

Bir Üniversite Hastanesinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Enterobacterales* Takımı Üyelerinin Dağılımının ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının İncelenmesi

Distribution and Antimicrobial Susceptibilities of Members of Enterobacterales Isolated from Blood Cultures in a University Hospital

Hasan Cenk Mirza*[✉], Banu Sancak**[✉]

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Mirza HC, Sancak B. Bir üniversite hastanesinde kan kültürlerinden izole edilen *enterobacterales* takımı üyelerinin dağılımının ve antimikrobiyal duyarlılıklarının incelenmesi, Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):348-53.

Öz

Amaç: *Enterobacterales* takımı içerisindeki bakteriler, insanlarda çok çeşitli hastalıklar oluşturabilmektedirler. Bu çalışmanın amacı, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacterales* takımı içerisindeki bakterilerin cins/tür dağılımının incelenmesi ve antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılmasıdır.

Yöntem: Temmuz 2014 ile Nisan 2018 tarihleri arasında kan kültürlerinde üreyen *Enterobacterales* takımı üyeleri, çalışmaya dâhil edilmiştir. Bakterilerin tanımlanması için MALDI-TOF MS yöntemi kullanılmıştır. İzolatların antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının saptanması amacıyla otomatize sistem (2014 ile 2018 yılları arasındaki izolatlar için VITEK 2 Compact, 2018 yılı izolatları için BD Phoenix) ve disk difüzyon testi kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları EUCAST rehberindeki sınır değerlere göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kan kültürlerinden toplam 1.765 adet *Enterobacterales* üyesi bakteri izole edilmiştir. Sırasıyla en sık *Escherichia coli* (%47.6), *Klebsiella* (%34.1), *Enterobacter* (%6), *Proteus* (%4.4) ve *Serratia* spp. (%3.5) izole edilmiştir. *Salmonella*, *Citrobacter*, *M. morganii*, *Pantoea*, *Raoultella* ve *Providencia* spp. kandan izole edilen diğer *Enterobacterales* üyeleri olmuştur. *E. coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* spp. izolatlarında en düşük direnç oranının görüldüğü antibiyotikler meropenem ve amikasin olmuştur. Bununla birlikte, *Klebsiella* izolatlarında %21.1 oranında meropenem direnci gözlenmiştir. *Proteus* izolatlarına karşı en etkili antibiyotikler meropenem ve piperasilin-tazobaktam olmuş, bu antibiyotiklere karşı direnç gözlenmemiştir. *Serratia* izolatlarında en düşük direnç oranının görüldüğü antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol (%0) olmuştur. *Salmonella* izolatlarında %26.1 oranında siprofloksasin direnci saptanırken; trimetoprim-sülfametoksazol ile ampisiline karşı direnç saptanmamıştır. *Citrobacter* izolatlarında meropenem, amikasin ve gëfepime karşı direnç saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarının, *Enterobacterales* kaynaklı bakteriyemilerin tedavisinde uygulanacak antibiyotiklerin seçiminde yol gösterici olabileceği; ayrıca bakteriyemi etkeni *Enterobacterales* üyelerinin dağılımı konusundaki epidemiyolojik bilgi gereksinimini karşılayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Enterobacterales*, epidemiyoloji, kan kültürü, antimikrobiyal duyarlılık testi, antibiyotik duyarlılık testi

ABSTRACT

Objective: Members of *Enterobacterales* can cause various diseases in humans. The objective of this study was to determine the genus/species distribution and antimicrobial susceptibilities of *Enterobacterales* isolated from blood cultures in Central Laboratory of Hacettepe University Hospital.

Method: *Enterobacterales* isolated from blood between July-2014 and April-2018 were included in the study. MALDI-TOF MS was used for the identification of isolates. Antimicrobial susceptibilities were determined with automated system (VITEK 2 Compact for the isolates between 2014 and 2018; BD Phoenix for the isolates in 2018) and disk diffusion method. Results of antimicrobial susceptibility testing were interpreted according to EUCAST breakpoints.

Results: In total, 1765 isolates belonging to the order *Enterobacterales* were isolated from blood cultures. The most common microorganisms were *Escherichia coli* (47.6%), *Klebsiella* (34.1%), *Enterobacter* (6%), *Proteus* (4.4%) and *Serratia* spp. (3.5%), respectively. The remaining isolates included *Salmonella*, *Citrobacter*, *M. morganii*, *Pantoea*, *Raoultella* and *Providencia* spp. The lowest resistance rates among *E. coli*, *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. isolates were observed against meropenem and amikacin. However, 21.1% of *Klebsiella* isolates were resistant to meropenem. The most active antimicrobials against *Proteus* isolates were piperacillin-tazobactam and meropenem. Resistance was not observed against piperacillin-tazobactam and meropenem among *Proteus* isolates. The most active antimicrobial against *Serratia* isolates was trimethoprim/sulfamethoxazole with a resistance rate of 0%. Resistance was not noted against ampicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole among *Salmonella* isolates, whereas 26.1% of isolates were resistant to ciprofloxacin. All *Citrobacter* isolates were susceptible to meropenem, amikacin and cefepime.

Conclusion: Findings of our study may guide the selection of proper antimicrobials for the treatment of bacteremia caused by *Enterobacterales*. Furthermore, this study provides important epidemiological information regarding the distribution of members of *Enterobacterales* causing bacteremia.

Keywords: *Enterobacterales*, epidemiology, blood culture, antimicrobial susceptibility testing, antibiotic susceptibility testing

Alındığı tarih / Received:
23.03.2021 / 23.March.2021

Kabul tarihi / Accepted:
14.06.2021 / 14.June.2021

Erken çevrimiçi / First Published:
23.09.2021 / 23.September.2021

ORCID Kayıtları

H.C. Mirza 0000-0002-8853-3893
B. Sancak 0000-0002-0098-4674

✉ cenkmirza@baskent.edu.tr

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

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

GİRİŞ

Enterobacteriaceae ailesi, tıbbi öneme sahip birçok bakteri cinsi ve türünü barındırmaktadır. Bu aile içerisinde bulunan bakterilerin ortak özellikleri arasında Gram-negatif olmaları, spor oluşturmamaları, fakültatif anaerop olmaları, glukozu fermente etmeleri, nitratı nitrite indirgemeleri, katalaz testlerinin pozitif olması ve oksidaz testlerinin negatif olması (*Plesiomonas* hariç) sayılabilir⁽¹⁾. Toprakta, suda, bitkilerde yaygın olarak bulunan bu bakteriler, ayrıca insanların ve birçok hayvanın bağırsak florasının önemli bir bölümünü oluşturur. *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri aynı zamanda insanlarda çok çeşitli hastalıklar oluşturabilmektedirler. Tüm bakteriyemilerin üçte birinden, üriner sistem enfeksiyonlarının %70'inden fazlasından ve birçok intestinal enfeksiyondan sorumludurlar⁽²⁾. Sonuçları 2016 yılında yayınlanan taksonomik bir çalışma sonrasında; daha önce *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde yer alan bazı cinsler, *Enterobacterales* takımı içerisinde oluşturulan başka aileler içerisine aktarılmıştır. Bu cinslere örnek olarak *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia*, *Yersinia*, *Erwinia*, *Pantoea* ve *Hafnia* verilebilir⁽³⁾.

Çalışmamızın amacı, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na gönderilen kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacterales* takımı içerisindeki bakterilerin cins/tür dağılımının incelenmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılmasıdır. Literatürde taksonomik değişikliklerden önce yayınlanan çalışmalarla da uyumu sağlamak amacıyla; çalışmamız, kan kültürlerinden izole edilen ve daha önce *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde yer alan cinsleri de kapsamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından (20.04.2021 tarih ve GO 21/547 kayıt numarası) onaylanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'na Temmuz 2014 ile Nisan 2018 tarihleri

arasında gönderilen kan kültürlerinde üreyen *Enterobacterales* takımı üyeleri çalışmamıza dâhil edilmiştir. Her hastadan tek izolat çalışmamıza alınmıştır.

Kan kültürlerinin inkübasyonu için 2014-2018 yılları arasında BacT/ALERT (bioMérieux, Fransa) kan kültürü sistemi, 2018 yılında ise BD BACTEC™ FX (BD, ABD) kan kültürü sistemi kullanılmıştır. Bakterilerin tanımlanması için MALDI-TOF MS yöntemi [2014 ile 2018 yılları arasındaki izolatlar için VITEK MS (bioMérieux, Fransa), 2018 yılı izolatları için Microflex LT (Bruker Daltonics, Almanya)] kullanılmıştır. İzolatların ampisilin (AMP), amoksisilin-klavulanik asit (AMC), piperasilin-tazobaktam (PTZ), seftazidim (CAZ), sefepim (FEP), meropenem (MEM), siprofloksasin (CIP), trimetoprim/sulfametoksazol (SXT), amikasin (AMK) ve gentamisin (GEN) antibiyotiklerine karşı duyarlılıklarının saptanması amacıyla otomatize sistem [2014 ile 2018 yılları arasındaki izolatlar için VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa), 2018 yılı izolatları için BD Phoenix (Sparks, ABD)] ve disk difüzyon testi kullanılmıştır. Meropeneme karşı direnç saptanması hâlinde, doğrulama amacıyla gradiyent difüzyon yöntemi (Etest, bioMérieux, Fransa) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları EUCAST rehberindeki duyarlılık sınır değerlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁴⁾. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda "orta duyarlı" olarak bulunan izolatlar "dirençli" kabul edilmiştir. İzolat sayısı beş ve altında olan türler için, antibiyotiklere direnç oranı hesaplanmamıştır.

BULGULAR

Çalışmamızın kapsadığı tarihler arasında kan kültürlerinden toplam 1.765 adet *Enterobacterales* üyesi bakteri izole edilmiştir. İzolatların %47.6'sını *Escherichia coli* oluştururken, %34.1'ini *Klebsiella* spp., %6'sını *Enterobacter* spp., %4.4'ünü *Proteus* spp., %3.5'ini *Serratia* spp., %1.3'ünü *Salmonella* spp., %1.1'ini *Citrobacter* spp. oluşturmuştur. *M. morgani*, *Pantoea* spp., *Raoultella* spp. ve *Providencia* spp. ise izolatların kalan %1.9'lük kısmını oluşturmuştur. İzolatların cins/tür dağılımı, sayıları ve antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacterales* takımı üyelerinin dağılımı ve antibiyotik direnci [n(%)].

Mikroorganizma (n)	AMP	AMC	PTZ	CAZ	FEP	MEM	AMK	GEN	CIP	SXT
<i>Escherichia coli</i> (841)	644 (76.6)	494 (58.7)	218 (25.9)	328 (39)	342 (40.7)	13 (1.5)	78 (9.3)	202 (24)	486 (57.8)	451 (53.6)
<i>Klebsiella</i> spp. (602)	R	399 (66.3)	361 (60)	340 (56.5)	315 (52.3)	127 (21.1)	108 (17.9)	195 (32.4)	307 (51)	266 (44.2)
<i>K. pneumoniae</i> (513)	R	345 (67.3)	327 (63.7)	322 (62.8)	303 (59.1)	122 (23.8)	104 (20.3)	186 (36.3)	280 (54.6)	256 (49.9)
<i>K. oxytoca</i> (59)	R	24 (40.7)	22 (37.3)	5 (8.5)	9 (15.3)	3 (5.1)	3 (5.1)	6 (10.2)	20 (33.9)	8 (13.6)
<i>K. aerogenes</i> (30)	R	R	12 (40)	13 (43.3)	3 (10)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (10)	7 (23.3)	2 (6.7)
<i>Enterobacter cloacae</i> kompleksi (106)	R	R	*23 (38.3)	40 (37.7)	36 (34)	15 (14.2)	15 (14.2)	26 (24.5)	36 (34)	32 (30.2)
<i>Proteus</i> spp. (78)	37 (47.4)	17 (21.8)	0 (0)	5 (6.4)	7 (9)	0 (0)	4 (5.1)	17 (21.8)	42 (53.8)	42 (53.8)
<i>P. mirabilis</i> (71)	30 (42.3)	14 (19.7)	0 (0)	5 (7)	7 (9.9)	0 (0)	4 (5.6)	17 (23.9)	40 (56.3)	38 (53.5)
<i>P. vulgaris</i> (5)	R	2 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)	3 (-)
<i>P. penneri</i> (2)	R	1 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)	1 (-)
<i>Serratia</i> spp. (62)	61 (98.4)	60 (96.8)	15 (24.2)	8 (12.9)	4 (6.5)	9 (14.5)	5 (8.1)	5 (8.1)	15 (24.2)	0 (0)
<i>S. marcescens</i> (60)	R	R	15 (25)	8 (13.3)	4 (6.7)	9 (15)	5 (8.3)	5 (8.3)	15 (25)	0 (0)
<i>S. liquefaciens</i> (2)	1 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<i>Salmonella</i> spp. (23)	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	6 (26.1)	0 (0)
<i>Citrobacter</i> spp. (20)	R	15 (75)	3 (15)	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	6 (30)	1 (5)
<i>C. freundii</i> (12)	R	R	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)
<i>C. koseri</i> (3)	R	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)	0 (-)
<i>C. braaki</i> (3)	R	R	1 (-)	2 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)	0 (-)
<i>C. farmeri</i> (1)	R	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<i>C. amolanaticus</i> (1)	R	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<i>M. morgani</i> (16)	R	R	2 (12.5)	4 (25)	1 (6.3)	0 (0)	1 (6.3)	2 (12.5)	10 (62.5)	5 (31.3)
<i>Pantoea</i> spp. (8)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Raoultella</i> spp. (7)	R	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)
<i>R. ornithinolytica</i> (4)	R	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<i>R. planticola</i> (3)	R	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)
<i>Providencia</i> spp. (2)	R	R	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)	1 (-)	0 (-)
<i>P. rettgeri</i> (1)	R	R	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)	0 (-)
<i>P. stuartii</i> (1)	R	R	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	1 (-)	0 (-)	0 (-)

* 60 izolatın piperasilin/tazobaktam duyarlılık sonucuna ulaşılabilmektedir.

R: Doğal dirençli

TARTIŞMA

Kan kültürlerinde üreyen *Enterobacterales* üyelerinin cins/tür dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırıldığı çalışmamızda sırasıyla en sık *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp, *Proteus* spp. ve *Serratia* spp. izole edilmiştir. Tüm *Enterobacterales* üyelerinin %87.8'ini *E. coli*, *Klebsiella* ve *Enterobacter* spp. oluşturmuştur. Daha önce yapılan çalışmaların çoğunda, kandan izole edilen *Enterobacterales* takımı üyeleri içerisinde ilk üç sıradaki cins/türün çalışmamızdaki gibi *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp. şeklinde olduğu görülmektedir⁽⁵⁻⁹⁾. Bununla birlikte, bu sıralamanın değiştiği bazı çalışmalara da rastla-

mak olasıdır. İzmir'de yapılan bir çalışmada, kan kültürlerinde üreyen *Enterobacterales* üyeleri içerisinde sırasıyla en sık *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* ve *Serratia marcescens* izole edilmiştir⁽¹⁰⁾. Şirin ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından yürütülen başka bir çalışmada da *S. marcescens*; *E. coli* ve *K. pneumoniae*'dan sonra en sık izole edilen *Enterobacterales* üyesi olmuştur.

Çalışmamızdaki *E. coli* izolatlarında direncin en düşük görüldüğü antibiyotikler meropenem (%1.5) ve amikasin (%9.3); en yüksek görüldüğü antibiyotik ise ampisilin (%76.6) olmuştur. Bu sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumludur^(7, 9-11).

Çalışmamızda, *Klebsiella* spp. izolatlarının direnç oranının en düşük olduğu antibiyotik amikasin (%17.9) olmuştur. *Klebsiella* spp. izolatlarının %21.1'inde ise meropenem direnci gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda, kandan izole edilen *Klebsiella* spp. arasında meropenem direnci %0 ile %44.4 arasında bildirilmiştir^(7, 9-11). Çalışmamızda, *Klebsiella* cinsi içerisinde amoksisilin-klavulanik asit haricinde tüm antibiyotiklere karşı en yüksek direnç oranının görüldüğü tür, *K. pneumoniae* olmuştur. *Klebsiella aerogenes* amoksisilin-klavulanik asite doğal dirençli olduğu için, bu antibiyotiğe karşı direnç oranının en yüksek olduğu (%100) tür olarak kabul edilmiştir.

Amikasin ve meropenem, çalışmamızdaki *Enterobacter* spp. izolatlarına karşı da en etkili antibiyotikler olarak saptanmış, her iki antibiyotiğe de %14.2 oranında direnç gözlenmiştir. Atik ve ark.⁽⁷⁾ tarafından yönetilen çalışmada da amikasin, kandan izole edilen *Enterobacter* spp. suşlarına karşı en yüksek etkinlik gösteren antibiyotik olarak saptanmış, amikasin direnç oranı %2.5 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, çalışmamızdaki *Enterobacter* spp. izolatlarındaki antibiyotik direnç oranlarının, Atik ve ark.⁽⁷⁾ tarafından yönetilen çalışmaya kıyasla daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda izole edilen *Proteus* spp. izolatlarında direnç oranının en yüksek olduğu (%53.8) antibiyotikler siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol olarak saptanmıştır. Siprofloksasin direncinin ülkemizde yapılan diğer çalışmalardan^(7,11) yüksek olduğu, trimetoprim-sülfametoksazol direncinin ise Şirin ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından yönetilen çalışmayla uyumlu olduğu görülmüştür. *Proteus* cinsi içerisinde en sık *Proteus mirabilis* izole edilmiş; ayrıca beş adet *Proteus vulgaris* ve iki adet *Proteus penneri* izole edilmiştir. *P. mirabilis*'in doğal dirençli olduğu antibiyotiklere ek olarak *P. vulgaris* ve *P. penneri*'nin ampisilin, sefazolin, sefalotin ve sefuroksime de doğal dirençli olduğu bilinmektedir⁽¹²⁾.

Serratia marcescens çalışmamızda kandan izole edilen *Enterobacterales* üyelerinin %3.4'ünü oluşturmuştur. Çalışmamızdaki *S. marcescens* izolatlarında meropenem direnci (%15), geniş spektrumlu sefalos-

porin (seftazidim, sefepim) direncinden daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni, şu ana kadar sadece *S. marcescens*'de tanımlanmış olan SME karbapenemazlar olabilir. SME enzimlerinin geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı zayıf hidrolitik aktivite gösterdiği bilinmektedir⁽¹³⁾. Çalışmamızdaki *S. marcescens* izolatlarında en düşük direnç oranının görüldüğü antibiyotik trimetoprim-sülfametoksazol (%0) olmuştur.

Salmonella'nın, Sahra Altı Afrika ülkelerinde görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir. Afrika'da 6 ülkenin katılımıyla yapılan çalışmada, bakteri üremesi saptanan kan kültürlerinin %47.1'inden *Salmonella* spp. izole edilmiştir⁽¹⁴⁾. Çin'de ise 19 hastanenin katılımıyla yapılan ve kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin araştırıldığı bir çalışmada *E. coli* ve *Klebsiella*'dan sonra en sık *Salmonella* spp. izole edilmiş; izolatların %10.4'ünü oluşturmuştur⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda, *Salmonella* spp., izolatların %1.3'ünü oluşturmuştur. Bununla birlikte, çalışmamızdaki *Salmonella* izolatlarında önemli oranda (%26.1) siprofloksasin direnci saptanmıştır.

Citrobacter spp., çalışmamızda kandan izole edilen *Enterobacterales* takımı üyelerinin %1.1'ini oluşturmuştur. Dünyanın farklı yerlerinde ve ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında, bu oranın %0 ile %4.1 arasında değiştiği görülmektedir^(6,7,9,11,15-17). Çalışmamızda, kandan izole edilen *Citrobacter* izolatlarının %60'ını *Citrobacter freundii* oluşturmuştur. *Citrobacter koseri*, *Citrobacter braaki*, *Citrobacter farmeri* ve *Citrobacter amalonaticus*, kandan izole edilen diğer türlerdir. Çalışmamızdaki *Citrobacter* spp. izolatlarında meropenem, amikasin ve sefepime karşı direnç saptanmamıştır. Bununla birlikte, izole edilen suşlar arasında özellikle *C. freundii* ve *C. braaki*'nin doğal dirençli olduğu antibiyotik sayısının fazla olması, bu türlerin önemini artırmaktadır⁽¹⁸⁾.

Yurt dışında ve ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, *Morganella morganii* izolatlarının kandan izole edilen *Enterobacterales* içerisindeki oranı %0 ile %1.9 arasında saptanmıştır^(6,7,11,15,17). Çalışmamızda bu oran %0.9 olarak bulunmuştur. Meropenem, çalışmamızdaki *M. morganii* izolatlarına karşı en etkili antibiyotik ola-

rak saptanmış; direnç oranının en yüksek olduğu (%62.5) antibiyotik ise siprofloksasin olmuştur.

Pantoea, *Raoultella*, *Providencia* spp. izolatlarının toplamı, çalışmamızdaki *Enterobacterales* izolatlarının %1'ini oluşturmuştur. *Pantoea* spp. izolatlarında ampisilin haricinde antibiyotik direnci gözlenmemiştir. Toplamda yedi adet *Raoultella* spp. izole edilmiş, bunlardan dördü *Raoultella ornithinolytica*, üçü ise *Raoultella planticola* olarak tanımlanmıştır. Bu iki tür, *Raoultella* cinsi içerisinde en sık karşılaşılan türlerdir. *Raoultella* spp. izolatlarının genellikle antibiyotiklere duyarlı olduğu bilinmektedir⁽¹⁹⁾. Trimetoprim-sülfametoksazol ile doğal dirençli olduğu ampisilin haricinde, *Raoultella* spp. izolatlarında çalışmamızdaki antibiyotiklere karşı direnç saptanmamıştır. Kandan izole edilen *Enterobacterales* üyeleri içerisinde en düşük orana sahip (%0.1) bakteri cinsi *Providencia* olmuştur. Çalışmamızda bir *Providencia rettgeri* ve bir *Providencia stuartii* olmak üzere iki adet *Providencia* spp. izole edilmiştir.

Her ne kadar antibiyotik duyarlılık testleri için altın standart sıvı mikrodilüsyon yöntemi olsa da, klinik örnek yükünün yüksek olduğu hastanelerde sonuçlar otomatize cihazlar kullanılarak verilmektedir. Çalışmamızın kapsadığı tarihler arasında, izolatların antibiyotik duyarlılıklarının saptanması için iki farklı otomatize cihaz kullanılması, çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalarda *Enterobacteriaceae* için genellikle sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile otomatize sistem sonucu uyumu yüksek olsa da otomatize sistem sonuçlarının yakından takibi önemlidir. Klinik örneklerden izole edilen enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların dağılımının ve antibiyotik duyarlılıklarının her merkez tarafından takip edilmesi, antibiyotik tedavisinin yönlendirilmesi açısından⁽⁷⁾ ve epidemiyolojik açıdan önemlidir. Kan dolaşımı enfeksiyonları önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında olup⁽²⁰⁾, *Enterobacterales* takımı üyeleri bakteriyemilerin önemli bir kısmından sorumludur^(21, 22). Çalışmamızın sonuçlarının, *Enterobacterales* kaynaklı bakteriyemilerin tedavisinde uygulanacak antibiyotiklerin seçiminde yol gösterici olabileceği; ayrıca bakteriyemi etkeni *Enterobacterales* üyelerinin dağılımı konusundaki epidemiyolojik bilgi ihtiyacını karşılaya-

bileceği düşünülmektedir.

Etik Kurulu Onayı: Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından (20.04.2021 tarih ve GO 21/547 kayıt numarası) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of Hacettepe University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (04.20.2021; GO 21/547).

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

KAYNAKLAR

1. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases. Philadelphia (PA): Elsevier/Saunders, 2015:2503-17.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. Philadelphia: Elsevier, 2013.
3. Adeolu M, Alnajjar S, Naushad S, S Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the '*Enterobacterales*': proposal for *Enterobacterales* ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66(12):5575-99. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001485>
4. EUCAST. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 11.0 [http://www.eucast.org/clinical_breakpoints]. (Erişim tarihi: 10/03/2021).
5. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. Am J Med. 2010;123(9):819-28. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.03.021>
6. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in blood cultures. Emerg Infect Dis. 2015;21(3):504-7. <https://doi.org/10.3201/eid2103.141277>
7. Kula Atik T, Uzun B. Kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2020;34(2): 33-40. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.033>
8. Kaya S, Arıdoğan BC, Çetin H, Demirci M. Çocuk

- hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. Fırat Tıp Dergisi. 2007;12(1):34-6.
9. Akyıldız Ö, Beşli Y, Kocagöz AS. Yoğun bakım ünitesinde bakteriyemi tanısı ile takip edilen hastaların değerlendirilmesi. Cukurova Med J. 2019;44(Suppl 1):521-8.
<https://doi.org/10.17826/cumj.623795>
 10. Ece G. Kan kültüründe üreyen izolatların dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profilinin incelenmesi. Haseki Tıp Bülteni. 2013;51(4):151-6.
<https://doi.org/10.4274/Haseki.1044>
 11. 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(4):269-78.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899>
 12. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.
 13. Hemarajata P, Amick T, Yang S, et al. Selection of hyperproduction of AmpC and SME-1 in a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* isolate during antibiotic therapy. J Antimicrob Chemother. 2018;73(5):1256-62.
<https://doi.org/10.1093/jac/dky028>
 14. Al-Emran HM, Eibach D, Krumkamp R, et al. A multicountry molecular analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhi with reduced susceptibility to ciprofloxacin in sub-Saharan Africa. Clin Infect Dis. 2016;62(Suppl 1): S42-6.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ788>
 15. Liu XJ, Lyu Y, Li Y, Xue F, Liu J. Trends in antimicrobial resistance against *Enterobacteriaceae* strains isolated from blood: A 10-year epidemiological study in Mainland China (2004-2014). Chin Med J (Engl). 2017;130(17):2050-55.
<https://doi.org/10.4103/0366-6999.213407>
 16. Kajumbula H, Fujita AW, Mbabazi O, et al. Antimicrobial drug resistance in blood culture isolates at a tertiary hospital, Uganda. Emerg Infect Dis. 2018;24(1):174-5.
<https://doi.org/10.3201/eid2401.171112>
 17. Çiçek A, Kuzucu Ç, Durmaz R, Yoloğlu S. Bir yıllık sürede kan kültürlerinin klinik, epidemiyolojik ve bakteriyolojik yönden prospektif analizi. Flora. 2006;11(1):37-44.
 18. EUCAST. Expert rules and intrinsic resistance. EUCAST advice on intrinsic resistance and exceptional phenotypes v3.2 European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. [http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/] (Erişim tarihi: 17/03/2021).
 19. Sękowska A. *Raoultella* spp.-clinical significance, infections and susceptibility to antibiotics. Folia Microbiol (Praha). 2017;62(3):221-7.
<https://doi.org/10.1007/s12223-016-0490-7>
 20. López-Pintor JM, Navarro-San Francisco C, Sánchez-López J, et al. Direct antimicrobial susceptibility testing from the blood culture pellet obtained for MALDI-TOF identification of *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(6):1095-104.
<https://doi.org/10.1007/s10096-019-03498-y>
 21. Buetti N, Atkinson A, Marschall J, et al. Incidence of bloodstream infections: a nationwide surveillance of acute care hospitals in Switzerland 2008-2014. BMJ Open 2017;7(3): e013665.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013665>
 22. Durand C, Boudet A, Lavigne JP, Pantel A. Evaluation of two methods for the detection of third generation cephalosporins resistant *Enterobacterales* directly from positive blood cultures. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10:491.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00491>