

Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları (*)

Microorganisms isolated from blood- cultures and their antimicrobial susceptibilities

Şükrü Öksüz¹, Tevfik Yavuz², İdris Şahin², Mustafa Yıldırım³, Mustafa Akgünoğlu², Demet Kaya², Elif Öztürk²

¹Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, ²Düzce Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ³Düzce Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

İletişim/ Correspondence: Tevfik Yavuz Adres / Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 81620 Düzce Tel: 0 380 5414107 Faks: 0380 5414105 E-posta: tyavuz@superonline.com

ÖZET

Eylül 2002 ve Mayıs 2004 tarihleri arasında Düzce Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültür örneklerinden izole edilen çeşitli mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya, kan kültür örneklerinde üreme saptanan 312 izolat dâhil edilmiştir. Kökenlerin dağılımı incelendiğinde 201 (%64.4)'i Gram pozitif bakteri ve 111 (%35.6) 'i Gram negatif bakteri idi. Gram pozitif bakterilerden 106 (%52.4) 'sı koagülaz negatif stafilokok, 76 (%37.8) 'sı *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), 15 (%7.4) 'i *Enterococcus* spp. ve dört (%3.6) 'ü *Streptococcus* spp idi. KNS kökenlerinin %58'i ve *S. aureus* kökenlerinin ise %78'i metisiline duyarlı olarak saptanmıştır.

Gram negatif bakterilerden 41 (%36.9) 'u *Escherichia coli* (*E.coli*), 19 (%17.1) 'u *Klebsiella* spp., 19 (%17.1) 'u *Pseudomonas aeruginosa*, 16 (%14.4) 'sı *Enterobacter* spp., üç (%2.7) 'ü *Acinetobacter* spp., üç (%2.7) 'ü *Stenotrophomonas maltophilia*, dört (%3.6) 'ü *Proteus* spp., dört (%3.6) 'ü, *Serratia* spp., iki (%1.8) 'si *Citrobacter* spp olarak tanımlanmıştır. Gram-negatif bakterilerden en sık izole edilen *Escherichia.coli*, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında en duyarlı antimikrobiyal imipenem olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Kan kültürü, antimikrobiyal, duyarlılık.

SUMMARY

The microorganisms which were isolated from blood cultures and their antibiotic susceptibilities during the between Eylül 2002 and May 2004 in Microbiology Laboratory of Duzce University Hospital were assessed retrospectively. 312 bacteria were isolated from blood culture as well as, 201 (%64.4) were Gram positive and 111 (%35.6) were Gram negative respectively. Coagulase Negative Staphylococcus (CNS) were the most frequently isolated species 106 (%52.4), followed by *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 76 (%37.8), and *Enterococcus* sp. 15 (%7.4) and *Streptococcus* sp. four (%3.6). Fifty-eight percent% of CNS and 78 % *S.aureus* isolates were susceptibilty to methicillin.

The most frequently isolated Gram-negative species were *Escherichia coli* 41 (%36.9), *Klebsiella* species (19 (%17.1), *Pseudomonas aeruginosa* 19 (%17.1), *Enterobacter* species 16 (%14.4), *Proteus* species four (%3.6), *Serratia* species four (%3.6), *Acinetobacter* species three (%2.7) *Stenotrophomonas maltophilia* three (%2.7) and *Citrobacter* species two (%1.8). The most effective antibiotics were found as imipenem for the isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* species, which were the most frequently isolated Gram-negative bacteria.

Key word: Blood culture, antimicrobial, susceptibility.

*XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde (21-25 Ekim) olarak sunulmuştur

GİRİŞ

Bir çok infeksiyon hastalığının seyri esnasında, yada travmatik ve cerrahi yaralar, yanıklar sonucunda bazı mikroorganizmalar kana karışarak septisemilere yol açabilirler. Kan kültürü, sepsis ve bakteriyemilere yol açan mikroorganizmaların soyutlaması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Çoğu zaman pozitif bir kan kültürü klinisyeni doğru tanıya yönlendirebilmektedir. Kandaki infeksiyon etkenlerinin saptanması ve duyarlılık profillerinin belirlenmesi hasta prognozu açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca etkenlerin ortaya konulması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılarak doğru tedavinin yönlendirilmesinde ve mortalitenin azaltılmasında kan kültürü sonuçları büyük önem arz etmektedir. Bakteriyemilerde etken mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikler her merkez tarafından sürekli olarak belirlenmelidir (1,2).

Bu çalışmada çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların çeşitli antimikrobiklere karşı duyarlılıkları retrospektif olarak araştırılarak antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli kliniklerinden bakteriyemi ön tanısıyla gönderilen kan kültür örnekleri BACTEC / 9050 (Becton Dickinson, Maryland, USA) otomatize sisteminde inkübe edildi. Pozitif sinyal alınan tüm örnekler %5 Koyun kanlı agar ve Eosin Metilen Blue agar (EMB) besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. Üreme gözlenen tüm bakteriler makroskopik görünimleri, koloni ve Gram boyanma özelliklerine göre incelenmiştir. İzole edilen bakterilerden Gram pozitif kökenlerin tiplendirilmesinde, katalaz ve koagülaz testlerinin yanında eskülin hidrolizi, %6.5'lük NaCl'de üreme ve API strep (Bio Merieux) tanımlama kitleri kullanıldı. Gram olumsuz çomak görünümünde olan bakte-

rilerin identifikasyonunu klasik biyokimyasal yöntemler ve API 20 E (Bio Merieux) tanımlama kitleri kullanıldı.

İzolatların in vitro duyarlılık testi için penisilin(10U), ampisilin(10µg), amoksisilin-klavulanik asit (AMC) (20µg/10µg), seftazidim(30µg), sefepim, (30µg), seftriakson30İg), oksasilin(1µg), klindamisin(2µg), eritromisin(15µg), trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), (1.25/23.75İg), vankomisin(30µg), gentamisin(10İg), siprofloksasin (5µg), amikasin (30µg) ve imipenem (10µg), diskleri kullanıldı.

Bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile NCCLS (CLSI) kriterlerine uygun olarak yapılmıştır (3). Antibiyogram sonucu orta derecede duyarlı olanlar, dirençli olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Üreme saptanan kan kültür örneklerine ait 312 suş çalışmaya dahil edildi. Kökenlerin dağılımı incelendiğinde 201 (%64.4)'i Gram pozitif bakteri ve 111 (%35.6)'i Gram negatif bakteri idi. Gram pozitif ve Gram negatif dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kan kültüründen izole edilen Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin dağılımı.

Bakteriler	n	%
Gram pozitif bakteriler (n=201)	KNS	34
	S. aureus	25
	Enterococcus	5
	Streptococcus.	1
Gram negatif bakteriler (n=111)	E. coli	13
	P. aeruginosa	6
	Klebsiella	6
	Enterobacter	5
	Proteus	1
	Serratia	1
	Acinetobacter	1
	S.maltophilia	1
	Citobacter	1
Toplam	312	100

Gram pozitif bakterilerden 106 (%52.7)'sı koagülaz negatif stafilokok, 76 (%37.8)'sı *Staphylococcus aureus* (S aureus), 15 (%7.5)'i *Enterococcus* spp. ve 4 (%1.9)'ü *Streptococcus* spp idi. Gram pozitif bakterilerin çalışmada kullanılan antibiyotiklere duyarlılıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Gram pozitif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları

Bakteri (n=201)	P	OX	GN*	S*	AMP	DA	E	VA	SXT	CIP	OFX
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	N
KNS (n=106)	5	44	71	-	-	62	50	106	51	66	68
S.aureus (n=76)	7	59	57	-	-	59	46	76	54	65	68
Enterococcus (n=15)	3	-	10	9	11	-	-	15	-	8	-

P:Penisilin, AMP:Ampisilin, OX:Oksasilin, DA:Klindamisin, E:Eritromisin, SXT:Trimetoprim-sulfametoksazol, VA:Vankomisin, GN:Gentamisin CİP:Siprofloksasin,

(-) Duyarlılık çalışılmamıştır,

(*) Enterokoklar için yüksek düzey aminoglikozid direncini gösterir.

Gram negatif bakterilerin 41 (%36.9)'i *Escherichia coli*, 19 (%17.1)'u *Klebsiella* spp., 19 (%17.1)'u *Pseudomonas aeruginosa*, 16 (%14.4)'sı *Enterobacter* spp 4 (%3.6)'ü *Proteus* spp., 4 (%3.6)'ü *Serratia* spp., 3(%2.7)'ü *S.maltophilia*, 3(%2.7)'ü *Acinetobacter* spp. 2 (%1.8)'si *Citrobacter* spp olarak tanımlandı. Bu izolatların antibiyotik duyarlılıkları Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları.

Bakteriler (n=111)	AMC	CEC	CRO	CAZ	FEP	İMP	TZP	GN	AK	SXT	CIP
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
E.coli (n=41)	30	25	34	33	33	39	31	34	39	27	34
Klebsiella (n=19)	11	5	9	15	15	19	13	13	13	8	12
Enterobacter (n=16)	10	8	12	13	14	16	12	11	15	10	11
P.aeruginosa (n= 19)	8	1	9	12	11	14	10	9	11	3	12
Acinetobacter (n=3)	0	0	0	1	1	2	1	0	1	0	1
S.maltophilia (n= 3)	0	0	1	2	1	3	0	1	2	3	3
Proteus (n= 4)	2	0	2	4	3	4	2	3	3	1	2
Serratia (n= 4)	2	0	2	4	3	4	2	3	3	1	2
Citrobacter (n=2)	1	0	2	2	2	2	1	1	2	1	2
Toplam	64	39	71	86	83	101	63	75	89	54	79

P:Penisilin, AMC:Amoksisilin-klavulonik asit, CAZ:Seftazidim, FEP:Sefepim, CRO:Seftriakson, CEC:Sefaklor, TMP-SMX:Trimetoprim-sulfametoksazol, GN:Gentamisin, CİP:Siprofloksasin, AK:Amikasin, İMP:İmipenem ve TZP:Piperasilin tazobaktam

TARTIŞMA

Sepsis hızlı tanı ve tedavi gerektiren bir patolojidir. Günümüzde hastanede yatmakta olan hastalar arasında %0.1-2.8 arasında değişen oranlarda sepsis tablosu görülmektedir (4). Sepsis insidanındaki farklılıklar her hastanenin florası ve antibiyotik duyarlılığındaki değişikliklerle açıklanmaktadır (5). Yine hastaneler arasında değişen oranlarda Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerle oluşan sepsis tablolarından söz edilmekte ve Gram negatif bakterilerin %20-64, Gram pozitif bakterilerin %27-74 arasında etken olduğu bildirilmektedir (6). Son zamanlara kadar kan kültürlerinde kontaminant olduğu düşünilen koagülaz negatif stafilokokların bakteriyemilerden en sık izole edilen kökenlerdendir (1,7).

Çalışmamızda kan kültürlerinde üreme saptanan hastalardan izole edilen kökenler değerlendirilmiş ve Gram pozitif bakteriler ve Gram negatif çomakların sıklığı sırasıyla %64.4 ve %35.6 oranında saptanmıştır. Gram pozitif bakterilerden en sık koagülaz negatif stafilokok ikinci sıklıkta *S.aureus* izole edilmiştir. Gram negatif bakterilerden sırasıyla *E.coli*, *Klebsiella* spp ve *P.aeruginosa* en sık izole edilen kökenler olmuştur (Tablo1).

Çalışmamızda izole edilen koagülaz negatif stafilokok ve *S. aureus* kökenlerinde yüksek oranda penisilin direnci saptanmıştır (Tablo 2). Aynı izolatların oksasilin direnci ise sırasıyla %58 ve %78 olarak belirlenmiştir. Köksal ve ark. yaptıkları çalışmada kan örneklerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokok ve *S. aureus* kökenlerinde aynı oranları sırasıyla %56 ve %51 olarak saptamış ve metisilin dirençli kökenlerde çoklu ilaç direnci bildirmişlerdir (1). Reymolds ve ark. ise oksasilin direncini *S. aureus* kökenlerinde %58, koagülaz negatif stafilokok kökenlerinde ise %24 olarak saptamışlardır. (9)

Enterokoklarda vankomisin direncinin varlığı, yüksek düzey aminoglikozid direncinin giderek yaygınlaşması, enterokok infeksiyonlarının tedavisinde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmak-

tadır. Yapılan bir çalışmada (10) kan kültürlerinden izole edilen *Enterokok faecalis* suşlarında yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direncini sırasıyla %44 ve %40 olarak bulunmuştur. Adı geçen çalışmada Enterokok faecium kökenlerinde yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnci %21 ve %79 olarak saptanmıştır (10). Çalışmamızda Enterokok izolatlarında streptomisin ve gentamisine yüksek düzey direnç sırasıyla %66.6 ve %60 olarak saptanmıştır. Enterokok kökenlerinin hiç birinde vankomisin direnci saptanmamıştır.

Çalışmamızda imipenem direnci Gram negatif kökenlerden *P aeruginosa* ve *E.coli* izolatlarında sırasıyla %16.4 ve %4.8 olarak saptanmış, diğer Gram negatif kökenlerde imipenem direnci tespit edilmemiştir. Atay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kan kültürlerinden izole edilen non fermentatif çomaklarda imipenem direncinin giderek arttığını bildirmişlerdir (11). Çalışmamızda imipenem direncinin diğer çalışmalar göre daha yüksek olarak saptanmış olması kökenlerin sayısının az olmasına bağlanmıştır (11,12). Ancak alternatif olarak kullanılan bu antibiyotiğe karşı son yıllarda Gram negatif çomaklar da direnç artışı geliştiği de unutulmamalıdır.

Köksal ve ark kan kültüründen izole edilen *Klebsiella* ve *Enterobacter* kökenlerinde gentamisin direncini %36, amikasin direncini %21 olarak saptamışlardır (8). Adı geçen çalışmada *E.coli* kökenleri aminoglikozidlere en az dirençli (%3-21) izolat olarak saptanmıştır (8). Bu çalışmada amikasin ve gentamisin; *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *E.coli* kökenlerinde benzer oranlarda olmakla birlikte amikasin direnci daha düşük oranlarda saptanmıştır (Tablo 3).Bulgularımız diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Karlowsky ve ark. kan kültüründen izole edilen *K. pneumoniae* (90.3-91.4%) ve *E. Coli* kökenlerinde %86.0-86.7' oranında florokinolon duyarlılığı saptamışlardır (13). Köksal ve ark yaptıkları çalışmada *Klebsiella* ve *Enterobacter* kökenlerinde %18, *E.coli* kökenlerinde %15 ve *Pseudomo-*

nas kökenlerinde %34 oranında kinolon direnci saptamışlardır.(8). Çalışmamızda *E.coli* kökenlerinde %82.9, *Klebsiella* ve *Enterobacter* kökenlerinde %63.1-%68.7 ve *P aeruginosa*'da %63.1 oranında siprofloksasine duyarlılık saptanmıştır. Bu grup antimikrobialer geniş etki spektrumuna sahip olmalarına rağmen tedavide kendilerine karşı hızlı gelişen direnç göz önünde bulundurulmalıdır.

Beta laktam, beta- laktamaz inhibitörü kombinasyonları Gram negatif çomakların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Aktaş ve ark. yaptıkları çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *E.coli* kökenlerinde %11, *Enterobacter aerogenes* kökenlerinde %21.8 oranında AMC direnci saptamışlardır (14). Şener ve ark. kan kültürlerinden soyutlanan *E.coli* kökenlerinde %82.6 oranında TZP duyarlılığı saptamışlardır (7). Bu çalışmada *E.coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* kökenlerinde AMC duyarlılığı sırasıyla %73.1, %57.8 ve %68.4; TZP duyarlılığı ise aynı izolatlarda sırasıyla %75.6, %62.5 ve %68.7 oranında saptanmıştır. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde aynı oranlar %42.1 ve %52.6) olarak bulunmuştur.

Yurtsever ve ark yaptıkları çalışmada kan kültüründe üreyen *P.aeruginosa*, *E.coli* ve *Enterobacter* kökenlerinde seftazidim duyarlılığını sırasıyla %54, %77 ve %75; seftriakson duyarlılığını ise yine aynı kökenlerde sırasıyla %50, %22 ve %25 olarak bildirmişlerdir (2). Çalışmamızda kullanılan seftazidim ve seftriaksona karşı *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının duyarlılıklar sırasıyla %75 ve %47.3; *E.coli* izolatların ise %82.9 ve %80.4 oranında saptanmıştır. *Enterobacter* ve *Klebsiella* kökenlerinde seftazidim duyarlılığı sırasıyla %57.8 ve %68.4; aynı kökenlerde seftriakson duyarlılığı yine sırasıyla %62.5 ve %68.7 olarak saptanmıştır (Tablo 3.) Bulgularımız diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur

Sonuç olarak, bakteriyemili olguların tedavisinde klinisyene yol gösterecek olan bu tip çalışmaların her merkezde belirli aralıklarla yapılması ve

her hastanenin kendi bakteri florasını ve bu bakterilerin antibiyotik duyarlılık paternlerini belirlemesi gerekir. Böylece rasyonel verilere dayalı uygun antibiyotik uygulama politikalarının oluşturulması sağlanmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Köksal F, Samastı M. Kan kültüründen İzole edilen stafilkoklarda antibiyotik direnci. ANKEM derg 2002; 16: 10-13.
2. Yurtsever SG, Baran N, Afşar i, Yalçın MA, Kurultay N, Türker M. İzmir eğitim ve araştırma hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. Klimik Dergisi 2006; 19: 56-59.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th ed. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2005).
4. Maki DG. Nosocomial bacteremia: An epidemiological overview. Am J Med 1981; 70: 719-732
5. Töreci K. Antibiyotikler ve hastane infeksiyonları ANKEM Derg 1991; 5: 79-82.
6. Doğanay M. Sepsis. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanaya M eds. İnfeksiyon hastalıkları, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 1996: 473.
7. Şener AG, Er H, Türker M. Hemokültürlerden soyutlanan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM derg 2001: 15: 714-717.
8. Köksal F, Samastı M. Kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 2002: 33:187-192.
9. Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, Mac Gowan A. BSAC extended working party on bacteraemia resistance surveillance. antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the uk and ireland 2001-2002: The BsaC bacteraemia resistance surveillance programme, J Antimicrob Chemother 2004; 53:1018-1032.
10. Bartoloni A, Stefani S, Montella A, Leani S, Fonci R, Buanonimini MI, Pecile P. High level aminoglycoside resistance and glycopeptide resistance among enterococci isolated from blood cultures, Clin Microbiol Infect 1997: 385:1990-1995.
11. Atay T, Biçmen M, Gülay Z. Kan kültürlerinden izole edilen non fermentatif çomaklar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM derg 2002; 16: 108.
12. Ünlü GV, Ünlü M, Bakıcı MZ, Gür D. Kan kültürlerinden soyutlanan gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnci ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz oranları, İnfeksiyon Dergisi 2003; 17:459-463.

13. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Volturo GA. Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2004; 3:7.

14. Aktaş O, Felek R, Çelebi S. Kan kültürlerinden sık olarak izole edilen bakterilerin antimikrobiklere duyarlılıkları. ANKEM derg 1994; 8: 45-50.