

# Gram-Negative Bacteria and Antibiotic Resistances Isolated from Endotracheal Aspirate Samples of Patients Hospitalized in the Intensive Care Unit: 3-Years Retrospective Analysis

Neslihan Arici (Corresponding author)  
Uskudar State Hospital, Microbiology Laboratory  
34110, Uskudar, Istanbul, Turkey  
E-mail: dr.neslihan.cicek@gmail.com

Sebahat Aksaray  
University of Health Sciences Turkey, Faculty of Medicine Hamidiye,  
Department of Medical Microbiology, Uskudar, Istanbul, Turkey  
E-mail: aksarays@hotmail.com

Handan Ankarali  
Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics  
34700, Uskudar, Istanbul, Turkey  
E-mail: handanankarali@gmail.com

## Abstract

Intensive care units (ICUs) are the most frequent department where hospital-acquired infections caused by multi-resistant microorganisms. Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most common serious infections in intensive care units with high mortality rate. In this study, it was aimed to determine the microorganisms and their antibiotic resistance rates of endotracheal aspirate (ETA) samples taken from patients who applied mechanical ventilation in our hospital's ICU. Gram negative microorganisms isolated from ETA samples sent from patients hospitalized at ICU between January 2016 and December 2018 were included in this study. For identification of the growing strains, matrix-mediated laser desorption ionization-flight time mass spectrometry (MALDI-TOF) (VITEK-MS, bioMérieux, France), VITEK 2 automated system (bioMérieux, France) were used to determine antibiotic susceptibility. The antibiotic susceptibility of the strains was evaluated according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) criteria. A total of 385 Gram negative microorganisms were isolated from ETA specimens with significant growth over the three-year period. When analyzing the distribution of microorganisms, *A. baumannii* (34.2%) was in the first place, followed by *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. There was no significant difference in bacterial distribution in the three-year period. *A. baumannii* strains showed high levels of carbapenem resistance (94%), while the most effective antibiotics were colistin and tigecycline. Carbapenem and colistin resistance in *P. aeruginosa* strains were determined as 27% and 6.5%, respectively. Tigecycline was found to be the most effective antibiotic with 8% resistance rate in *K. pneumoniae* isolates. The high carbapenem resistance seen in *A. baumannii* strains isolated in our study is remarkable. Increased colistin resistance in *K. pneumoniae* shows that the last line drugs are also in danger. It is thought that following the antimicrobial resistance patterns of the ICU regularly, updating the treatment protocols in this direction and applying the infection control measures carefully will contribute to both the success of the treatment and the reduction of the resistance rates.

**Keywords:** Endotracheal aspirate, intensive care units, antibiotic resistance.

**Special Issue of Health Sciences**

DOI: 10.7176/JSTR/6-03-31

# Yoğun Bakım Ünitesi'nde Yatan Hastaların Endotrakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Dirençleri: 3 Yıllık Retrospektif Analiz

## ÖZET

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), çoğul dirençli mikroorganizmaların neden olduğu hastane kökenli enfeksiyonların en sık görüldüğü bölümlerdir. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) yüksek mortalite oranı ile yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan ciddi enfeksiyonların başında gelmektedir. Bu çalışmada, hastanemiz YBÜ'nde mekanik ventilatör uygulanan hastalardan alınan endotrakeal aspirat (ETA) örneklerinden üreyen mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemiz YBÜ'nde yatan hastalardan gönderilen ETA örneklerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmalar dahil edilmiştir. Üreyen suşların identifikasyonu için matriks aracılı lazer dezorbsiyon iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF) (VITEK-MS, bioMérieux, Fransa), antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Suşların antibiyotik duyarlılığı, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Üç yıllık dönemde anlamlı üreme saptanan ETA örneklerinden, toplam 385 Gram negatif mikroorganizma izole edilmiştir. Etkenlerin dağılımı incelendiğinde ilk sırada *A.baumannii* (%34.2) yer alırken, bunu *P.aeruginosa* ve *K.pneumoniae* takip etmiştir. Üç yıllık dönemde bakteri dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır. *A.baumannii* suşlarında yüksek düzeyde karbapenem direnci (%94) saptanırken, en etkili antibiyotiklerin kolistin ve tigesiklin olduğu görülmüştür. *P.aeruginosa* suşlarında karbapenem ve kolistin direnci sırasıyla %27 ve %6.5 olarak saptanmıştır. *K.pneumoniae* izolatlarında %8 direnç oranı ile tigesiklin en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur. Çalışmamızda izole edilen *A.baumannii* suşlarında görülen yüksek karbapenem direnci dikkat çekici boyuttadır. *K.pneumoniae*'da artan kolistin direnci son seçenek ilaçların da tehlikede olduğunu göstermektedir. YBÜ'ne ait antimikrobiyal direnç paternlerinin düzenli olarak izlenerek tedavi protokollerinin bu doğrultuda güncellenmesinin ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin dikkatle uygulanmasının hem tedavi başarısına hem de direnç oranlarının azaltılmasına önemli katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Endotrakeal aspirat, yoğun bakım üniteleri, antibiyotik direnci

## 1. Giriş

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), invaziv işlemlerin daha sık uygulanması, uzun yatış süreleri, yatan hastaların sıklıkla immünoşüpresif olması nedeniyle hastane enfeksiyonlarının en sık karşılaşıldığı birimlerdir (Uğur ve ark. 2019). Özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) %20-70 arasında yüksek mortalite oranı ile yoğun bakım ünitelerinde sık rastlanan ciddi enfeksiyonların başında gelmektedir (Karakeçe ve ark. 2014). VİP tanısı için klinik ve radyolojik bulgular ön planda olmakla birlikte, mikrobiyolojik tanısal işlemler prognozun değerlendirilmesi, uygun tedavinin verilmesi açısından önemlidir (Toksöz ve ark. 2019). Endotrakeal aspirat (ETA) kantitatif kültürü, düşük spesifite ve yanlış pozitiflik oranının yüksek olmasına rağmen, VİP tanısında etkinliği kanıtlanmış ve yaygın kullanılan noninvazif bir mikrobiyolojik tanı yöntemidir (Sağmak Tartar ve ark. 2018, Toksöz ve ark. 2019). VİP etkenlerinin dağılımı hastanelere, hatta aynı hastane içindeki birimlere göre değişmekle birlikte, ülkemizde son yıllarda Gram negatif bakteriler sıklıkla izole edilmektedir (Özünel ve ark. 2014, Sağmak Tartar ve ark. 2018). Bu bakteriler arasında özellikle *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) ve *Escherichia coli* (*E.coli*) birçok antimikrobiyal ajana karşı artmakta olan dirençleri nedeniyle önem taşımakta ve bu bakterilere bağlı gelişen nozokomiyal enfeksiyonların tedavi ve kontrolünde problemler yaşanmaktadır (Hazırolan ve ark. 2016, Djordevic ve ark. 2017, Gupta 2017, Rhodes ve ark. 2018). Uygun ampirik antibiyotik tedavisinin erken başlatılması hasta için hayati öneme sahip olduğundan, etkili bir planlama için patojenlerin sıklığı ve ilaç duyarlılık profillerinin bilinmesi gereklidir (Gupta ve ark. 2017, Djordevic ve ark. 2017). Bu çalışmada YBÜ'den gönderilen ETA kültürlerinden izole edilen Gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç profillerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. Yöntemler

Bu çalışmada Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında Üsküdar Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalardan alınan endotrakeal aspirat örneklerinin sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Laboratuvarımıza gelen endotrakeal aspirat örnekleri; koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve eozin metilen blue agara (EMB) ekimi yapılarak plaklar  $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 24-48 saat inkübe edildi. Üreyen bakteriler kantitatif olarak değerlendirildi. Koloni sayısı  $\geq 10^5$  CFU/ml olan üremeler klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirildi. Aynı hastaya ait yineleyen izolatlar çalışmaya dahil edilmedi. Üreyen suşların identifikasyonu için matriks aracı lazer dezorbsiyon iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF) (VITEK-MS, bioMérieux, Fransa), antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Suşların antibiyotik duyarlılığı, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi.

Etik Komite Onayı: Retrospektif olarak verilerin toparlandığı, hastalara herhangi bir medikal uygulamanın yapılmadığı bir çalışma olup, etik kurul başvurusu yapılmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olduğu için alınmamıştır.

### 2. 1. İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlanmasında, sayı ve yüzde frekanslar kullanıldı. Bakteri türleri ve yıllara göre antibiyotik duyarlılığındaki değişim Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı ile yapıldı.

## 3. Bulgular

Üç yıllık periyotta anlamlı üreme saptanan ETA örneklerinden toplam 385 Gram negatif mikroorganizma izole edildi. İzole edilen bakteriler sıklık sırasına göre değerlendirildiğinde; ilk sırada %34.2 *Acinetobacter baumannii* (n=131) yer alırken bunu sırasıyla, %23.1 *Klebsiella pneumoniae* (n=89), %16.6 *Pseudomonas aeruginosa* (n=64), ve %7.8 *Escherichia coli* (n=91) izledi. Daha az sıklıkta izole edilen diğer mikroorganizmaların ise *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.* ve *Stenotrophomonas maltophilia* olduğu görüldü. Çalışılan bakteri türlerinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde her üç yılda da dağılımın benzer olduğu, anlamlı değişim göstermediği görüldü ( $p=0.148$ ) (Tablo 1). Nonfermentatif Gram-negatif mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. *A.baumannii* ve *P.aeruginosa*'da imipenem direnci sırasıyla %94 ve %27 olarak bulunurken, kolistin direnci sırasıyla %1 ve %6.5 olarak saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşlarının kolistin dışındaki diğer tüm antibiyotiklere *A.baumannii*'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha duyarlı olduğu görülmüştür ( $p < 0.05$ ) (Tablo2). *Enterobacteriaceae* grubuna ait bakterilerin antibiyotik duyarlılık oranları ve karşılaştırmalı analizi Tablo 3'de verilmiştir. İlaçlara duyarlılık bakımından *Enterobacteriaceae* grubu bakteriler karşılaştırıldığında, kolistin, meropenem ve imipenem duyarlılığı, *Escherichia coli* 'de *K.pneumoniae* 'ya göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulunmuştur ( $p=0.011$ ). *K.pneumoniae* 'da %15 olarak saptanan kolistin direnci, *E.coli*'de %2, meropenem direnci ise sırasıyla %29 ve %7.5 olarak saptanmıştır. Kolistin direncinin bakteri türleri ve yıllara göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir. *K.pneumoniae* için en etkili antibiyotiğin %8 direnç oranı ile tigesiklin olduğu görülmüştür.

Tablo 1. İzole edilen bakterilerin yıllara göre dağılımı

	2016		2017		2018		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mikroorganizma								
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22	36.1	44	36.7	65	31.9	131	34.2
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	8	13.1	21	17.5	35	17.2	64	16.6
<i>Stenotrophomonas</i>	2	3.3	7	5.8	2	1.0	11	2.8
<i>Escherichia coli</i>	6	9.8	14	11.7	33	16.2	53	13.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	21.3	23	19.2	53	26.0	89	23.1
Diğer*	10	16.4	11	9.2	16	7.8	37	9.6
	61		120		204		385	

\* *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Serratia spp*.

Tablo 2. NF grubu bakterilerin ilaçlara duyarlılık seviyeleri ve karşılaştırmalı analizi

		NF						p <sup>a</sup>
		A.baumannii		P.aeruginosa		S.maltophilia		
		N	%	N	%	N	%	
Amikasin	Duyarlı	43	33.1 <sup>a</sup>	43	69.4 <sup>b</sup>			0.001
	Orta Duyarlı	4	3.1 <sup>a</sup>	3	4.8 <sup>a</sup>			
	Dirençli	83	63.8 <sup>a</sup>	16	25.8 <sup>b</sup>			
Colistin	Duyarlı	129	99.2 <sup>a</sup>	58	93.5 <sup>b</sup>			0.038
	Dirençli	1	0.8 <sup>a</sup>	4	6.5 <sup>b</sup>			
Meropenem	Duyarlı	6	4.6 <sup>a</sup>	43	69.4 <sup>b</sup>			0.001
	Orta Duyarlı	2	1.5 <sup>a</sup>	7	11.3 <sup>b</sup>			
	Dirençli	122	93.8 <sup>a</sup>	12	19.4 <sup>b</sup>			
İmipenem	Duyarlı	8	6.2 <sup>a</sup>	38	63.3 <sup>b</sup>			0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0 <sup>a</sup>	6	10.0 <sup>b</sup>			
	Dirençli	121	93.8 <sup>a</sup>	16	26.7 <sup>b</sup>			
Ertapenem	Dirençli	1	100.0	1	100.0			
Gentamisin	Duyarlı	26	20.0 <sup>a</sup>	42	67.7 <sup>b</sup>			0.001
	Orta Duyarlı	5	3.8 <sup>a</sup>	0	0.0 <sup>a</sup>			
	Dirençli	99	76.2 <sup>a</sup>	20	32.3 <sup>b</sup>			
Piperasilin/ tazobaktam	Duyarlı	3	2.4 <sup>a</sup>	25	41.7 <sup>b</sup>			0.000
	Orta Duyarlı	0	0.0 <sup>a</sup>	5	8.3 <sup>b</sup>			
	Dirençli	121	97.6 <sup>a</sup>	30	50.0 <sup>b</sup>			
Sefepim	Duyarlı	0	0.0 <sup>a</sup>	36	59.1 <sup>b</sup>			0.001
	Orta Duyarlı	1	3.6 <sup>a</sup>	1	1.6 <sup>a</sup>			
	Dirençli	27	96.4 <sup>a</sup>	24	39.3 <sup>b</sup>			
Seftazidim	Duyarlı	3	2.3 <sup>a</sup>	36	58.1 <sup>b</sup>	3	7.1 <sup>a</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0 <sup>a</sup>	4	6.5 <sup>b</sup>	1	20.0 <sup>b</sup>	
	Dirençli	126	97.7 <sup>a</sup>	22	35.5 <sup>b</sup>	4	2.6 <sup>b</sup>	
Seftriakson	Dirençli	4	100.0	0	0.0			
Siprofloksasin	Duyarlı	4	3.1 <sup>a</sup>	31	50.0 <sup>b</sup>			0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0 <sup>a</sup>	1	1.6 <sup>a</sup>			
	Dirençli	126	96.9 <sup>a</sup>	30	48.4 <sup>b</sup>			
Tigesiklin	Duyarlı	72	60.5 <sup>a</sup>	0	0.0 <sup>b</sup>			0.001
	Orta Duyarlı	41	34.5 <sup>a</sup>	0	0.0 <sup>b</sup>			
	Dirençli	6	5.0 <sup>a</sup>	9	100.0 <sup>b</sup>			
Tobramisin	Duyarlı	29	23.6 <sup>a</sup>	44	74.6 <sup>b</sup>			0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0 <sup>a</sup>	1	1.7 <sup>a</sup>			
	Dirençli	94	76.4 <sup>a</sup>	14	23.7 <sup>b</sup>			
Trimetoprim / sulfametoksazol	Duyarlı	30	23.1 <sup>a</sup>	0	0.0 <sup>b</sup>	10	90.9 <sup>b</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	1	0.8 <sup>a</sup>	0	0.0 <sup>a</sup>	0	0.0 <sup>a</sup>	
	Dirençli	99	76.2 <sup>a</sup>	3	100 <sup>b</sup>	1	9.1 <sup>b</sup>	

a: Fisher-Freeman-Halton test

Tablo 3. Enterobacteriaceae grubu bakterilerin ilaçlara duyarlılık seviyeleri ve karşılaştırmalı analizi

		Enterobacteriaceae						p <sup>a</sup>
		E.coli		K.pneumonia		Diğer		
		N	%	N	%	N	%	
Amikasin	Duyarlı	40	75.5 <sup>ab</sup>	56	62.9 <sup>a</sup>	33	82.5 <sup>b</sup>	0.004
	Orta Duyarlı	12	22.6	16	18.0	6	15.0	
	Dirençli	1	1.9 <sup>ab</sup>	17	19.1 <sup>a</sup>	1	2.5 <sup>b</sup>	
Colistin	Duyarlı	52	98.0 <sup>a</sup>	76	85.4 <sup>b</sup>	21 <sup>a</sup>	100.0	0.011
	Dirençli	1	1.9 <sup>a</sup>	13	14.6 <sup>b</sup>	0	0.0	
Meropenem	Duyarlı	49	92.5 <sup>a</sup>	61	68.5 <sup>b</sup>	38	95.0 <sup>a</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0	2	2.2	1	2.5	
	Dirençli	4	7.5 <sup>a</sup>	26	29.2 <sup>b</sup>	1	2.5 <sup>a</sup>	
İmipenem	Duyarlı	46	100.0 <sup>a</sup>	55	69.6 <sup>b</sup>	24	92.3 <sup>a</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0	1	1.3	0	0.0	
	Dirençli	0	0.0 <sup>a</sup>	23	29.1 <sup>b</sup>	2	7.7 <sup>a</sup>	
Ertapenem	Duyarlı	49	92.5 <sup>a</sup>	60	68.2 <sup>b</sup>	38	95.0 <sup>a</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0	1	1.1	1	2.5	
	Dirençli	4	7.5 <sup>a</sup>	27	30.7 <sup>b</sup>	1	2.5 <sup>a</sup>	
Gentamisin	Duyarlı	39	73.6 <sup>ab</sup>	54	60.7 <sup>b</sup>	33	82.5 <sup>a</sup>	0.035
	Dirençli	14	26.4 <sup>ab</sup>	35	39.3 <sup>b</sup>	7	17.5 <sup>a</sup>	
Piperasilin / tazobaktam	Duyarlı	26	49.1 <sup>a</sup>	33	37.1 <sup>a</sup>	26	81.3 <sup>b</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	8	15.1 <sup>a</sup>	15	16.9 <sup>a</sup>	1	3.1 <sup>b</sup>	
	Dirençli	19	35.8 <sup>a</sup>	41	46.1 <sup>a</sup>	5	15.6 <sup>b</sup>	
Sefepim	Duyarlı	17	34.0 <sup>a</sup>	29	34.5 <sup>a</sup>	32	84.2 <sup>b</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	6	12.0	3	3.6	2	5.3	
	Dirençli	27	54.0 <sup>a</sup>	52	61.9 <sup>a</sup>	4	10.5 <sup>b</sup>	
Seftazidim	Duyarlı	16	30.2 <sup>a</sup>	31	34.8 <sup>a</sup>	31	77.5 <sup>b</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	5	9.4	6	6.7	2	5.0	
	Dirençli	32	60.4 <sup>a</sup>	52	58.4 <sup>a</sup>	7	17.5 <sup>b</sup>	
Seftriakson	Duyarlı	17	32.1 <sup>a</sup>	27	30.7 <sup>a</sup>	30	75.0 <sup>b</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0	3	3.4	3	0.0	
	Dirençli	36	67.9 <sup>a</sup>	58	65.9 <sup>a</sup>	10	25.0 <sup>b</sup>	
Siprofloksasin	Duyarlı	14	26.4 <sup>a</sup>	35	39.3 <sup>a</sup>	32	80.0 <sup>b</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	0	0.0	4	4.5	2	5.0	
	Dirençli	39	73.6 <sup>a</sup>	50	56.2 <sup>a</sup>	6	15.0 <sup>b</sup>	
Tigesiklin	Duyarlı	49	98.0 <sup>a</sup>	56	66.7 <sup>b</sup>	23	60.5 <sup>b</sup>	0.001
	Orta Duyarlı	1	2.0 <sup>a</sup>	20	23.8 <sup>b</sup>	7	18.4 <sup>b</sup>	
	Dirençli	0	0.0 <sup>a</sup>	8	9.5 <sup>a</sup>	8	21.1 <sup>b</sup>	
Trimetoprim / sulfametoksazol	Duyarlı	22	42.3 <sup>a</sup>	49	55.7 <sup>a</sup>	33	82.5 <sup>b</sup>	0.001
	Dirençli	30	57.7 <sup>a</sup>	39	44.3 <sup>a</sup>	7	17.5 <sup>b</sup>	

Tablo 4. Kolistin duyarlılık/dirençlilik sonuçlarının bakteri türleri ve yıllara göre dağılımı								
BAKTERİ	Kolistin	2016		2017		2018		P
		n	%	n	%	n	%	
A.baumannii	DUYARLI	22	100,0	43	97,7	65	100,0	0.503
	DİRENÇLİ	0	0,0	1	2,3	0	0,0	
P.aeruginosa	DUYARLI	8	100,0	20	95,2	32	91,4	0.627
	DİRENÇLİ	0	0,0	1	4,8	3	8,6	
E.coli	DUYARLI	5	83,3	14	100,0	32	97,0	0.282
	DİRENÇLİ	1	16,7	0	0,0	1	3,0	
K.pneumoniae	DUYARLI	13	100,0	20	90,9	43	81,1	0.400
	DİRENÇLİ	0	0,0	2	9,1	10	18,9	
Diğer	DUYARLI	5	100,0	7	100,0	7	100,0	0.194
	DİRENÇLİ	5	100,0	7	100,0	7	100,0	

#### 4. Tartışma

Alt solunum yolu enfeksiyonları YBÜ’de görülen hastane enfeksiyonları arasında ilk sıralarda yer alır. VİP etkenlerinin dağılımı hastanelere göre değişmekle birlikte ülkemizde genel olarak Gram negatif bakteriler izole edilmektedir (Sağmak Tartar ve ark. 2018). Gram negatif bakteriler arasında da, *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* gibi non-fermentatiflerin, etkenlerin büyük çoğunluğunu oluşturduğu bilinmektedir (Chung ve ark. 2011, Özünel ve ark. 2014, Wang ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda da endotrakeal aspirat kültürlerinden izole ettiğimiz mikroorganizmaların %53.6’sını (%34 *A.baumannii* ve %17 *P.aeruginosa*) non-fermentatif bakteriler oluşturmaktayken, bunu %23 ile *K.pneumoniae*, %14 ile *E.coli* takip etmiştir. Ülkemizde son yıllarda endotrakeal aspirat kültürleri ile yapılan çalışmalar incelendiğinde, izole edilen bakterilerin, çalışmamızla aynı sıralamaya sahip olduğu görülmüştür (Koçak ve ark. 2019, Aydemir ve ark. 2016, Karakeçe ve ark. 2014). Üreyen bakteri türlerinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde ise dağılımın her üç yılda da benzer olduğu ve anlamlı değişim göstermediği tespit edilmiştir (p=0.148) (Tablo 1).

*Acinetobacter* türleri birçok antibiyotiğe intrinsik direnç göstermeleri ve çeşitli sınıf antibiyotiklere hızlı direnç geliştirme potansiyeline sahip olmaları nedeniyle yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden ciddi hastane enfeksiyonlarına sebep olmaktadır (Eroğlu ve ark. 2015). *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen karbapenemlere karşı tüm dünyada ve ülkemizde son yıllarda direnç artışı göze çarpmakta ve özellikle YBÜ’lerinde karşılaşılan bu durum tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (Royer ve ark. 2015, Feretzakis ve ark. 2019, Uğur ve ark. 2019, Şahin ve ark. 2019). 2016 yılı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) verilerine göre invaziv *Acinetobacter spp.* izolatlarında %92.3 olarak tespit edilen yüksek karbapenem direnci, durumun ülkemiz için ciddi boyutlara ulaştığını bir kez daha ortaya koymuştur (UAMDSS Raporları [http://uamdss.thsk.gov.tr/] (Erişim tarihi: Şubat 2020). Çalışmamızda izole edilen *A.baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde; literatür ile uyumlu olarak, imipenem ve meropenem %94, siprofloksasine %97, piperasilin-tazobaktam %98, amikasine %64 direnç gösterdiği saptanmıştır. Antibiyotik direncinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde yukarıda bahsedilen antibiyotikler için her üç yılda da yüksek direnç saptandığı, dağılımın yıllar içinde anlamlı değişim göstermediği görülmüştür (p>0.05)(Tablo 3).

Gram-negatif patojenler arasında, çoklu ilaç direnci ve son seçenek ajanlara (örn., kolistin) direnç dikkat çekici boyuttadır (Rhodes ve ark. 2019). Karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının artmasıyla birlikte tedavide yeniden gündeme gelen kolistin ile ilgili yurtdışında yapılan çalışmalarda farklı direnç oranları göze çarpmaktadır. Yunanistan’da yapılan bir çalışmada YBÜ’den izole edilen *A.baumannii* suşlarında %53’lere varan direnç oranları tespit edilirken (Feretzakis ve ark. 2019), Amerika ve Avrupa ülkelerini kapsayan SENTRY sürveyans çalışmasında kolistin direnci %5’den az bulunmuştur (Sader ve ark. 2014). Ülkemizdeki 2016 yılı sürveyans sonuçlarına göre, invaziv *Acinetobacter spp.* izolatlarında kolistin direnci %6.7 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde son yıllarda yapılan bazı ulusal çalışmalarda da düşük düzey kolistin direnci (%1.8-%2) bildirilirken (Özünel ve ark. 2014, Koçak ve ark. 2019), direncin rastlanmadığı yayınlar da mevcuttur (Sargun Altunok ve ark. 2014, Aydemir ve ark. 2016, Tartar ve ark. 2018). Bizim çalışmamızda da ulusal verilerle uyumlu olarak %1 olarak bulunan direnç oranı kolistin bu bakteriye karşı en etkili ajan olduğunu göstermiştir. Fakat direnç artışının önlenmesi için akılcı

antibiyotik kullanımı doğrultusunda bu ajanın sadece yaşamı tehdit eden endikasyonlar için ayrılması gerektiği unutulmamalıdır.

Tigesiklin geniş spektrumlu bir antibiyotik olup karbapenemlere dirençli *Acinetobacter* suşlarında tercih edilebilecek bir ajandır (Şahin ve ark. 2019). Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde direnç oranının %5 ile %49 arasında geniş bir aralıkta seyrettiği görülmektedir (Sargin Altunok ve ark. 2014, Cesur ve ark. 2017, Şahin ve ark. 2019). Çalışmamızda direnç oranı %5 olarak bulunmuş ve tigesiklinin *A.baumannii*'ye karşı kolistinden sonra ikinci en etkili antibiyotik olduğu görülmüştür.

Başlıca nozokomiyal pnömoni etkenlerinden olan *P.aeruginosa*, çoklu antibiyotik direnci gösterebilmesi ve kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı hızlı direnç geliştirebilmesi nedeniyle özellikle yoğun bakım izlenen hastaların tedavilerinde sorunlara neden olmaktadır (Demirdal ve ark. 2016, Wang ve ark. 2018, Rhodes ve ark. 2018). *P.aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılan antipsödomonal penisilinler, aminoglikozidler ve florokinolonlara karşı dünyada ve ülkemizde direncin arttığı gözlenmektedir (Rhodes ve ark. 2018, Tartar ve ark. 2018). Çalışmamızda seftazidim, piperasilin tazobaktam, amikasin ve siprofloksasin direnç oranları sırasıyla %35, %50, %26 ve %48 olarak bulunmuştur. UAMDSS 2016 verileri ile sonuçlarımız karşılaştırıldığında, amikasin için oranların benzer olduğu, ancak seftazidim, TZP (piperasilin-tazobaktam) ve siprofloksasine direnç oranlarının bizim çalışmamızda az da olsa yüksek saptandığı görülmüştür. Çoklu ilaca dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklerden imipenem ve meropenem ile ilgili ülkemizdeki son yıllara ait çalışmalarda direnç oranlarının sırasıyla %29-%70 ve %26-%63 arasında değiştiği bildirilmiştir (Demirdal ve ark. 2017, Tartar ve ark. 2018, Uğur ve ark. 2019, Koçak ve ark. 2019, Hazırolan ve ark. 2016). Ülkemiz sürveyans verilerine göre ise invaziv *P.aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnci %46.1'dir. Bizim çalışmamızda imipenem direnci %27, meropenem direnci ise %19 olarak saptanmış olup ülkemiz ortalamasının altında bulunmuştur. Bununla birlikte karbapenemlere karşı artan direnç oranları *P.aeruginosa* enfeksiyonlarında kolistin kullanımını yaygınlaştırmıştır (İnce ve ark. 2014). *P.aeruginosa* suşlarına karşı kolistin duyarılığının bakıldığı çeşitli çalışmalarda Demirdal ve ark. (Demirdal ve ark. 2017) kolistine direnç oranını %1, Tümer ve ark. (2015) %3.5, Uğur ve ark. (2019) %5 olarak bildirmişlerdir. Ülkemiz sürveyans verilerine göre ise invaziv *P.aeruginosa* izolatlarında kolistin direnci %5.2'dir (UAMDSS 2016). Çalışmamızda kolistin direnci benzer şekilde % 6.5 olarak tespit edilmiştir.

*K.pneumoniae* ve *E.coli*'nin aralarında bulunduğu *Enterobacteriaceae* grubu bakteriler endotrakeal aspirat örneklerinden sıklıkla izole edilmektedir (Rhodes ve ark. 2018, Wang ve ark. 2018, Koçak ve ark. 2019, Karakeçe ve ark. 2018). Avrupa ülkelerinde ve ülkemizde genişlemiş spektrumlu betalaktamaz oranlarının artması ile *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarında karbapenemler yaygın olarak klinik kullanıma girmiştir. Bunun sonucunda özellikle *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci giderek artan oranlarda görülmeye başlamıştır. *K.pneumoniae* ve *E.coli* izolatlarında karbapenem direncini araştıran ulusal yayınlar incelendiğinde Karakeçe ve ark. (2014) bu oranları sırasıyla %16 ve %0, Aydemir ve ark. (2016) %21 ve %0, Koçak ve ark. (2019) %42.4 ve %1.7, Tartar ve ark.(2018) %58 ve %20 olarak bulmuşlardır. Ülkemiz sürveyans verilerine göre ise karbapenem direnci *K.pneumoniae* ve *E.coli* için sırasıyla %40.1 ve %5 olarak saptanmıştır (UAMDSS 2016). Bizim çalışmamızda *K.pneumoniae*'da imipenem ve meropenem direnci %29 olarak bulunurken, *E.coli*'de meropenem direnci %7.5 olarak saptanmış, imipenem direncine rastlanmamıştır. Tablo 2'de de görüldüğü gibi imipenem ve meropenem *E.coli*'de *K. pneumoniae* 'ya göre anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulunmuştur. Karbapenem direncinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde iki bakteri için de, her üç yılda yüksek direnç saptandığı, direncin yıllar içinde anlamlı değişim göstermediği görülmüştür (p>0.05). Ülkemizde *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarının kolistin direnci ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; Haciseyitoğlu ve ark.nın (2014) çalışmasında her iki bakteri için de direnç saptanmazken, *K.pneumoniae* için Koçak ve ark. (2019) %11, Koçak ve Hazırolan (2019) ise %39.5 oranında direnç bulmuşlardır. Ülkemiz sürveyans verilerine göre ise invaziv *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında kolistin direnci sırasıyla %17.5 ve %3 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda *K.pneumoniae* izolatlarında üç yıllık dönemde %15 oranında kolistin direnci saptanmıştır. Dikkat çekici olarak 2016 yılında bu izolatlarda kolistin direnci gözlenmezken, 2018 yılına gelindiğinde ciddi bir artışla bu oran %18.9'a ulaşmıştır. Üç yıllık süre zarfında saptadığımız kolistin direnci ülke ortalamasında olmakla birlikte oldukça yüksek bir düzeydedir. Ancak UAMDSS raporlarında da vurgulandığı gibi bizim çalışmamızda da kolistin direnci, EUCAST'ın önerdiği sıvı mikrodilüsyon yöntemi yerine otomatize sistem verileriyle elde edildiği için bu sonuçların gerçek direnç oranlarını yansıtmayabileceği akıld tutulmalıdır.

Çalışmamızda dikkat çekici olarak *E.coli* izolatlarının tamamının, *K.pneumoniae* izolatlarının ise %92'sinin tigesikline duyarlı olduğu bulunmuş, sonuçlarımızın ülkemizde ve yurt dışında yapılan çeşitli çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür (Haciseyitoğlu ve ark. 2014, Çetin ve ark. 2014, Feretzakis ve

ark. 2019). Elde ettiğimiz bu oranlar hastanemizde tigesiklinin hem *E.coli* hem de *K.pneumoniae* enfeksiyonlarında halen kolistine uygun bir alternatif olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, YBÜ'lerde izlenen hastalarda gelişen enfeksiyonların sıklıkla çoğul dirençli mikroorganizmalarla meydana geldiği unutulmamalıdır. VIP etkeni olarak ETA kültürlerinde üreyen mikroorganizma ve antibiyogram profilimize baktığımızda ünitemizde karbapenem direncinin *A.baumannii* suşlarında çok yüksek düzeyde olduğu, *K. pneumoniae* suşlarında ise kolistin direncinin yıllar içinde dikkat çekici oranda yükseldiği tespit edilmiştir. Bu yüksek oranlar, ünitemizde uygulanan enfeksiyon kontrol programlarının yeniden gözden geçirilmesi ve akılcı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanmasında daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Antimikrobiyal direnç patenlerinin düzenli olarak izlenerek tedavi protokollerinin bu doğrultuda güncellenmesinin, hem tedavi başarısına hem de direnç oranlarının azaltılmasına önemli katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Çalışmamız hastanemiz YBÜ'nde enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmaların direnç profillerinin belirlenmesi ve ampirik tedavinin planlanması konusunda klinisyenler için yol gösterici olacaktır.

### Kaynaklar

- Aydemir, Ö., Demiray, T., Köroğlu, M., Aydemir, Y., Karabay, O., Altındış, M. (2016). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1: 1-8
- Cesur, S., Irmak, H., Yalçın, N.A., Berktaş, M., Baysan, B., Kınıklı, S., Demiröz, A. (2017). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 9; 51-55
- Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, So TM, Yasin RM, Hsueh PR, Carlos CC, Hsu LY, Buntaran L, Lalitha MK, Kim MJ, Choi JY, Kim SI, Ko KS, Kang CI, Peck KR; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. (2011). High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med*, 84:1409-1417
- Çetin, F., Mumcuoğlu, İ., Aksoy, A., Gürkan, Y., Aksu, N.(2014). Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 71: 67-74
- Demirdal, T., Şen, P., Yula, E., Kaya, S., Nemli, S.A., Demirci, M. (2017). Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme. *Ortadoğu Tıp Derg*, 9:108-112
- Djordjevic Z.M., Folic M.M., Jankovic S.M. (2017). Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *J Infect Public Health*, 10:740-744
- Eroğlu, C., Ünal, N., Karadağ, A., Yılmaz, H., Acuner, İ.Ç., Günaydın, M. (2016). Çeşitli klinik örneklerden 2006-2011 yılları arasında izole edilen *Acinetobacter* türleri ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 73:25-32
- Feretzakis G, Loupelis E, Sakagianni A, Skarmoutsou N, Michelidou S, Velentza A, Martsoukou M, Valakis K, Petropoulou S, Koutalas E. (2019). A 2-Year Single-Centre Audit on Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* Strains from an Intensive Care Unit and Other Wards in a General Public Hospital in Greece. *Antibiotics (Basel)*. 15:8(2)
- Gupta, R., Malik, A., Rizvi, M., Ahmed, M., Singh, A. (2017). Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist*, 9:47-50



- Hacıseyitoğlu ,D., Çağ, Y., Başgönül, S., Özer, S. (2014). Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnç durumu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 44:101-106
- Hazırolan, G., Kanyılmaz, D., Mumcuoğlu, İ., Bodur, H., Yetkin, M.A., Aksu, N. (2016). Nozokomiyal enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumu: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi sürveyans verisi (2011-2015). *ANKEM Derg*, 30: 24-30
- İnce, N., Geyik, M.F., Özdemir, D., Öksüz, Ş., Daniş, A. (2014). Hastane enfeksiyonu etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılıklarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg*, 28:94-99
- Karakeçe, E., Tayfur Demiray, T., Fergül Erdoğan F., Çiftçi, İ.H. Endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen Gram negatif etkenler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5: 3
- Koçak, A.A., Yayla, B., Güçlü, A.Ü., Mirza, H.C., İstar E.H., Alışkan H.E., Başustaoğlu, A. (2019). Adana’da bir Üniversite Hastanesinde izole edilen solunum yolu patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*, 49:226-232
- Koçak, C.E., Hazırolan, G. (2019). Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarında kolistin direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*, 49:17-23
- Nazik, S., Topal, B., Şahin, A.R., Güler, S. (2018). Evaluation of antimicrobial resistance rates in *Klebsiella* isolates. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2018;7:8. <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2018>
- Özünel, L., Boyacıoğlu, Z.İ., Güreser, A.S., Taylan Özkan, A. (2014). Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde derin trekeal aspirat örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 71: 81-88
- Rhodes, N.J., Cruce, C.E., O'Donnell, J.N., Wunderink, R.G., Hauser, A.R. (2018). Resistance trends and treatment options in Gram-negative ventilator-associated pneumonia. *Curr Infect Dis Rep*, 6:20:3
- Royer, S., Faria, A.L., Seki, L.M., Chagas, T.P., Campos, P.A., Batistão, D.W., Asensi, M.D., Gontijo Filho P.P., Ribas, R.M. (2015). Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. *Braz J Infect Dis*, 19:350-357
- Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. (2014). Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram, 2009–2012. *Int J Antimicrob Agents*, 43: 328–334
- Sağmak Tartar, A., Özer, A.B., Ulu, R., Akbulut, A. (2018). Microbiological evaluation of the pathogens isolated from the endotracheal aspirate samples of the patients followed in the intensive care units: A one-year retrospective analysis. *Klinik Derg*, 31: 56-60
- Sargın Altunok, E., Koc, M.M. (2014). Yoğun bakım ünitesinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg*, 28:1-7
- Şahin A.R., Doğruer, D., Nazik, S., Aktemur, A., Öksüz, H., Aral, M., Ateş, S. (2019). Hastane kökenli patojenlerde artan antimikrobiyal direnç sorunu: *Acinetobacter baumannii*. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4: 156-169

- Toksöz, V., Yılmaz, M. (2019). Ventilatör ilişkili pnömoni hastalarından izole edilen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıkları. *Dicle Med J*, 46:641–647
- Tümer, S., Kirişçi, Ö., Özkaya, E., Çalışkan, A.(2015). Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*, 29:99-104.
- Uğur, M., Genç, S. (2019). Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının üç yıllık direnç profili. *Turk J Intensive Care*, 17:130-137
- Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) 2016 Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara. <http://uamdss.thsk.gov.tr> [Erişim Tarihi: Şubat 2020]
- Wang, Y., Zhang, R., Liu, W. (2018). Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in ventilator-associated pneumonia at a local hospital of North-eastern China. *Infect Drug Resist*, 13: 11:22