

## ANESTEZİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN ÜRETİLEN MİKRO-ORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLLERİ: 2003 YILI VERİLERİ

FREQUENCY OF ISOLATION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE PATTERNS OF THE MICROORGANISMS ISOLATED FROM VARIOUS CLINICAL SPECIMENS IN AN ANESTHESIA INTENSIVE CARE UNIT, DATA OF YEAR 2003

Abdurrahman KİREMİTÇİ<sup>1</sup> Gül DURMAZ<sup>1</sup> Yurdanur AKGÜN<sup>1</sup> Nuri KİRAZ<sup>1</sup>  
Aşkın AYBEY<sup>1</sup> Birgül YELKEN<sup>2</sup>

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

<sup>1</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**Anahtar Sözcükler:** Hastane infeksiyonu, yoğun bakım ünitesi, mikroorganizmalar, direnç profili

**Keywords:** Nosocomial infection, intensive care unit, microorganisms, resistance patterns

Geliş: 12 Kasım 2004

Kabul: 27 Eylül 2005

### ÖZET

Bu çalışmanın amacı, yoğun bakım hastalarında hastane infeksiyonu etkenlerini ve bunların antibiyotiklere direnç durumunu saptamak idi. Osmangazi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2003 ve 31 Aralık 2003 tarihleri arasında yatmış hastalardan infeksiyon kuşkusu veren 84'ünden alınan 820 klinik örnekten üretilen 469 mikro-organizmanın dağılımı ve direnç profilleri irdelenmiştir. Tüm örneklerde üreme oranı %44.9 idi. Üreme saptanan 368 örneğin %75.6'sında bir, %24.4'ünde birden fazla mikro-organizma üremesi gözlemlendi. En sık *Acinetobacter* cinsi (%28.4), *Staphylococcus aureus* (%19.8) ve *Candida* cinsi (%13.4) izole edildi. *Acinetobacter* suşlarında imipenem, siprofloksasin, sefepim, amikasin, seftazidim ve sefotaksim antibiyotiklerine direnç oranları sırasıyla %59.7, %78.4, %79.2, %83.9, %90.1 ve %94.2 olarak saptandı. *Staphylococcus aureus* suşlarının %81.7'si, koagülaz-negatif stafilokok suşlarının %88.4'ü metisiline dirençli bulundu. Stafilokok suşlarının tamamı vankomisin ve teikoplanine duyarlı idi. %84.1'i *C. albicans* olan *Candida* türlerinde amfoterisin B için MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri 0.064 µg/ml ve 0.19 µg/ml olarak saptandı. Suşların %7.4 ve %17.6'sında sırasıyla flukonazol ve itrakonazol direnci gözlemlendi. Amfoterisin B'nin *Candida* türlerine karşı MİK 50/90 değerleri 0.064/0.19 µg/ml olarak saptandı.

### SUMMARY

The purpose of this study was to determine the causative agents of nosocomial infections in intensive care unit and antibiotic resistance patterns of the agents. The study was a retrospective evaluation of the frequency of isolation and antimicrobial resistance patterns of 469 microorganisms isolated from 820 clinical specimens obtained from 84 patients with suspected infection hospitalized in the Anesthesia Intensive Care Unit, Osmangazi University Hospital, between January 1 and December 31, 2003. When considering all specimens, the culture positivity rate was 44.9%. A total of 368 samples was culture positive. In 75.6% of them only one microorganism was present, while in 24.4% two or more microorganisms were isolated. The most frequently isolated microorganisms were *Acinetobacter* spp. (28.4%), *Staphylococcus aureus* (19.8%) and *Candida* spp. (13.4%). The strains of *Acinetobacter* showed resistance to imipenem (59.7%), ciprofloxacin (78.4%), cefepime (79.2%), amikacin (83.9%), ceftazidime (90.1%) and cefotaxime (94.2%). The rates of methicilline resistance were 81.7% and 88.4% in *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci isolates, respectively. All of the staphylococcal isolates examined were susceptible to vancomycin and teicoplanin. *Candida albicans* was the most frequently isolated *Candida* species (84.1%). Of *Candida* isolates 7.4% and 17.4% were resistant to fluconazole and itraconazole, respectively. Amphotericin B had an MIC<sub>50/90</sub> of 0.064/0.19 µg/ml for *Candida* isolates.

## GİRİŞ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), hastane infeksiyonlarının ve dirençli mikro-organizmaların en yaygın görüldüğü hastane birimleridir. Bu birimlerde yatan hastalara çeşitli nedenlerle yoğun invazif girişimler yapılmakta ve çeşitli antibiyotikler verilmektedir. Bu ünitelerde gelişen infeksiyonlar, tedavi güçlüğü ve mortalite yüksekliği nedeniyle tüm dünyada büyük bir sorun olmaya devam etmektedir (1).

Bu çalışmada, 2003 yılında Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmış olan hastalardan üretilen mikro-organizmalar ve direnç profilleri retrospektif olarak irdelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak-31 Aralık 2003 tarihleri arasında yatmış olan toplam 410 hastanın 84'ünden (%20.4) mikrobiyolojik inceleme için alınan 820 klinik örnek değerlendirildi. On günlük bir sürede aynı klinik örnekten aynı mikro-organizma üremesi durumunda sadece ilk üreme çalışma kapsamına alındı. Bu örneklerin 409'u (%49.9) kan, 204'ü (%24.9) alt solunum yolu örneği (ASY), 165'i (%20.1) idrar, 42'si (%5.1) yara yeri idi. Mikro-organizmaların tanımlanmalarında geleneksel yöntemlerle birlikte bakteriler ve mayalar için sırasıyla Vitek (bioMérieux) ve API 20C (bioMérieux) identifikasyon sistemlerinden yararlanıldı. Antibakteriyel duyarlılık testi disk difüzyon yöntemiyle NCCLS standartlarına uygun olarak yapıldı ve yorumlandı (2). Antifungal duyarlılık testi ise E test (AB Biodisk, Solna, İsveç) yöntemiyle üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı.

## BULGULAR

Anestezi YBÜ'de 2003 yılı içinde izlenen hastalardan infeksiyon kuşkusu olan 84 hastadan alınan 820 klinik örneğin 368'inde (%44.9) üreme saptandı. Bu oran kan örneklerinde %43 (176/409), ASY örneklerinde %65.1 (133/204), idrar örneklerinde %21.9 (36/165) ve yara yeri örneklerinde %54.8 (23/42) idi. Üreme saptanan 368 örnekten toplam 469 mikro-organizma izole edildi. Örneklerin %75.6'sında (278/368) bir, %24.4'ünde (90/368) birden fazla (%21.4'ünde iki, %3'ünde üç) mikro-organizma üremesi gözlemlendi.

İzole edilen mikro-organizmaların %54'ü Gram-negatif bakteri, %32.6'sı Gram-pozitif bakteri ve %13.4'ü *Candida* türlerinden oluşmakta idi. Tüm örnekler bir arada değerlendirildiğinde; en sık *Acinetobacter* spp. (%28.4), *Staphylococcus aureus* (%19.8) ve *Candida* spp. (%13.4) izole edildi. Kan örneklerinden *Acinetobacter* spp. (%25.7) ve koagülaz-negatif stafillokok (KNS) türleri (%17); ASY'ndan *Acinetobacter* spp. (%33.2) ve *S. aureus* (%33.2); idrardan *Candida* spp. (%77.8) ve yara yerinden *Acinetobacter* spp. (%42.9) en sık saptanan mikro-organizmalardı (Tablo 1).

Nonfermentatif bakterilerden *Acinetobacter* suşlarında netilmisin dışında test edilen tüm antibiyotiklere yüksek direnç gözlemlendi. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı netilmisin, seftazidim ve sefepim en etkin antibiyotiklerdi. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında siprofloksasin direnci minimal bulundu (Tablo 2).

*Enterobacteriaceae* üyelerinden *Klebsiella* suşlarının tamamının imipenem ve siprofloksasine duyarlı olduğu görüldü. *Enterobacter* suşlarının bu gruptaki en dirençli bakteriler olduğu, gentamisin dışındaki antibiyotiklere

**Tablo 1.** Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde izole edilen mikro-organizmalar, izolasyon yüzdeleri ve sıralaması

Mikro-organizma (469)	İzolasyon yüzdesi (sıklık sırası)				
	Tüm örnekler	Kan	ASY	İdrar	Yara yeri
<i>Acinetobacter</i> spp. (133)	28.4 (1)	25.7 (1)	33.2 (1)	5.6 (2)	44.4 (1)
<i>S. aureus</i> (93)	19.8 (2)	10.7 (4)	33.2 (1)	-	18.5 (2)
<i>Candida</i> spp. (63)	13.4 (3)	7.3 (6)	9.5 (2)	77.8 (1)	1.0 (7)
<i>P. aeruginosa</i> (38)	8.1 (4)	7.8 (5)	9.5 (2)	-	11.1 (4)
KNS (37)	7.9 (5)	17.0 (2)	-	5.6 (2)	-
<i>S. maltophilia</i> (33)	7.0 (6)	12.1 (3)	4.0 (4)	-	-
<i>Klebsiella</i> spp. (20)	4.3 (7)	3.9 (8)	4.5 (3)	5.6 (2)	3.7 (6)
<i>Enterococcus</i> spp. (19)	4.1 (8)	7.8 (5)	-	2.8 (3)	7.4 (5)
<i>E. coli</i> (19)	4.1 (8)	4.9 (7)	2.0 (5)	2.8 (3)	14.8 (3)
<i>Enterobacter</i> spp. (8)	1.7 (9)	1.9 (9)	2.0 (5)	-	-
<i>S. pneumoniae</i> (3)	0.6 (10)	-	1.5 (6)	-	-
Diğer* (3)	0.6 (10)	1.0 (10)	1.0 (7)	-	-

KNS: Koagülaz-negatif stafillokok. ASY: Alt solunum yolu. \*Kandan izole edilen bir tane *Alcaligenes* sp. ve *Streptococcus pyogenes* ile ASY'dan izole edilen bir tane *Burkholderia* sp. suşlarından oluşmaktadır.

**Tablo 2.** İzole edilen nonfermentatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç yüzdeleri

Bakteri (n)	PRL	CAZ	CTX	FEP	IPM	ATM	CIP	CN	TOB	NET	AK	SXT
<i>Acinetobacter</i> spp. (133)	94.2	90.1	94.2	79.2	59.7	93.6	78.4	72.7	69.5	14.8	83.9	68.7
<i>P. aeruginosa</i> (38)	57.8	33.3	100	38.4	48.2	75.8	50	68.7	68.7	33.3	42.8	
<i>S. maltophilia</i> (33)	-	-	-	-	-	-	6.6	-	-	-	-	0

PRL: Piperasilin, CAZ:Seftazidim, CTX: Sefotaksim, FEP: Sefepim, IPM: İmipenem, ATM: Aztreonam, CIP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, TOB: Tobramisin, NET: Netilmisin, AK: Amikasin, SXT: Trimetoprim/Sulfametoksazol.

**Tablo 3.** Enterobacteriaceae kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnç yüzdeleri

Bakteri (n)	AMP	SAM	PRL	KZ	IPM	CIP	CN	SXT
<i>Klebsiella</i> spp. (20)	-	91.6	50	-	0	0	40	50
<i>E. coli</i> (19)	83.3	50	30	44.4	33.3	25	0	0
<i>Enterobacter</i> spp. (8)	-	85.7	100	-	57.1	100	0	-

AMP: Ampisilin, SAM: Ampisilin/Sulbaktam, PRL: Piperasilin, KZ: Sefazolin, IPM: İmipenem, CIP: Siprofloksasin, CN: Gentamisin, SXT: Trimetoprim/Sulfametoksazol.

oldukça dirençli olduğu saptandı. *Escherichia coli* suşlarının, ampisilin hariç tutulursa bu grubun en az dirençli olan üyesi olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

*Staphylococcus aureus* suşlarının %81.7'si, KNS suşlarının %88.4'ü metisiline dirençli bulundu. Stafilokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin direncine rastlanmadı. KNS suşlarının tamamı eritromisine dirençli bulundu (Tablo 4). Enterokok suşlarında vankomisin ve teikoplanin direnci gözlenmedi.

**Tablo 4.** Stafilokok kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direnç yüzdeleri

Bakteri (n)	OX	P	E	VA	TEC	DA
<i>S. aureus</i> (93)	81.7	94.4	26.9	0	0	16.6
KNS (37)	88.4	100	100	0	0	62.5

KNS: Koagülaz-negatif stafilokok, OX: Oksasilin, P: Penisilin, E: Eritromisin, VA: Vankomisin, TEC: Teikoplanin, DA: Klindamisin.

%84.1'i *C. albicans* olarak tanımlanmış *Candida* türlerinde amfoterisin B için  $MIC_{50}$  ve  $MIC_{90}$  değerleri 0.064 µg/ml ve 0.19 µg/ml olarak saptandı. Suşların %7.4 ve %17.6'sında sırasıyla flukonazol ve itrakonazol direnci gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Çalışmada Anestezi YBÜ'de yatan hastaların %20.4'ünde üreme saptanmıştır. İnfeksiyon oranları değişkenlik göstermekle birlikte, YBÜ'de yatan hastaların yaklaşık %20'sinde en az bir infeksiyon geliştiği bilinmektedir (1).

İzole edilen kökenlerin yarıdan fazlası (%54) Gram-negatif, yaklaşık olarak üçte biri (%32.6) Gram-pozitif bakteri idi. Türkiye'de genelde Gram-negatif bakteri izo-

lasyon oranlarının Gram-pozitiflere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (3, 4). Buna karşılık, Avrupa'da genel olarak Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteri izolasyon oranlarının birbirine yakın olduğu belirtilmektedir (1). Mayalara ilişkin (*Candida* spp.) %13.4 oranı ise Avrupa ülkelerinde YBÜ'lerindeki Prevalans (European Prevalence of Infection in Intensive Care=EPIC) çalışmasındaki %17.1'lik maya oranına yakındır (5).

Sıralamaları değişkenlik gösterse de, YBÜ'lerde en sık saptanan mikroorganizmalar oldukça benzerdir. Anestezi YBÜ'de ilk beş sırada izole edilen *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp., *P. aeruginosa* ve KNS, Türkiye dahil çalışmaların çoğunda YBÜ'lerde en sık saptananlar arasında yer almaktadır (1, 3, 5-7).

Çalışmalarda kan kökenleri arasında genellikle birinci sırada saptanan KNS bu çalışmada *Acinetobacter* türlerinden sonra ikinci sırada yer almıştır (1, 5-7).

Çalışmada ASY örneklerinden en çok *Acinetobacter* spp. ve *S. aureus* izole edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance), Avrupa'da EPIC ve SENTRY çalışmalarında *P. aeruginosa* ve *S. aureus* pnömonilerde birinci veya ikinci sırada saptanmıştır (5-7). Özellikle Türkiye'deki çalışmalarda ASY kökenlerinde *P. aeruginosa*'nın yerini *Acinetobacter* türlerinin alması dikkat çekicidir (3, 8). Bu durum yoğun karbapenem kullanımına bağlı olabilir.

Çalışmamızda idrar kökenleri arasında *Candida* türlerinin egemenliği oldukça dikkat çekmiştir. İnan ve ark. (3) ve Yosunkaya ve ark.(9) da çalışmalarında ilk sırada *Candida* türlerini saptamışlardır. EPIC ve NNIS verilerine göre *E. coli* ve *Candida* suşları idrar kökenleri arasında ilk iki sırayı paylaşmışlardır (5, 7).

*Acinetobacter* türleri yara yeri örneklerinden de en sık saptanan mikro-organizma olmuştur (%44.4). Buna karşılık, EPIC ve SENTRY çalışmalarında *Acinetobacter* türleri, yara yeri örneklerinden sıklıkla izole edilen mikro-organizmalar arasında yer almamıştır (5, 6). Bu çalışmada genel olarak tüm örneklerde yüksek oranda *Acinetobacter* türlerinin saptanması oldukça çarpıcıdır.

Antimikrobiyal direnç durumları değerlendirildiğinde, kökenlerin oldukça yüksek direnç oranlarıyla karşılaşmıştır. *Acinetobacter* suşları imipenem dahil tüm antibiyotiklere oldukça dirençli bulunmuştur. Bu bakteriye karşı *in vitro* olarak en etkin antibiyotiğin netilmisin olduğu görülmüştür. Türkiye’de yapılan çok merkezli bir çalışmada (10), *Acinetobacter* kökenlerini test edilen antibiyotiklere direnç oranları genel olarak daha düşük bulunmuş iken, Türkiye’de YBÜ’de yapılan bir başka çalışmada (4) ise, bu çalışmadakine benzer şekilde tüm kökenler arasında %29.8’lik oranla birinci sırada yer alan, *Acinetobacter* türlerinin yüksek düzeyde antibiyotik direnci gösterdiği ve en etkin antibiyotiğin de netilmisin olduğu bildirilmiştir. Bu durum yoğun karbapenem kullanımından kaynaklanabilir.

*Staphylococcus aureus* ve KNS kökenlerinde, sırasıyla, %81.7 ve %88.4 şeklinde yüksek oranda metisilin direnci gözlenmiştir. Metisiline direnç oranları ülkeler arası fark-

lılıklar göstermektedir. EPIC verilerine göre, bu oranlar %60 ve %70 olarak saptanmıştır (5). Amerika Birleşik Devletleri’ndeki NNIS çalışmasında sırasıyla %55 ve %87 şeklinde *S. aureus* ve KNS suşlarında metisiline direnç oranları elde edilmiştir. Türkiye’de YBÜ enfeksiyonlarına neden olan *S. aureus* suşlarında metisiline direnç oranları %62.5-100 arasında bildirilmiştir (7).

Tüm örnekler arasında üçüncü, idrarda birinci sırada izole edilen *Candida* türlerinin %84.1’i *C. albicans* idi. Gülay ve ark (11) ve Zer ve ark. (12) da YBÜ’lerde mayalar arasında en sık *C. albicans* izole etmişlerdir. Bu çalışmada flukonazol direnci %7.4, amfoterisin B için MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri 0.064 µg/ml ve 0.19 µg/ml olarak bulunmuştur. Gülay ve ark. (11) flukonazol direncine rastlamazken, 0.5 µg/ml olarak amfoterisin B MİK<sub>50</sub> değeri bulmuşlardır.

Sonuç olarak yüksek direnç oranlarıyla *Acinetobacter* ve Stafilocok türlerinin idrar hariç tüm klinik örneklerde ilk sıralarda yer alması, idrarda ise *Candida* türlerinin oldukça yüksek oranda saptanması bu çalışmanın oldukça dikkat çekici sonuçlarıdır. Yoğun Bakım Ünitesi’nde saptanan özellikle bakteri kökenlerinin genellikle çoklu direnç göstermesi, bu kritik hastane biriminde hastane enfeksiyonlarının önlenmesi, kontrolü ve izlenmesi ile ilgili tüm prosedürlere titizlikle uyulmasını zorunlu hale getirmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med* 1994; 20 (Suppl): 2-6.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standards. 8th ed. NCCLS Document M2-A8. Wayne, PA USA: NCCLS, 2003.
3. İnan D, Saba R, Keskin S ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde hastane enfeksiyonları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002; 2: 129-35.
4. Palabıykoğlu İ, Tulunay M, Ünal N ve ark. Bir reanimasyon ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve antibiyotik kullanımı. *Flora* 2000; 5: 110-5.
5. Spencer RC. Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281-5.
6. Fluit AC, Verhoef J, Schmitz FJ, The European SENTRY Participants. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European Arm of SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997-1998. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 617-25.
7. Tekeli E, Palabıykoğlu İ. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarının dünü, bugünü, geleceği. *Flora* 2003; 8: 177-99.
8. Zer Y, Bayram A, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *Infek Derg* 2001; 15: 307-10.
9. Yosunkaya A, Tuncer S, Reisli R, Uzun S, Ökesli S. Reanimasyon Ünitemizde 1999-2000 yılları arasında gözlenen hastane enfeksiyonları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 2002; 6: 92-7.
10. Study Group: Aksaray S, Dokuzoğuz B, Güvener E, Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalangu S, Günaydın M, Leblebicioğlu H, Esen S, Bayar B, Willke A, Findık D, Tuncer İ, Baysal B, Günseren F, Mamıkoğlu L. Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrobial Chemother* 2000; 45: 695-99.
11. Gülay Z, Ergon C, Özkütük A, Yücesoy M, Bicmen M. Molecular epidemiologic surveillance and antifungal agent sensitivity of *Candida albicans* from anesthesia care units. *Mikrobiyol Bült* 2002; 36: 309-16.
12. Zer Y, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının idantifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000; 32: 230-4.

#### İLETİŞİM

Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman KİREMITÇİ  
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
26480 Meşelik, ESKİŞEHİR  
e-posta: akiremitci@hotmail.com