yöntem olarak kullanılan NG CARBA sonuçları PZR sonuçları ile % 100 uyumlu bulunmuştur. Enfeksiyon gelişen 17 hastanın geçmiş üç ay içerisinde bu mikroorganizma ile kolonize olduğu saptanmıştır. Bu hastaların yedisinde kan dolaşımı enfeksiyonu, sekizinde solunum yolu enfeksiyonu ve ikisinde intraabdominal enfeksiyon gelişmiştir. Enfeksiyon gelişen 4 hastanın tarama kültürleri negatif iken 9 hastada tarama kültürü olmaksızın karbapenem dirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonu gelişmiştir (Tablo 2). Buna göre yoğun bakım ünitelerimizde karbapenemaz-pozitif *K.pneumoniae* kolonizasyon oranımız % 14.8, kolonizasyon/enfeksiyon oranımız ise % 33.3 saptanmıştır. Enfeksiyon gelişen hastalardan (n=17) izole edilen kökenler ile tarama kökenlerinin enzim profilleri 16 hastada (% 94.1) aynı saptanmış, 1 hastada ise tarama kültüründe KPC+NDM birlikteliği var iken klinik kökende sadece KPC pozitifliği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Karbapenemler de dahil olmak üzere çoğu beta laktamı hidroliz edebilen karbapenemazlar *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında yıllar içerisinde hızlı bir yayılım göstermiştir. Beta laktam haricinde diğer sınıf antimikrobiyallere karşı direncin sıklıkla gözlemlenmesi bu kökenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antimikrobiyalleri kısıtlamaktadır. Yeni geliştirilmekte olan antimikrobiyallerin azlığı nedeniyle gelişen enfeksiyonların yönetimi zorlaşmakta ve morbidite, mortalite, hastanede yatış süre ve maliyetleri artmaktadır. Yapılan birçok çalışmada karbapenemaz-pozitif *Enterobacteriaceae* (KPE) üyelerinin endemik olduğu ülkelerde belirlenen başlıca risk faktörleri aşırı ve uygunsuz antibiyotik

Tablo 1. Tarama kültürlerinden ve klinik örneklerden üretilen *K.pneumoniae* kökenlerindeki karbapenemaz genlerinin dağılımı.

Karbapenemaz genleri	Tarama Kültürü (n=51)		Klinik Örnek Kültürü (n=30)	
	n	%	n	%
OXA-48	14	27.5	9	30
NDM	10	19.6	6	20
KPC	3	5.9	2	6.7
KPC+NDM	4	7.8	1	3.3
OXA-48+NDM	20	39.2	9	30
Neg	0	0.0	3	10

kullanımı, hastane yatış süresinde uzama, yoğun bakımda yatış, immünsüpresyon olarak tanımlanmıştır. Hastaların endemik olan bölgelere seyahati de bir risk faktörü olarak belirlenmiştir⁽¹⁵⁾.

Yoğun bakım hastaları arasında KPE'lerin gastrointestinal kolonizasyonu, yatan hastalar için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Hastaların florasında bulunan bu mikroorganizmalar o kişide endojen kaynaklı enfeksiyona neden olabildiği gibi bu patojenlerin diğer hastalara taşınmasında da rezervuar görevi görürler. Direncin önüne geçilmesinde ve yayılımlarının engellenmesindeki en önemli adım yoğun bakıma girişte rektal sürüntü örneklerinin alınarak kolonize hastaların tespiti, temas izolasyonu, tıbbi cihazların temizliği ve dezenfekte edilmesi ve antimikrobiyal yönetim programlarının oluşturulmasıdır.

YBÜ'lerinde ciddi invazif girişimlerin (mekanik ventilasyon, sonda takılması, damar içi kateterler, kardiyovasküler monitörizasyon, parenteral beslenme, immunsupresif tedaviler) sıklıkla yapılması ve hastaların savunma mekanizmalarının azlığı nedeniyle nozokomiyal patojenler hızla kolonize olurlar. Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerimizde OXA-48 ve NDM türü enzimler en sık karşılaşılan karbapenemazlar olmakla beraber her iki enzim de % 60'lar düzeyinde saptanmıştır. Ayrıca daha önceki yıllarda gözlemediğimiz KPC tipi karbapenemazların hem tarama hem de klinik örneklerden azımsanmayacak oranlarda tespit edilmesi de bu enzimlerle daha sık karşılaşacağımızı düşündürmektedir. Çalışmamızda karbapenemaz-pozitif *K. pneumoniae* kolonizasyon oranımız % 14.8 olarak

Tablo 2. Tarama yapılan hastalarda karbapenem dirençli *K.pneumoniae*'ye bağlı enfeksiyon gelişimi.

	Tarama (+)		Tarama (-)		Toplam
	n	%	n	%	
Enfeksiyon (+)	17	33.3	4	1.3	21*
Enfeksiyon (-)	34	67.7	289	98.7	323
Toplam	51	100	293	100	344

* Enfeksiyon gelişen 9 hastada tarama kültürü olmaksızın enfeksiyon saptandığından tabloya dahil edilmemiştir.

belirlenmiştir. Aktif süreyans kültürlerinin düzenli aralıklarla yapılması yaygın enzimlerin ve direnç paternlerinin bilinmesi, bulaşın azaltılması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkinliğinin takip edilmesi açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda 1 hasta haricinde kolonize olan hastalarda gelişen enfeksiyonlarda benzer karbapenemaz türleri gözlemlenmiştir. Bu veri ampirik antibiyotik kullanımını yönlendirmek açısından da oldukça önemlidir. Çalışmamızın en önemli sınırlaması ise kolonizasyon ve enfeksiyondan sorumlu olan kökenler arasında klonal ilişkisinin belirlenememiş olmasıdır.

McConville ve ark.⁽¹¹⁾ yaptığı çalışmada rektal sürüntü örneği alındıktan sonra KPE kolonizasyonunun 30 gün içerisinde enfeksiyon gelişimi için güçlü bir prediktör olduğu, hastaların en az % 50'sinde 30 gün içerisinde enfeksiyon geliştiğini ve kolonize olmayan hastalar ile kıyaslandığında enfeksiyon oranlarında % 10.8 oranında artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışma sonuçlarımıza göre yoğun bakım ünitelerimizdeki kolonizasyon/enfeksiyon oranımız % 33.3 olup kolonize hastaların yaklaşık üçte birinde enfeksiyon gelişebileceği belirlenmiştir. Bu mikroorganizma ile kolonize olduğu saptanan 17 hastada üç ay içerisinde enfeksiyon geliştiği tespit edilmiştir. Sadece 4 hastada tarama kültürleri negatif iken enfeksiyon geliştiği gözlemlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda yoğun bakım ünitelerimizde KPE ile kolonize olan hastalarda enfeksiyon gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Karbapenemaz türlerinin epidemiyolojik dağılımının bilinmesi hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin

etkinliğinin ortaya konulması açısından önemli yarar sağlar. Rutin mikrobiyolojik yöntemlerle erken dönemde saptanmaları oldukça önemlidir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasındaki gecikmeler bu enzimlerin hızlı yayılmasına ve salgınların oluşabilmesini sağlamaktadır. Bu amaçla geliştirilen hızlı fenotipik testler rutin laboratuvarlarda bu enzimlerin tespitini kolaylaştırabilir. Çalışmamızda karbapenemazların fenotipik tespiti için kullanılan immunokromatografik yöntem sonuçları PCR sonuçları ile % 100 uyumlu bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda bu test moleküler alt yapısı olmayan rutin laboratuvarlarda güvenle kullanılabilir.

Sonuç olarak karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarının gelişimi için risk faktörlerinin bilinmesi kadar klinik uygulamada direncin erken tanımlanması hem akılcı antibiyotik tedavisinin uygulanabilmesi hem de kolonize ve enfekte hastalarda uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin erken uygulanabilmesi için önem taşımaktadır.

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. (01.09.2018/483)

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Ethics Committee Approval: Approval of the Clinical Research Ethics Committee of Marmara University Faculty of Medicine was obtained. (01.09.2018 / 483)

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors.

KAYNAKLAR

1. Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy*. 2008;54(2):101-6.
2. Banach DB, Francois J, Blash S et al. Active surveillance for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* using stool specimens submitted for testing for *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35(1):82-4.
3. Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E et al. Risk factors for colonization due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(4):398-405.
4. Calfee D, Jenkins SG. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(10):966-8.
5. Cole JM, Schuetz AN, Hill CE, Nolte FS. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase genes. *J Clin Microbiol*. 2009;47(2):322-6.
6. Dautzenberg MJ, Wekesa AN, Gniadkowski M et al. The association between colonization with carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and overall ICU mortality: an observational cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1170-7.
7. Debby BD, Ganor O, Yasmin M et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1811-7.
8. Dickstein Y, Edelman R, Dror T, Hussein K, Bar-Lavie Y, Paul M. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. *J Hosp Infect*. 2016;94(1):54-9.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2018. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0 http://www.eucast.org/clinical_breakpoints
10. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. *Front Microbiol*. 2016;13(7):895.
11. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann AC. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186195.
12. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(12): 2976-81.
13. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, Alizai SA et al. Prevalence of faecal carriage of *Enterobacteriaceae* with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(10):2288-94.
14. Pitout JD, Gregson DB, Poirel L, McClure JA, Le P,

- Church DL. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. *J Clin Microbiol.* 2005;43(7): 3129-35.
15. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. ECDC Technical Report (2011). <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data>
16. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psichogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):682-707.
17. Vidal-Navarro L, Pfeiffer C, Bouziges N, Sotto A, Lavigne JP. Faecal carriage of multidrug-resistant Gram-negative bacilli during a non-outbreak situation in a French university hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(11):2455-8.
18. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect.* 2010;74(4):344-9.
19. Zhao ZC, Xu XH, Liu MB, Wu J, Lin J, Li B. Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital. *Am J Infect Control.* 2014;42(5):e61-4.

Acinetobacter baumannii İzolatlarında Kolistin Heterodirencinin Araştırılması*

Investigation of Colistin Heteroresistance Among Acinetobacter baumannii Isolates

Deniz Gazel ©

Fahriye Ekşi ©

Sarmad Al Azzawi ©

İrem Güneş ©

Enes Turan ©

Öz

Heterodirenç, kolistin direncinin gelişimi için bir adım kabul edilmektedir. Son yıllarda, farklı ülkelerden karbapenem dirençli *A.baumannii* (KDAB) izolatlarında kolistine karşı heterodirenç ve direnç gelişimi bildirilmiştir. Bu çalışmada, ilimizde ikinci basamak bir hastanenin çeşitli birimlerinden izole edilen KDAB izolatlarının kolistine karşı heterodirenç profillerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Haziran 2016 ve Haziran 2017 tarihleri arasında ikinci basamak hastaneden toplanan ve Üniversite Hastanemizin Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı arşivinde saklanan, kolistine duyarlı 47 KDAB izolatu çalışmaya dahil edilmiştir. İzolatların tanımlanması ve antibiyogramları otomatize sistem (Phoenix, Becton Dickinson, ABD) ile yapılmıştır. Stoklanan bakterilerin kolistin minimum inhibisyon konsantrasyonları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanmıştır. Heterodirençli alt popülasyonların tespiti için 4 µg/ml kolistin içeren Mueller-Hinton agar (MHA) petri plakları hazırlanmıştır. Plaklara, 100 mikrolitre KDAB bakteri süspansiyonu (10^8 CFU/ml) ilave edilmiştir. 24 saat inkübasyonun ardından MHA 'da üreme gösteren koloniler, heterodirençli olarak tanımlanmış ve manüel olarak koloni sayımı yapılmıştır.

Toplanan tüm izolatlar kolistine karşı duyarlı ve karbapenemlere karşı dirençli bulunmuştur. İzolatların % 34'ünde (16/47 izolat) kolistine karşı heterodirenç tespit edilmiştir. Bu suşlarda heterodirenç oranları 10^{-7} ile 10^{-4} arasında gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda izolatlarda önemli oranda (% 34) heterodirenç saptanmıştır. Ülkemizde, kolistin heterodirenci ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmamız ülkemizde KDAB izolatlarında kolistin heterodirencinin raporlandığı ilk araştırmalardan biridir. Bununla beraber, kolistin heterodirencinin gerçek oranını ve klinik önemini ortaya koymak için yeni ve daha geniş çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: *A.baumannii*, heterodirenç, karbapenem, kolistin

ABSTRACT

Colistin heteroresistance is a step for the development of full colistin resistance. Recently, heteroresistance and resistance to colistin have been reported for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) isolates in different countries. In this study, we aimed to investigate colistin heteroresistance profiles of CRAB strains isolated from various units of a secondary care hospital in our city.

Forty-seven colistin susceptible CRAB isolates stored in our University Hospital Medical Microbiology Department collection and previously collected from secondary care hospital between June 2016 and June 2017 were included in the study. Identification and antibiograms of the isolates were performed by the automated system (Phoenix, Becton-Dickinson, USA). Colistin MICs were confirmed by broth microdilution test for the stored bacteria. Mueller-Hinton agar (MHA) plates containing colistin at concentration of 4 µg/ml were prepared for detection of heteroresistant subpopulations. The plates were inoculated with 100 microliters amount from CRAB bacterial suspensions (10^8 CFU/ml). Colonies which were able to grow on MHA plates after 48 hours incubation were defined as heteroresistant and counted manually.

All isolates were susceptible to colistin and resistant to carbapenems. Among 47 CRAB isolates, 16 isolates (34 %) were found heteroresistant to colistin. The rates of heteroresistance for these isolates were between 10^{-7} and 10^{-4} .

In our study, we detected a significant rate of heteroresistance (34 %) to colistin. In our country, there are limited numbers of studies about heteroresistance to colistin. This study may be one of the first researches reporting the existence of colistin heteroresistance among CRAB isolates in our country. New and larger studies are necessary to evaluate the real rate and clinical importance of colistin heteroresistance.

Keywords: *A.baumannii*, carbapenem, colistin, heteroresistance

Alındığı tarih: 12.10.2019

Kabul tarihi: 23.12.2019

Yayın tarihi: 30.12.2019

Deniz Gazel

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
On beş Temmuz Mahallesi
Üniversite Blv., 27310 Şehitkamil
Gaziantep - Türkiye
✉ denizgazel@yahoo.com
ORCID: 0000-0003-2764-3113

F. Ekşi 0000-0003-2245-7979

S. Al Azzawi 0000-0001-9881-662X

İ. Güneş 0000-0002-2995-1024

E. Turan 0000-0001-7849-8695

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Gaziantep - Türkiye

*Ortadoğu Bilimsel Araştırmalar
Kongresi'nde (Middle East Scientific
Researches Congress; MEA)
sunulmuştur. Sözlü bildiri no: 111
(11 Mayıs 2019, Beyrut/Lübnan)



© 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

Acinetobacter cinsine ait bakteriler, Gram negatif, non-fermenter, sıklıkla solunum yolu, idrar yolu ve yara enfeksiyonlarına neden olan fırsatçı patojenlerdir, ek olarak septisemiye de neden olabilirler⁽¹⁹⁾. *Acinetobacter baumannii* ise, genellikle solunum yolu enfeksiyonları, kan dolaşımı enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, cerrahi bölge enfeksiyonları ve yara enfeksiyonları da dahil olmak üzere bir dizi hastane ilişkili enfeksiyona neden olan önemli bir patojendir⁽²⁵⁾. Kolistin, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (KDAB) ile enfekte olan hastaların tedavisinde kullanılabilecek son çare ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir. Ancak, son yıllarda, KDAB için kolistine karşı da direnç ve heterojen direnç rapor edilmiştir^(15,26). *A.baumannii* suşlarında kolistin direnç mekanizmalarını tespit etmek üzere yapılmış bazı in vitro çalışmaların bulgularına göre, kolistine karşı direnç gelişimine, lipopolisakkarit (LPS) tabakasını üreten genlerdeki mutasyonlar neticesinde, LPS tabakasının tam kaybı veya *pmrA* ve *pmrB* genlerindeki mutasyonlar aracılık eder^(3,17). Yeni yapılan bir çalışmada, kolistin monoterapisi neticesinde indüklenen *pmrB* mutasyonları ile gelişen kolistin direnci tespit edilmiştir⁽¹³⁾. 2016 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada, MCR-1 mekanizması ile *E.coli* suşunda plazmid aracılı kolistin direncinin ortaya çıktığı bildirilmiş ve bu olgu, bilim insanlarının tüm ilaçlara dirençli Gram negatif bakteri enfeksiyonlarına karşı mücadele etmek için, acilen küresel eylem planları hazırlamaları gerekliliğini ortaya koymuştur⁽¹⁶⁾.

Heterodirenç, klinik olarak elde edilmiş bir bakteri popülasyonu içerisinde, herhangi bir antibiyotiğe hem dirençli hem de duyarlı alt popülasyonların mevcut olması olarak tanımlanabilir. Kolistin heterodirenci ise, kolistin için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ olan bir izolatta, $>2 \mu\text{g/ml}$ kolistin varlığında üreyebilen alt popülasyonların saptanmasıdır^(15,29). Bu tür bir heterodirencin, kolistine maruziyet ile oluştuğu düşünülmektedir^(10,15). Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarında kolistine karşı heterojen

direnç ile ilgili ilk araştırmalar Li ve ark. tarafından yapılmış ve sonrasında diğer araştırmacılar da bu konuyla ilgilenmeye başlamışlardır^(15,28). Yine bu çalışmalarda, heterodirençli *A.baumannii* popülasyonlarının, kolistine sürekli olarak maruz bırakılması neticesinde, kolistine tamamen dirençli hale gelebilecekleri gösterilmiştir^(15,28). Kolistin monoterapisinin, heterodirenç ve direnç gelişimi gibi sorunlara yol açabileceği de bildirilmiştir, ancak yaygın olarak kullanılan rutin antimikrobiyal duyarlılık testleri, kolistine karşı heterojen direnci kolaylıkla tespit edememektedir. Son zamanlarda, kolistin heterodirenci, KDAB enfeksiyonu nedeniyle tedavi edilen hastalarda, tedavi başarısızlıklarının nedeni olarak suçlanmaktadır⁽²⁴⁾. Moosavian ve ark.⁽¹⁸⁾, kolistine heterodirençli *A.baumannii*’nin neden olduğu bir menenjit vakası raporlamış ve kolistin tedavisi sırasında kolistine karşı tam direncin geliştiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle, hastanelerdeki veya bölgesel düzeydeki kolistin heterodirenç oranlarını bilmek, tedavi başarısızlıklarını değerlendirmek açısından önem arz edebilir. Bu çalışmada, ilimizdeki bir ikinci basamak hastanesinin çeşitli birimlerinden izole edilen KDAB izolatlarında kolistine karşı heterojen direnç oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı kültür koleksiyonunda saklanmakta olan ve daha önce Gaziantep Devlet Hastanesi’nden toplanmış olan 47 kolistin duyarlı KDAB izolatı dahil edilmiştir. İzolatlar 1 Haziran 2016 - 1 Haziran 2017 tarihleri arasında ilimizdeki bu ikinci basamak hastanesinin çeşitli birimlerinden toplanmıştır⁽¹²⁾. Tüm izolatlar klinik ve mikrobiyolojik olarak *A.baumannii* enfeksiyonu tanısı almış olan hastalardan elde edilmiştir. İzolatlar, Phoenix Otomatize Tanımlama Sistemi (BD, ABD) kullanılarak *A.baumannii* olarak identifiye edilmiş ve izolatların antibiyogramları yine aynı sistem tarafından gerçekleştirilmiştir. Antibiyogram sonuçları CLSI kılavuzlarına göre yorumlanmıştır⁽⁶⁾. Tüm

izolatlar, heterodirenç analizi öncesinde % 15 gliserol içeren Mueller-Hinton buyyon tüplerinde -80°C'de saklanmıştı.

Doğrulama basamağı: İmipenem ve meropenem için, Mueller-Hinton agar (MHA) plakları ve gradient test (M.I.C evaluator strips, Oxoid, İngiltere) kullanılarak, izolatların antimikrobiyal dirençleri doğrulanmıştır. Test, üretici tavsiyeleri doğrultusunda yapılmış ve CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁶⁾. Kalite kontrolü için *P.aeruginosa* ATCC 27853 ve *E.coli* ATCC 25922 kullanılmıştır⁽⁶⁾. Heterodirenç analizinden önce, izolatların kolistin duyarlılıkları, katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyon ve kolistin sülfat suda çözünür toz (Sigma, ABD) kullanılarak sıvı mikrodilüsyon testi ile doğrulanmış ve sonuçlar CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁶⁾.

Modifiye edilmiş popülasyon analizi ile kolistin heterodirencinin araştırılması: Kolistine karşı heterodirenç analizi aşağıdaki gibi Li ve arkadaşlarının önerdiği yöntem kullanılarak yapılmıştır⁽¹⁵⁾. İlk önce, saklanmış olan bakteriyel izolatlar iki kez % 5 koyun kanlı agar üzerine pasajlanmış ve etüv içerisinde 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Üreyen kolonilerden, 0.5 McFarland standardına eşdeğer bulanıklıkta bakteri süspansiyonları hazırlanarak steril test tüplerine aktarılmıştır. Kolistin heterodirenci, MİK değeri ≤ 2 µg/ml olan bir izolat için, MİK > 2 µg/ml kolistin varlığında saptanabilir alt popülasyonların üreyebilmesi olarak tanımlandığından, heterojen dirençli kolonilerin tespiti için 4 µg/ml kolistin içeren MHA plakları hazırlanmış ve plaklar tüplerden (10^8 CFU/ml KDAB) alınan 100 mikrolitre bakteri süspansiyonu ile (1/10 dilüsyon) inoküle edilmiştir. Ek olarak bu süspansiyonun (1/100 ve 1/1000'lik dilüsyonlarının da ekimi yapılmıştır). Bakteri süspansiyonları eş zamanlı olarak, kolistin içermeyen MHA plaklarına ve kontaminasyon riskine karşı kontrol için % 5 koyun kanlı agar plaklarına pasajlanmıştır. Plaklar 37°C'de 48 saat enkübe edildikten sonra, 4 µg/ml kolistin varlığında üreyebilen koloniler heterodirençli olarak tanımlanmıştır. Sonrasında plaklarda üreyen koloniler manuel olarak sayılmıştır.

En son aşamada, kolistine heterojen dirençli olarak bulunan izolatlardan üretilen kolonilerin MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle hesaplanmış ve bu alt popülasyonların MİK değerlerinin kolistin için ≥ 4 µg/ml olduğu doğrulanmıştır.

BULGULAR

A.baumannii izolatları hastanenin farklı kliniklerinden 29 (% 62) erkek ve 18 (% 38) kadın hastadan toplanmıştır. Ortalama yaş 52 (1-91) yıl olarak hesaplanmıştır. Numuneler, trakeal aspirat (% 36), kan kültürü (% 34), yara (% 15), balgam (% 8), beyin omurilik sıvısı (% 4) ve diğerleri (% 3) olarak dağılım göstermiştir. İzolatların kliniklere göre dağılımını analiz ettiğimizde, 33 izolat (% 70) genel yoğun bakım ünitesinden, 4 izolat (% 9) yara kliniğinden, 3 izolat (% 6) iç hastalıkları servisinde, 3 izolat (% 6) göğüs hastalıklarından, 2 izolat (% 4) kardiyovasküler cerrahi servisinde, 1 izolat (% 2) beyin cerrahisi servisinde ve bir izolat (% 2) nefroloji biriminden gönderilmiştir.

İlk basamakta, 47 izolatın tümü Phoenix sistemi ile kolistine duyarlı ve karbapenemlere (imipenem, meropenem ve ertapenem) dirençli bulunmuştur. İzolatların karbapenem dirençleri gradient test ile doğrulanmış ve tüm izolatlar imipenem ve meropenem'e dirençli bulunmuştur. Phoenix sisteminden elde edilen kolistin antibiyogram sonuçları, referans kabul edilen sıvı mikrodilüsyon testi kullanılarak tekrar araştırılmış ve tüm izolatların kolistine duyarlı (MİK=0.5 µg/ml) oldukları doğrulanmıştır.

Heterodirenç analizi basamağında, 16/47 izolatın (% 34) kolistine heterodirençli olduğu, 31/47 (% 66) izolatın ise kolistinli agarda üremediği ve heterodirençli olmadığı tespit edilmiştir. Heterodirenç pozitif alt popülasyonlarda, heterodirenç oranları, 16 farklı izolat için 10^{-7} ila 10^{-4} arasında tespit edilmiştir (Tablo). Klinik izolatların çoğunluğu, 10^{-7} (n=11) seviyesinde heterodirenç sergilemiştir. Heterodirençli izolatların, kolistin dirençli alt popülasyonlarının MİK değerleri ise son basamakta 4 ila 128 µg/ml arasında bulunmuştur.

Tablo. İzolatların koloni sayımı sonucu elde edilen CFU değerleri ve kolistine karşı heterodirenç düzeyleri.

İzolat No	Koloni Sayımı Sonucu (CFU/ml)	Heterodirençli Alt Populasyon Oranları
2	480	10 ⁻⁶
3	1000	10 ⁻⁵
5	10000	10 ⁻⁴
6	20	10 ⁻⁷
8	10	10 ⁻⁷
12	490	10 ⁻⁶
13	10	10 ⁻⁷
16	10	10 ⁻⁷
21	50	10 ⁻⁷
24	50	10 ⁻⁷
25	740	10 ⁻⁶
27	30	10 ⁻⁷
28	10	10 ⁻⁷
38	20	10 ⁻⁷
46	10	10 ⁻⁷
47	10	10 ⁻⁷

TARTIŞMA

Bir enfeksiyon sırasında, bazı bakteri popülasyonları antimikrobiyal duyarlılığı azalmış alt popülasyonlar içerebilir. Bu duyarlı ve dirençli alt popülasyonların bir arada olduğu heterojenite durumuna, heterojen direnç veya heterodirenç denmektedir. Heterodirençli bir popülasyon, tamamen dirençli bir popülasyona dönüşebildiğinden, herhangi bir heterodirençli bakteri enfeksiyonun, tam direnç gelişimi için bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir⁽⁷⁾. Kolistin heterodirenci ve dirençli suşların seçilme olasılığı, *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisi açısından önemli problemlerdendir. *A.baumannii* izolatlarında, bir antibiyotige karşı heterodirenç raporlayan ilk çalışmalardan biri Pournaras ve ark.⁽²¹⁾ tarafından Yunanistan'da yapılmıştır. *A.baumannii* izolatlarında, karbapenemlere karşı gradient test yöntemini kullanarak heterodirenç araştırması yapmışlar ve bu izolatlarda karbapenemlere karşı MİK düzeyleri çok daha yüksek ve heterojen olan altpopulasyonlara sahip *A. baumannii* izolatlarını raporlamışlardır.

Son yıllarda, kliniklerden izole edilen kolistin dirençli ve heterodirençli *A.baumannii* suşlarında bir artış gözlemlenmektedir^(1,2,29). Li ve ark.⁽¹⁵⁾ 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, 16 *A.baumannii* izolatı arasından 15'inde kolistine karşı heterodirenç tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Akabinde, 2008 yılında yapılan bir çalışmada, Yau ve ark.⁽²⁹⁾ üzerinde

çalıştıkları 30 *Acinetobacter* izolatında % 23 kolistin heterodirenci ve % 3.3 kolistin direnci raporlamışlardır. Hawley ve ark.⁽¹⁰⁾, Amerika Birleşik Devletleri'nde, tümü kolistin ile tedavi edilen *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex ile enfekte 21 hastada, % 100 düzeyinde kolistin heterojen direnci tespit etmişlerdir. Daha sonra 2010 yılında, Rodriguez ve ark.⁽²³⁾, Arjantin'de *A.baumannii* izolatlarında % 43 oranında kolistin heterodirenci saptamışlardır. Bir yıl sonra, Herrera ve arkadaşları, aynı ülkeden kan kültürlerinden elde edilen *Acinetobacter* izolatlarında % 18.7 oranında kolistin heterodirenci bildirmişlerdir⁽¹¹⁾. 2018 yılında Amerika'da yapılan bir çalışmada, Srinivas ve ark.⁽²⁷⁾, kolistin heterodirencinin, *A.baumannii* klinik izolatların % 83'ünde sergilendiğini bildirmişlerdir.

Ülkemizde, kolistin direnci raporlamış olan sınırlı sayıda çalışma vardır ve *A.baumannii* klinik izolatları arasında kolistine karşı heterodirenç varlığını tespit etmiş olan sadece bir çalışma bulunmaktadır. Çağlan ve ark.⁽⁵⁾, Aralık 2019'da yayınladıkları araştırmalarında Türkiye'den ilk heterojen dirençli izolatları raporlamışlardır. Eser ve ark.⁽⁸⁾ ise, Türkiye'de kolistin dirençli *A.baumannii* izolatlarının ortaya çıktığını ilk olarak bildirmişlerdir. Daha sonra, Çıkman ve ark.⁽⁴⁾, 2015 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada, 40 *A.baumannii* izolatından birinde kolistine direnç tespit edildiğini raporlamışlardır ancak günümüzde kolistin için önerilmeyen bir yöntem olan gradient test kullandıkları için sonuçlar

kuşkuludur. Görüldüğü üzere, son yıllarda dünyada kolistine dirençli *A.baumannii* izolatlarında önemli artışlar gözlemlenmektedir. Bu nedenle, ülkemizde kliniklerden izole edilen *A.baumannii* patojenlerinin, kolistin direnç ve heterodirenç oranlarının belirlenebilmesi için daha geniş klinik ve laboratuvar araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bizim çalışmamız irdelendiğinde, izolatların çoğunda (11/16) 10^{-7} düzeyinde kolistin heterodirenci gözlemlenmiştir. Bu sonucumuz, Li ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ popülasyon analizi bulguları ile karşılaştırıldığında, her iki çalışmada da, 4 µg/ml kolistin konsantrasyonunda, heterodirençli alt popülasyon düzeylerinin birbirlerine çok yakın olduğunu gözlemlenmiştir. Daha önce, 2012 yılında yaptığımız bir çalışmada, 2010-2012 yılları arasında toplanan *A.baumannii* izolatları değerlendirilmiş ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi'nde sepsisli hastalardan elde edilmiş olan 31 kolistin duyarlı KDAB klinik izolatı araştırılmıştır. Ancak, klinik izolatların hiçbirinde kolistine karşı heterojen direnç saptanamamıştır⁽⁹⁾. Son yıllarda kolistin ilacının kolay erişilebilir hale gelmesi ile kolistin kullanımının artması, bu iki çalışma arasında böyle bir farkın oluşmasının nedeni olabilir.

Kolistine karşı heterodirenç saptanması, bu ilacın uygunsuz kullanılmış olabileceğini düşündüren güçlü bir uyarıdır⁽¹⁴⁾. Ek olarak, önceden kolistin kullanmış olmak, yüksek heterodirenç oranı için bir risk faktörü olabilir. Rodriguez ve ark.⁽¹⁰⁾, kolistine karşı heterojen direnç oranı yüksek olan bir yoğun bakım ünitesinde, beyin cerrahisi sonrası menenjit geçiren hastalarda, kolistin dirençli *A.baumannii* izolatlarının seçilimin gerçekleştiğini raporlamışlardır⁽²²⁾. Yunanistan'da 2012-2014 yılları arasında, kolistine dirençli *A.baumannii* oranlarını araştıran bir başka çalışmada, yıllar geçtikçe kolistine dirençli *A.baumannii* izolatlarında belirgin bir artış gözlemlendiği bildirilmiştir. Tüm izolatların, OXA-23 benzeri karbapenem-hidrolize edici sınıf D β-laktamaz üreten ve *pmrA*/*pmrC* genlerindeki mutasyonlarla ilişkili aynı klona ait olduğu raporlanmış, klonun Larissa Üniversitesi Hastanesi'nde kolistin tedavisi alan bir hasta ile ilişkili olduğu ve hastanedeki diğer hastalara bulaşarak ülkeye yayıldığı iddia edilmiştir⁽²⁰⁾.

Bu nedenle, lokal olarak kolistin heterodirenç verilerinin taramalar ile araştırılması ve antimikrobiyal tedavide heterodirençli alt popülasyonların seçilimine neden olmayacak şekilde dikkatli bir tedavi planlaması yapılması büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızda, KDAB izolatlarının % 34'ünde (çoğunlukla 10^{-7} düzeyinde), kolistine karşı heterodirenç tespit edilmiştir. Tıbbi literatürü taradığımızda, Türkiye'de kolistine karşı heterodirenç varlığını bildiren bir araştırmaya ulaşamamıştık, ancak çalışmamız değerlendirme aşamasında iken Çağlan ve ark.⁽⁵⁾ Türkiye'den bu konudaki ilk verileri yayınlamışlardır ve 3 adet kan izolatında (% 21.4) heterojen direnç tespit etmişlerdir. Bu nedenle, çalışmamız Türkiye'de *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistine karşı heterojen direnç varlığını saptayan ve oranını raporlayan ilk araştırmalardan biridir. Bütün bunlara rağmen, çalışmamızın da belirtilmesi gereken bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızda elde edilen izolatlar, şehrimizdeki sadece bir devlet hastanesinden elde edilmiştir. İkincil olarak, incelenen klinik izolatların aynı klona ait olup olmadığını incelemek için moleküler bir analiz yapılamamıştır. Ülkemizde, yüksek oranda kolistin heterodirencine işaret eden bulgularımız, kolistin dirençli klonların seçilmesini önlemek için, bu ilacın uygun dozda kullanımının ve kombinasyon tedavilerinin önemini vurgulamaktadır. Dünyada ve ülkemizde kolistin heterodirencinin düzeyini ve klinik anlamını değerlendirebilmek için yeni ve süreklilik arz eden ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. (Tarih: 03.04.2019 / Karar No: 2019/144)

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Ethics Committee Approval: Gaziantep University Clinical Research Ethics Committee has been approved. (Date: 03.04.2019 / Decision Number: 2019/144)

Conflict of Interest: There is no conflict of interest between the authors.

KAYNAKLAR

- Ahmed SS, Alp E, Hopman J, Voss A. Global Epidemiology on Colistin Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Dis Ther*. 2016;4(4):287. <https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000287>
- Al-Sweih NA, Al-Hubail MA, Rotimi VO. Emergence of tigecycline and colistin resistance in *Acinetobacter* species isolated from patients in Kuwait hospitals. *J Chemother*. 2011;23(1):13-6. <https://doi.org/10.1179/joc.2011.23.1.13>
- Beceiro A, Llobet E, Aranda J, et al. Phosphoethanolamine modification of lipid A in colistin-resistant variants of *Acinetobacter baumannii* mediated by the pmrAB two component regulatory system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3370-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00079-11>
- Cikman A, Gulhan B, Aydın M, et al. In vitro activity of colistin in combination with tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients with ventilator-associated pneumonia. *Int J Med Sci*. 2015;12(9):695-700. <https://doi.org/10.7150/ijms.11988>
- Çağlan E, Nigiz Ş, Sancak B, Gür D. Resistance and heteroresistance to colistin among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2019;9:1-5. <https://doi.org/10.1556/030.66.2019.021>
- CLSI Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI supplement M100. 27th ed. Philadelphia: Clinical and Laboratory Standards Institute; (2017).
- Drlica K, Shopsis B, Zhao X. Heteroresistance: A Harbinger of Future Resistance, "Fong I.W, Shlaes D, Drlica K (eds): Antimicrobial Resistance in the 21st Century" kitabında s.269-296, Springer, Cham (2018). https://doi.org/10.1007/978-3-319-78538-7_9
- Eser Ö, Ergin A, Haşçelik G. *Acinetobacter* türlerinde antimikrobiyal direnç ve metallo-beta-laktamaz varlığı. *Mikrobiyoloji Bul*. 2009;43(43):383-90.
- Gazel D, Tatman-Otkun M. Investigation of colistin heteroresistance and some factors affecting heteroresistance in carbapenem-resistant *A. baumannii* strains. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2017;6:1. <https://doi.org/10.4274/mjima.2017.1>
- Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(1):351-2. <https://doi.org/10.1128/AAC.00766-07>
- Herrera ME, Mobilia LN, Posse GR. Comparative evaluation of the sensitivity of *Acinetobacter* to colistin, using the prediffusion and minimum inhibitory concentration methods: detection of heteroresistant isolates. *Rev Argent Microbiol*. 2011;43(2):115-9.
- Karabay O. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibiyotik direnç durumlarının belirlenmesi ve karbapenemaz direnç genlerinin araştırılması. Yüksek Lisans [tez]. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; (2019).
- Kim Y, Bae IK, Jeong SH, Yong D, Lee K. In vivo selection of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii* during antibiotic treatment. *Yonsei Med J*. 2015;56(4):928-34. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.4.928>
- Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(11):4814-5. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.11.4814-4815.2005>
- Li J, Rayner CR, Rayner CR, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(9):2946-50. <https://doi.org/10.1128/AAC.00103-06>
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):161-8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
- Moffatt JH, Harper M, Harrison P, et al. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):4971-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00834-10>
- Moosavian M, Shoja S, Nashibi R, et al. Post neurosurgical meningitis due to colistin heteroresistant *Acinetobacter baumannii*. *Jundishapur J Microbiol*. 2014;7(10):e12287. <https://doi.org/10.5812/jjm.12287>
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Pseudomonas* and related bacteria, "Murray PR (ed). Medical microbiology, 8. baskı" kitabında s.278-9, Elsevier Inc, Philadelphia (2016).
- Oikonomou O, Sarrou S, Papagiannitsis CC, et al. Rapid dissemination of colistin and carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* in Central Greece: mechanisms of resistance, molecular identification and epidemiological data. *BMC Infect Dis*.

- 2015;15:559.
<https://doi.org/10.1186/s12879-015-1297-x>
21. Pournaras S, Ikonomidis A, Markogiannakis A, Maniatis AN, Tsakris A. Heteroresistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005;55(6):1055-6.
<https://doi.org/10.1093/jac/dki115>
22. Rodriguez CH, Barberis C, Nastro M, et al. Impact of heteroresistance to colistin in meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*. *J Infect.* 2012;64(1):119-21.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.10.007>
23. Rodriguez CH, De Ambrosio A, Bajuk M, et al. In vitro antimicrobials activity against endemic *Acinetobacter baumannii* multiresistant clones. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4(3):164-7.
<https://doi.org/10.3855/jidc.604>
24. Rolain JM, Roch A, Castanier M, Papazian L, Raoult D. *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin with impaired virulence: a case report from France. *J Infect Dis.* 2011;204(7):1146-7.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jir475>
25. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1-14.
<https://doi.org/10.1086/668770>
26. Souli M, Kontopidou FV, Koratzanis E, et al. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(9):3166-9.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00322-06>
27. Srinivas P, Hunt LN, Pouch SM, et al. Detection of colistin heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* from blood and respiratory isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;91(2):194-8.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.028>
28. Tan CH, Li J, Nation RL. Activity of colistin against heteroresistant *Acinetobacter baumannii* and emergence of resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3413-5.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01571-06>
29. Yau W, Owen RJ, Poudyal A, et al. Colistin heteroresistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from the Western Pacific region in the SENTRY antimicrobial surveillance programme. *J Infect.* 2009;58(2):138-44.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.11.002>

BİLİMSEL HAKEMLERE TEŞEKKÜR

ANKEM Dergisinin 33.cildindeki (2019) makaleleri bilimsel hakem olarak inceleyen, zaman ve emek harcayarak ANKEM Dergisinin kalitesinin artmasına yardımcı olan adları aşağıda belirtilen değerli meslekdaşlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

ANKEM Dergisi Editörleri
Derya AYDIN
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Deniz Bahar AKGÜN KARAPINAR

Mustafa ALTINDIŞ
Sebahat AKSARAY
Orhan Cem AKTEPE
Murat ARAL
Uğur ARSLAN
Selahattin ATMACA
Şöhret AYDEMİR
Mehtap AYDIN
Meltem AVCI
Banu BAYRAKTAR
Asuman BİRİNCİ
Salih CESUR
Yeliz ÇETİNKOL
İhsan Hakkı ÇİFTÇİ
Feriha ÇİLLİ
Murat DİZBAY
Melike EKİZOĞLU
Bayri ERAÇ

Aynur EREN TOPKAYA
Ahmet ERGİN
Nevriye GÖNÜLLÜ
Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU
Süreyya GÜL YURTSEVER
Deniz GÜR
Nezahat GÜRLER
Özlem GÜZEL TUNÇCAN
Ufuk HASDEMİR
Arzu İLKİ
İlknur KALELİ
Selçuk KAYA
Arif KAYGUSUZ
Hüseyin KILIÇ
M.Esra KOÇOĞLU
Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR
Mehmet KÖROĞLU
Emine KÜÇÜKATEŞ

Ömer KÜÇÜKBASMACI
Kemal Osman MEMİKOĞLU
Sevim MEŞE
İpek MUMCUOĞLU
Mustafa ÖZYURT
Duygu PERÇİN
Zeynep SARIBAŞ
Esra TANYEL
Hatice TÜRK DAĞI
Tansu YAMAZHAN
M. Tevfik YAVUZ
Halil YAZGI
Emel YILMAZ
Nisel YILMAZ
Zerrin YULUĞKURAL
Yasemin ZER

ANKEM Dergisi Cilt 33 (2019)

KONU İNDEKSİ

İndeks yazarların verdiği anahtar sözcüklere göre hazırlanmış ve makalenin ilk sayfa numarası ile gösterilmiştir.
Sayı 1:1-35, Sayı 2:37-81, Sayı 3:83-120

A.baumannii	114	Heterodirenç	114
Ampirik tedavi	95	HIV-1	89
Antibiyotik direnci	12,43,65,70,95	HIV-2	89
Antibiyotik duyarlılığı	37		
Antibiyotik duyarlılık	49,58	İçme suyu	12
Anti-HIV	89	İdrar kültür testi	6
Antimikrobiyal ilaç direnci	1		
Antitüberküloz antibiyotikler	1	Kan kültürü	49,95
Antitüberküloz ilaç	83	Karbapenem	114
		Karbapenem direnci	95
Bakteri	95	Karbapenemaz	24,108
Bakteriyemi	49	Klebsiella pneumoniae	24,108
		Klinik örnek	43
Citrobacter	65	Kolistin	144
Corynebacterium striatum	102	Kolonizasyon	102
Çoklu ilaca dirençli tüberküloz	83	Kolonizasyon/enfeksiyon	108
Çoklu ilaç direnci	102	Kontaminasyon	102
Diş tedavisi	31	Levofloksasin	58
		LIA	89
ELISA	89		
Ertapenem	24	MALDI-TOF	24
Escherichia coli	12	MRSA	70
		MSSA	70
Gebelik	6	Mycobacterium tuberculosis	1
Geotrichum candidum	77	Mycobacterium tuberculosis kompleks	83

Nonfermentatifler 49

Optokin duyarlılığı 18

Osteomiyelit 77

Örnek türleri 37

Posakonazol 77

psaA PCR 18

Pseudomonas aeruginosa 37,43

Safrada erime 18

Seftazidim 58

Septik artrit 31

Staphylococcus aureus 70

Stenotrophomonas maltophilia 58

Streptococcus anginosus 31

Tam idrar analizi 6

Tigesiklin 58

Trimetoprim-sulfametoksazol 58

Tüberküloz 83

Varikonazol 77

ANKEM Dergisi Cilt 33 (2019)

YAZARLAR İNDEKSİ

Sayı 1:1-35, Sayı 2:37-81, Sayı 3:83-120

AKSARAY Sebahat 70	HAZİROLAN Gülşen 49
AKYOL Deniz 77	
AL AZZAWİ Sarmad 114	İŞİKGÖZ TAŞBAKAN Meltem 77
ALTAY Taşkın 31	
ALTINKANAT GELMEZ Gülşen 24,108	İLKİ Arzu 1
ALTOPARLAK Ülkü 12	
ARABACI Çiğdem 58	KAL ÇAKMAKLIOĞULLARI Elçin 37
ARICI Neslihan 70	KARABÖRK Şeyda 43
AŞGIN Nergis 95,102	KARAHASAN Ayşegül 1
AVCI Esin 6	KAYSERİLİ ORHAN Figen 12
AVCIOĞLU Fatma 43	KOCAZEYBEK Bekir S. 89
AYDIN M.Derya 18	KURTOĞLU Muhammet Güzel 43
	KURU Cüneyt 37
BAKICI Mustafa Zahir 83	
BALAYLAR Funda 31	METİN Dilek Yeşim 77
BAŞKOL Dilşah 77	
BEHÇET Mustafa 43	ODACI Levent 12
	OLUT Ali İlgin 31
CAN Barış 18,24	
	ÖNCEL Beyza 1
ÇALGIN Mustafa Kerem 65	ÖZBEY Doğukan 89
ÇAYIRÖZ Mehmet Umut 31	
ÇEKEN Nihan 6	PULLUKÇU Hüsnü 77
ÇELİK Cem 83	
ÇETİNKOL Yeliz 65	SATILMIŞ Şerife 95
	SİPAHİ Oğuz Reşat 77
DİNÇ Harika Öykü 89	SİREKBASAN Serhat 89
	SÖYLETİR Güner 1,24,108
EKŞİ Fahriye 114	
	TAŞKIN KAFA Ayşe Hümeysra 83
GAREAYAGHI Nesrin 89	TURAN Enes 114
GAZEL Deniz 114	
GÜNEŞ İrem 114	UZUN Berrin 58
GÜR Hazal 49	
	YAMAZHAN Tansu 77
HASBEK Mürşit 83	YANILMAZ Özgür 58
HASDEMİR Ufuk 24,108	