

Yoğun Bakım Ünitelerinden Beş Yıllık Bir Analiz: Kan Kültürlerinden Soyutlanan *Escherichia coli* Antibiyotik Direnci Ne Durumda?

A Five-Year Analysis from Intensive Care Units: What is the Current Situation of Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* Isolated from Blood Cultures?

İsmail Selçuk Aygar[✉], Zehra Leyla Yapalak[✉], Ayşe Korkmaz Akyüz[✉], Kübra Atılan[✉], Kemal Tekin[✉]

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Aygar İS, Yapalak ZL, Korkmaz Akyüz A, Atılan K, Tekin K. Yoğun bakım ünitelerinden beş yıllık bir analiz: Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* antibiyotik direnci ne durumda? Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2023;53(4):265-271.

ÖZ

Amaç: Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) özellikli cihazlar ve tıbbi desteklerle kritik hastaların takip edildiği merkezlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda gelişen hastane enfeksiyonları morbidite ve mortalite oranlarının arttırmasının yanında ciddi mali kayıplara neden olması nedeniyle de küresel bir sorun olarak görülmektedir. YBÜ'de en sık izole edilen patojenlerin arasında *Escherichia coli* gibi Enterobacteriaceae türlerinin olduğu bilinmektedir. Bu bakteriler arasında da *E. coli*'nin oransal baskınlığı dikkat çekicidir.

Yöntem: Ocak 2018 - Aralık 2022 yılları arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarımıza yoğun bakım kliniklerinden gelen 219 hastaya ait kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatları dahil edildi ve bu izolatlara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: YBÜ'lerinde 2018-2022 yılları arasında yatan ve kan kültürlerinde üreme tespit edilen 1976 hastanın 219 tanesinde *E. coli* üremesi tespit edildi. *E. coli* izole edilen hastaların ise %48'i kadın, % 52'si erkek ve yaş ortalamaları ise 70.42 (19-98) olarak hesaplandı. *E. coli* izolatlarının antibiyotik direnç oranları incelendiğinde tüm yıllar içerisinde en yüksek oran ampisilinde tespit edildi.

Sonuç: Bazı yıllarda direncin artış eğiliminde olduğu, sonraki yıllarda ise önce azalışa geçip sonra tekrardan yükselişe geçtiği izlenmiştir. Bu durum, bakteriyemilerin hastane kaynaklı dirençli suşların neden olduğu salgınlardan kaynaklandığını; enfeksiyon kontrolü ve etkin temizlik gibi gerekli önlemleri alarak bu salgınlara mücadele edersek direncin yayılımını kontrol altına alabileceğimizi; ayrıca her hastanenin akılcı antibiyotik kullanım politikalarını belirlemek için kendi verilerini oluşturması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, klinisyenler ile tıbbi mikrobiyologların işbirliği içinde çalışması da büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik direnci, *Escherichia coli*, Kan Kültürü

ABSTRACT

Objective: Intensive care units (ICUs) are centers where critically patients are followed up with specialized devices and medical supports. Nosocomial infections in patients followed up in intensive care units are seen as a global problem due to the increase in morbidity and mortality rates, as well as causing serious financial losses. It is known that Enterobacteriaceae species, such as *Escherichia coli*, are among the most frequently isolated pathogens in ICUs. Among these bacteria, the proportional dominance of *E. coli* is remarkable.

Methods: A retrospective analysis was done using the *E. coli* isolates obtained from the blood cultures of 219 patients referred from the intensive care units to laboratory between January 2018 and December 2022.

Results: *E. coli* growth was detected in 219 of 1976 patients hospitalized in ICUs between 2018-2022. *E. coli* isolated patients were 48% female and 52% male, and the mean age was 70.42(19-98). Among the antibiotic resistance rates of *E. coli* isolates, the highest rate was found in ampicillin for all years.

Conclusion: It was observed that antibiotic resistance tended to increase in some years, followed by declines and elevations. This indicates that bacteremia is caused by the outbreaks due to hospital-acquired resistant strains. It is obvious that if we could fight against these epidemics by taking necessary precautions, such as infection control and effective cleaning, we could indeed control the spread of the resistance. Each hospital should develop its own data to determine rational antibiotic use policies, and clinicians should cooperate with medical microbiologists in these circumstances.

Keywords: Antibiotic resistance, *Escherichia coli*, Blood Culture

Alındığı tarih / Received:

29.06.2023 / 29.June.2023

Kabul tarihi / Accepted:

14.09.2023 / 14.September.2023

Yayın tarihi / Publication date:

08.12.2023 / 08.December.2023

ORCID Kayıtları

İ. S. Aygar 0000-0002-3344-3508

Z. L. Yapalak 0000-0003-3183-019X

A. Korkmaz Akyüz 0000-0001-6845-9078

K. Atılan 0000-0003-3581-3389

K. Tekin 0000-0002-6610-6540

✉ drisa1986@hotmail.com

GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) özellikli cihazlar ve tıbbi desteklerle kritik hastaların takip edildiği merkezlerdir⁽¹⁾. Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda gelişen enfeksiyonlar morbidite ve mortalite oranları arttırmasının yanında ciddi mali kayıplara neden olması nedeniyle global bir sorun olarak görülmektedir^(2,3). Enfeksiyon oranlarındaki artışın ve tedavideki antimikrobiyal direncin nedeni olarak YBÜ'deki hastalara uygulanan invaziv uygulamalar, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun kullanımı ve hastane yatış sürelerinin uzaması gibi nedenler gösterilebilir^(1,4).

YBÜ'de en sık izole edilen patojenlerin arasında *Escherichia coli* gibi Enterobacterales türlerinin olduğu bilinmektedir⁽³⁻⁵⁾. Çok merkezli yapılan bir çalışmada YBÜ hastalarında tespit edilen enfeksiyonlarda son 10 yılda çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakteri oranlarının arttığı gösterilmiştir^(2,6). Bu bakteriler arasında da *E. coli*'nin oransal baskınlığı dikkat çekicidir. *E. coli*'nin bir çok sero tipinin herhangi bir hastalığa yol açmazken bazı serotipleri ölümcül enfeksiyonlara neden olmaktadır⁽⁷⁾. Serotiplerin büyük bölümü bağırsaklarda kommensal olarak bulunur ve miktarları dışkıda 10^5 - 10^9 KOB/g kadardır. Bağırsaklarda flora bakterisi olarak bulunan Enterobacterales ailesine üye diğer bakterilerle birlikte enfektif mikroorganizmalara karşı immün sistemin aktivitelerinde yer alırlar. Çoğu bireyde apatojen olarak normal bağırsak florasında yer alan *E. coli*, bağırsıklığı baskılanmış konaklarda ya da çeşitli mekanizmalarla gastrointestinal bariyeri aşarak virulan suşların yanında enfeksiyonlara neden olabilir⁽⁸⁾. Bu enfeksiyonlar kan dolaşımı, solunum yolu, idrar yolu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olarak sıralanabilir^(4,5).

Etkinlerin antibiyotik direnç sürveyansının yapılması ve etkin enfeksiyon kontrol yöntemleri uygulamaları dirençli izolatların kontrolünde büyük yer tutmaktadır^(1,3,4). Farklı merkezlerin farklı antibiyotik direnç profilleri olabileceği düşünüldüğünde, antibiyotik direncinin önlenmesi ve varsa kontrol altında tutulması için her merkezin kendi antibiyotik

direnç profilini çıkararak takip etmesi çok önemlidir^(2,3,5).

Çalışmamızda hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların kan kültürlerinden soyutlanan *E. coli* izolatlarının antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi ve antibiyotik direnç surveyansının yapılması sonucunda elde ettiğimiz verileri irdeleyip literatüre katkıda bulunarak klinisyenlerin doğru antibiyotik kullanım stratejilerini geliştirmelerini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (16.05.2023 tarih ve 2023/175 sayı) onaylanmıştır.

Ocak 2018 - Aralık 2022 yılları arasında tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarımıza COVID-19 dışı yoğun bakım kliniklerinden gelen 219 hastaya ait kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* izolatları dahil edildi ve bu izolatlara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara ait tekrarlayan üremelerde çalışmaya sadece ilk izolat dahil edildi. Yıllara göre ayırım yapılırken izolatların ilk üreme zamanı dikkate alındı.

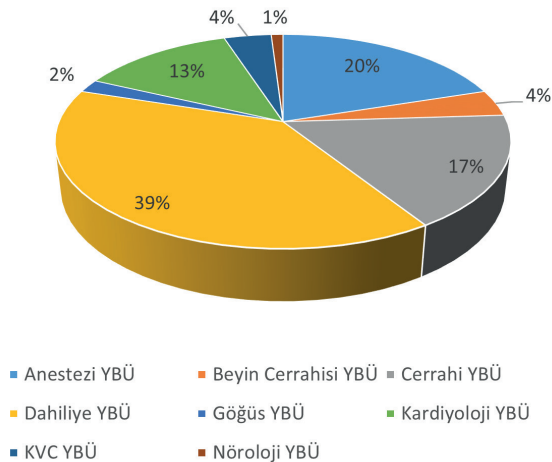
Kan kültür şişesine alınan numuneler BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) otomatik kan kültürü cihazında beş gün inkübasyona bırakıldı. Pozitif sinyal veren şişelerden Gram boyama yapıldı, %5 koyun koyun kanlı agar ve Eosin Methylene Blue (EMB) agara ekimler yapılarak 37°C'de 24-48 saat süreyle inkübe edildi. Üreme olan plaklara yapılan gram boyamada Gram negatif basil görünümü tespit edilen bakterilerin identifikasyonu "Matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry" (MALDI-TOF MS, Bruker, Germany) ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları ise VITEK-2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı, sonuçlar EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) standartlarına göre değerlendirildi⁽⁹⁾. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uyumlu şekilde yürütüldü.

İstatistiksel Analiz: Veriler SPSS (Ver 22.0, ABD) paket programına aktarılarak bilgisayar ortamında veri kontrolü ve analizler yapılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı değerler ortalama ve (%) yüzde olarak verilmiştir.

BULGULAR

Yoğun bakım ünitelerinde 2018-2022 yılları arasında yatan ve kan kültürlerinde üreme tespit edilen 1976 hastanın takip edildikleri servisler Şekil 1'de gösterilmiştir.

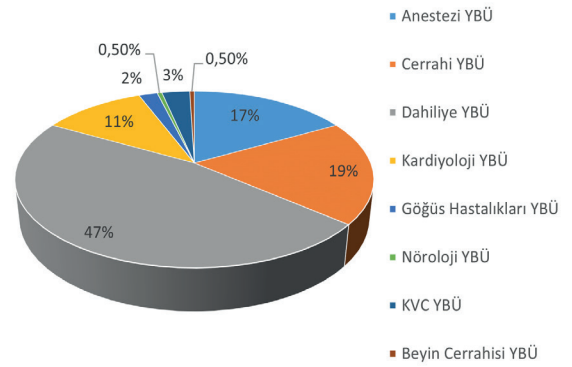
Bu hastaların %55'i erkek, %45'i kadındı. Yaş ortalamaları 68.3 (0-100) olarak hesaplandı. Toplam 1976 hastada çoklu üremelerle birlikte 3851 mikroorganizma izole edildi. Bunlardan 2235 (%58)'i Gram pozitif bakteri, 1570 (%48.5)'i Gram negatif bakteri, 46 (%1.5)'si ise mayaydı. Gram negatif bakterilerin tür dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1).



Şekil 1. Kan kültürlerinde üreme olan YBÜ hastalarının servislere göre dağılımı

Tablo 1. Gram negatif bakterilerin tür dağılımı

Bakteri (N=1570)	Sayı n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	461 (29.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	415 (26.5)
<i>Escherichia coli</i>	219 (14.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	110 (7.0)
<i>Enterobacter spp.</i>	35 (2.0)
Diğer	330 (21.0)



Şekil 2. *Escherichia coli* izole edilen hastaların yoğun bakım ünitelerine göre dağılımı

YBÜ'den gelen kan kültürlerinden *E. coli* izole edilen hastaların ise takip edildikleri servisler Dahiliye Yoğun Bakım (%47), Cerrahi Yoğun Bakım (%19), Anestezi Yoğun Bakım (%17), Kardiyoloji Yoğun Bakım (%11), Kalp ve Damar Cerrahisi Yoğun Bakım (%3), Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım (%2), Nöroloji Yoğun Bakım (%0.5) ve Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım (%0.5) şeklindeydi (Şekil 2).

Escherichia coli izole edilen hastaların ise %48'i kadın, % 52'si erkek ve yaş ortalamaları ise 70.4 (19-98) olarak hesaplandı. *E. coli* izolatlarının antibiyotik direnç oranları incelendiğinde tüm yıllar içerisinde en yüksek oran ampicilinde tespit edildi. Diğer antibiyotiklere ait direnç oranları ve yıllara göre dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

YBÜ'de takip edilen hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, invaziv girişimlerin uygulanması ve uzamış yatış süreleri gibi nedenlerden dolayı çeşitli enfeksiyonların gelişimi kolaylaşmakta bu nedenle de mortalite ve morbiditede artış görülmektedir^(3,10). Enfeksiyona neden olan izolatların tür dağılımı genel olarak enfeksiyon gelişen sisteme göre farklılık gösterse de çoğunlukla Gram negatif bakteriler başı çekmektedir⁽¹¹⁾. İngiltere'de yapılan çok merkezli bir sürveyans çalışmasında kan örneklerinde Gram negatif bakterilerin ilk sıraya yükseldiği, geçtiğimiz son 20 yıl içerisinde Gram pozitif bakterilerin ve mantarların yerini aldığı gösterilmiştir⁽¹²⁾. Son yıllarda Gram negatif

Tablo 2. *Escherichia coli* izolatlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının dağılımı (%)

Antibiyotik	Yıl				
	2018 (n=43)	2019 (n=42)	2020 (n=45)	2021 (n=48)	2022 (n=41)
Ampisilin	88.37	73.81	80	83.33	75.61
Piperasilin-Tazobaktam	23.26	21.43	11.11	14.58	24.39
Sefepim	69.77	64.29	64.45	66.67	53.66
Seftriakson	72.09	66.67	55.56	77.08	65.85
Sefuroksim	81.40	69.05	66.67	62.50	70.73
Sefoksitin	27.91	23.81	20	10.42	24.39
Seftazidim	62.79	66.67	57.78	58.33	70.73
İmipenem	4.65	7.14	15.54	4.17	7.9
Meropenem	4.65	7.14	8.88	4.17	4.88
Ertapenem	9.30	7.14	13.33	4.17	9.76
Siprofloksasin	67.44	61.91	42.22	64.58	58.54
Amikasin	34.88	7.14	6.66	4.17	9.76
Gentamisin	20.93	28.57	11.11	31.25	31.71
Tigesiklin	0	0	0	4.17	7.32
Trimetoprim-Sülfametoksazol	36.65	42.38	40	41.67	51.22

bakterilerin bakteriyemiye neden olmalarındaki artışın nedeni olarak bu bakterilerde gelişen çoklu ilaçlara karşı gelişen dirençler, bu dirençlere rağmen yeni ve etkili antibiyotik keşfedilmemesi, pulmoner ve üriner sistem enfeksiyonlarına sekonder olarak bakteriyeminin gelişmesi ve *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* prevalansının hastane enfeksiyonu kaynaklı artışı sayılabilir⁽¹³⁾.

2012 yılında çok merkezli yapılan başka bir çalışmada YBÜ'de takip edilen hastalara ait kan numunelerinden en sık izole edilen bakteriler sırasıyla *Acinetobacter spp.* (%12.2), *Klebsiella spp.* (%11.9) ve *Pseudomonas spp.* (%11.4) olarak tespit edilmiştir⁽¹⁴⁾. Benzer sonuçların elde edildiği Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada ise bakteriyemiye neden olan etkenler; *A. baumannii* (%21.5) ve *K. pneumoniae* (%18) olarak rapor edilmiştir⁽¹⁵⁾.

Daha yakın tarihli yapılan bir çalışmada ise bakteriyemiye neden olan etkenler arasında *E. coli* (%23)'nin ilk sırada yer aldığı görülmüştür⁽¹²⁾. Kanada'da 2015 yılında yapılan bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemi nedeniyle takip

edilen hastalarda yine en sık saptanan etkenin *E. coli* (%21) olduğu saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemiye neden olan Gram negatif bakteriler sırasıyla *A. baumannii* (%31), *K. pneumoniae* (%27), *E. coli* (%24), *P. aeruginosa* (%9) olarak bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Ancak 2020 yılında Türkiye'nin farklı bölgelerinde yer alan 120 laboratuvarın katıldığı ve %90'dan fazlasının kan örneklerinin oluşturduğu WHO CAESAR (Central Asian And Eastern European Surveillance Of Antimicrobial Resistance) raporuna göre en fazla izole edilen etkenler sırasıyla *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* şeklinde raporlanmıştır⁽¹⁸⁾. WHO CAESAR raporundan farklı olarak bizim çalışmamızda ilk sırada *K. pneumoniae* (%29.5) yer alırken onu, *A. baumannii* (%26.5) *E. coli* (%14), *P. aeruginosa* (%7) ve *Enterobacter spp.* (%2) izlemiştir.

Diğer servislerden izole edilen etkenlerle kıyaslandıklarında, YBÜ'de takip edilen hastalardan soyutlanan izolatların ortak özellikleri daha yüksek oranda antibiyotik direncine sahip olmalarıdır. Bu nedenle kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik oranı artmakta direncin hem sebebi hem de sonucu

olarak bu durum da antibiyotik direnciyle mücadele ederken yeni dirençlerin gelişmesine yol açarak bir kısır döngüye sebep olmaktadır^(11,19). Son 30 yıl içerisinde Gram negatif bakterilerin etken olarak izole edilmelerindeki artışın yanı sıra direnç oranlarındaki artış da dikkat çekicidir⁽²⁰⁾. Ampirik tedavide siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazolun yaygın olarak kullanılması bu antibiyotiklere karşı direnç artışından sorumlu tutulmaktadır^(21,22). Siprofloksasin direnci (%23.8), aminopenisilin direncini (%57.1) takip ederek Avrupa'da ikinci en yüksek direnç oranına sahip antibiyotik olarak karşımıza çıkmaktadır⁽²³⁾. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ampsilin, siprofloksasin, sefalosporinler ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi tedavide sıklıkla kullanılan ajanlara karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır⁽²⁴⁻²⁷⁾. Çin'de yapılan 10 yıllık verilerin retropektif olarak incelendiği bir çalışmada yıllar içerisinde kan kültürlerinden izole edilen *E. coli* suşlarının sefalosporin ve aztreonam direnç oranlarında düşüş olduğu gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Yine başka merkezde yapılan 1998-2017 yılları arasındaki kan kültür sonuçlarının incelendiği başka bir çalışmada *E. coli* suşlarının birinci kuşak sefazolin, ikinci kuşak sefazolin ve sefuroksim, üçüncü kuşak sefazolin, sefotaksim ve seftazidim, dördüncü kuşak sefazolin, sefepim ve aztreonam direnç oranlarında yıllar içerisinde azaldığı tespit edilmiştir⁽²⁸⁾. Bizim çalışmamızda da direnç oranlarında yıllar içerisindeki değişim izlendiğinde ise bu yüksek direnç oranına sahip antibiyotiklerde ampsilin, siprofloksasin ve sefalosporinlerde düşüş izlenirken trimetoprim-sülfametoksazolda ise artış göze çarpmıştır.

GSBL pozitif bakterilerin tedavisinde kullanılan ilk ajanlar karbapenemlerdir ancak takip edilen hastalardaki uygunsuz kullanımları nedeniyle karbapenemlere karşı da direncin gelişmesi önemli sorunlardan biri haline gelmiştir^(29,30). 2013-2017 yılları arasında Türkiye'de yapılan bir çalışmada YBÜ'de izole edilen *E. coli* suşlarında karbapenem direnci %1.4 olarak tespit edilmiştir⁽³¹⁾. 2013 yılında bu oran %0.5 iken 2017 yılında %2.3 olarak bulunmuştur⁽³¹⁾. Başka bir çalışmada ise 2014-2017 yılları arasındaki direnç durumu irdelenmiş, 2014 yılında %4.1 olan *E. coli* suşlarının karbapenem direnci 2017 yılında %7.5 olarak tespit edilmiştir⁽³²⁾. Yurtdışında yapılan *E. coli* karbapenem direnç oranlarının yıllar içerisindeki

değişiminin incelendiği bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hasta grubunda direnç oranının artış eğiliminde olduğu ancak yoğun bakım harici servislerde takip edilen hasta grubunun direnç oranlarında anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise karbapenem direnci 2018 yılında %6.2 olarak bulunurken 2022 yılında ise oran %7.3'dür. Bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar değerlendirildiğinde özellikle yoğun bakım ünitelerinde karbapenem direnç oranlarının riskli düzeylere geldiği, eğer gerekli önlemler alınmazsa bu oranların takip eden yıllarda artışa devam edeceği açıktır.

Tedaviye dirençli enterik patojenlerin tedavisinde kullanılan bir başka antibiyotik ise antipsödomonal bir penisilin olan piperasilin-tazobaktamdır. Tıpkı karbapenemlerde olduğu gibi piperasilin-tazobaktamın da uygunsuz kullanımı Enterobacteriaceae'da dirence neden olarak tedavideki başarıyı düşürmüştür⁽³³⁾. Aydemir ve ark.'larının⁽³³⁾ yaptığı bir çalışmada piperasilin-tazobaktam direnci *E. coli* izolatları için %44.6 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oran bu tablonun aksine 2018 yılı için %23.26 olarak bulunmuşken 2022 yılında ise %24.39 gibi görece düşük oranda tespit edilmiştir. Bu sonuç bize direnç oranlarının hastaneler arasında değişiklik gösterebileceğini bu nedenle her hastanenin kendi antibiyotik direnç profilini çıkararak takip etmesi gerektiğinin direnç sorunuyla mücadelede ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki diğer bir önemli husus da antibiyotik direncinin yıllar içindeki değişken seyridir. Bazı yıllarda direncin artış eğiliminde olduğu, sonraki yıllarda ise önce azalışa geçip sonra tekrardan yükselişe geçtiği izlenmiştir. Bu durumun bakteriyemilerin hastane kaynaklı dirençli suşların neden olduğu salgınlardan kaynaklandığını, enfeksiyon kontrolü ve etkin temizlik gibi gerekli önlemleri alarak bu salgınlara mücadele edersek direncin yayılımını kontrol altına alabileceğimizi, tüm bunlarla birlikte sağlık merkezlerinin kendi verilerini çıkartmasının akılcı antibiyotik kullanım politikaları doğrultusunda alınacak önlemler için hayati bir önem taşıdığını ayrıca gerek klinik gerekse laboratuvar uzmanlarının yakın işbirliği içinde çalışması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (16.05.2023 tarih ve 2023/175 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of University of Health Sciences, Gülhane Scientific Research Ethics Committee (05.16.2023; 2023/175).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

- Araç E, Kaya Ş, Parlak, E, et al. Yoğun bakım ünitelerindeki enfeksiyonların değerlendirilmesi: Çok merkezli nokta prevalans çalışması. Mikrobiyol Bul. 2019;53:364-73. <https://doi.org/10.5578/mb.68665>
- Yetkin F, Yakupogullari Y, Kuzucu C, et al. Pathogens of intensive care unit-acquired infections and their antimicrobial resistance: A 9-year analysis of data from a university hospital. Jundishapur J Microbiol. 2018;11(10):67716. <https://doi.org/10.5812/jjm.67716>
- Beştepe Dursun Z, Aydın S, Çelik İ. Yoğun bakım ünitesinde bakteremi nedeni olan mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Flora. 2019;24(3):183-9. <https://doi.org/10.5578/flora.67603>
- Uc-Cachón AH, Gracida-Osorno C, Luna-Chi IG, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among Gram-negative isolated bacilli in intensive care units at a tertiary-care hospital in Yucatán Mexico. Medicina (Kaunas). 2019;55(9):588. <https://doi.org/10.3390/medicina55090588>
- Ibrahim ME. High antimicrobial resistant rates among Gram-negative pathogens in intensive care units a retrospective study at a tertiary care hospital in Southwest Saudi Arabia. Saudi Med J. 2018;39(10):1035-43. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.10.22944>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet). ECDC. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf] (Erişim tarihi: 21.08.2023).
- Erol İ. Gıda Hijyeni ve Mikrobiyolojisi. Ankara: Pozitif Matbaacılık; 2007.
- Meng J, Schroeder CM. *Escherichia coli* in Foodborne Diseases. Simjee S, editor. New Jersey Humana Press; 2007.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, valid from 2022-01-01. EUCAST. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf] (Erişim tarihi: 21.08.2023).
- Şen Taş S, Kahveci K. Uzun süreli yoğun bakım ünitesi ve palyatif bakım merkezinde hastane enfeksiyonlarının sürveyansı; 3 yıllık analiz. J Contemp Med. 2018;8(1):55-9. <https://doi.org/10.16899/gopctd.353490>
- Barış A, Bulut ME, Öncül A, Bayraktar B. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara ait klinik izolatların tür dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. J Turk Soc Intens Care. 2017;15(1):21-7. <https://doi.org/10.4274/tybdd.55707>
- Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. Clin Microbiol Infect. 2011;17(3):451-8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03262.x>
- Marra AR, Camargo LFA, Pignatari AC, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. J Clin Microbiol. 2011;49(5):1866-71. <https://doi.org/10.1128/JCM.00376-11>
- Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. Intensive Care Med. 2012;38(12):1930-45. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2695-9>
- Mathur P, Varghese P, Tak V, et al. Epidemiology of blood stream infections at a level-1 trauma care center of India. J Lab Physicians. 2014;6(1):22-7. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.129086>
- Sliĝl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram negative bacteremia in intensive care: Epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. Int J Infect Dis. 2015;37(1):129-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.06.024>
- Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. J Hosp Infect. 2016;94(4):381-5. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.012>
- World Health Organization (WHO). Central Asian and European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2020. WHO. [https://iris.who.int/handle/10665/345873] (Erişim tarihi: 21.08.2023).

19. Emre S, Moroğlu Ç, Yıldırım T, et al. Panrezistan *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunda kombinasyon antibiyotik tedavisi: iki olgu bildirisi. *Klimik Derg.* 2018;31(2):169-72.
<https://doi.org/10.5152/kd.2018.40>
20. Kamit F, Şener D. Bir devlet hastanesi üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaç dirençli Gram negatif enfeksiyonların değerlendirilmesi. *Pam Tıp Derg.* 2020;13(3):547-54.
<https://doi.org/10.31362/patd.689725>
21. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol.* 2019;68(4):403-15.
<https://doi.org/10.33073/PJM-2019-048>
22. Bader MS, Loeb M, Leto D, Brooks AA. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020;132(3):234-50.
<https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1680052>
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. ECDC. [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TQ-AC-20-001-EN-N_0.pdf] (Erişim tarihi: 21.08.2023).
24. Naldan ME, Coşkun MV, Ünal O, Kardeşin V, Vural MK. Yoğun bakım kliniklerinde yatan hastalardan izole edilen gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. *Türk J Intens Care.* 2017;15(3):117-23.
<https://doi.org/10.4274/tybd.15238>
25. Balin ŞÖ, Denk A. Harput Devlet Hastanesi yoğun bakım ünitesinde 2013-2014 yılı invaziv alet ilişkili hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Derg.* 2016;21(1):24-8.
26. Haïndongo EH, Ndakolo D, Hedimbi M, Vainio O, Hakanen A, Vuopio J. Antimicrobial resistance prevalence of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* amongst bacteremic patients in Africa: a systematic review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2023;32:35-43.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.11.016>
27. Liu C, Xu M, Li X, et al. Trends in antimicrobial resistance in bloodstream infections at a large tertiary-care hospital in China: a 10-year retrospective study (2010–2019). *J Glob Antimicrob Resist.* 2022;29:413-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.09.018>
28. Tian L, Zhang Z, Sun Z. Antimicrobial resistance trends in bloodstream infections at a large teaching hospital in China: a 20-year surveillance study (1998-2017). *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:86.
<https://doi.org/10.1186/s13756-019-0545-z>
29. Sağmak-Tartar A, Özer AB, Ulu R, Akbulut A. Endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları: bir yıllık retrospektif analiz. *Klimik Derg.* 2018;31(1):56-60.
<https://doi.org/10.5152/kd.2018.14>
30. Bayraktar B, Pelit S, Bulut ME, Aktas E. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kan dolaşımı enfeksiyonlarında antibiyotik direnç oranlarının yıllar içindeki değişimi. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2019;53(1):70-5.
<https://doi.org/10.14744/semb.2018.60352>
31. Duman Y, Kuzucu C, Tekerekoglu MS, Cakil B, Yakupogullari Y, Kaysadu H. Changing trends of carbapenem resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from intensive care units, inpatient services and outpatient's clinics: a five years retrospective analysis. *MedScience.* 2018;7(3):536-9.
<https://doi.org/10.5455/medscience.2018.07.8815>
32. Tümtürk A, Tezer Tekçe AY, Şanal L. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni Gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma. *Ortadoğu Tıp Derg.* 2019;11(4):422-6.
<https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.516673>
33. Aydemir Ö, Terzi HA, Şahin Özözen E, Köroğlu M, Altındış M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında piperasilin/tazobaktam invitro etkinliği. *Online Turk Sağ Bil Dergisi.* 2019;4(2):118-27.
<https://doi.org/10.26453/otjhs.487008>