

Cilt 37

Sayı 2

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2023

Bulletin of Antimicrobial
Chemotherapy

ANKEM DERGİSİ



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

Sahibi / Owner Antibiyotik ve Kemoterapi
Derneği adına Dernek Başkanı
Prof. Dr. Bülent GÜRLER
(On behalf of the Society of Antimicrobial
Chemotherapy)

Editörler Kurulu

Editör

Prof. Dr. Dolunay Gülmez Kıvanç
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
000-0001-9021-0439

Yardımcı Editörler

Prof. Dr. Sebahat Aksaray
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Hamidiye Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.
0000-0002-0552-1337

Prof. Dr. Selda Hançerli Törün
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.
Pediatrik Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji
BD
0000-0002-3216-2413

Prof. Dr. Tutku Soyer
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi AD.
0000-0003-1505-6042

Doç. Dr. Esra Kazak
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD.
0000-0002-7380-2501

İÇİNDEKİLER

Contents

ARAŞTIRMALAR/RESEARCH ARTICLES

- **Çocuk Hematoloji/Onkoloji Hastalarında *Pseudomonas* spp. Kan Dolaşım Enfeksiyonlarının Özelliklerinin Değerlendirilmesi** 38
Evaluation of the Characteristics of Pseudomonas spp. Bloodstream Infections in Pediatric Hematology/Oncology Patients
Uzm Dr Gizem GÜNER ÖZENEN, Doç Dr Aybüke AKASLAN KARA,
Uzm Dr Miray YILMAZ ÇELEBİ, Uzm Dr Fahri Yüce AYHAN,
Doç Dr Tuba Hilkey KARAPINAR, Doç Dr Yeşim OYMAK,
Uzm Dr Nurgül KARAKAYA, Uzm Dr Bengü DEMİRAĞ, Prof Dr Nuri BAYRAM,
Prof Dr İlker DEVRİM
- **Yoğun Bakım Ünitelerindeki Sağlık Hizmetiyle İlişkili Enfeksiyonlar Ve Antimikrobiyal Direnç: İkinci ve Üçüncü Basamak Hastanenin Karşılaştırılması** 49
Nosocomial Infection and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units: Comparison of Secondary and Tertiary Hospital
Dr Öğr. Üyesi Tuba İLGAR, Doç Dr Uğur KOSTAKOĞLU, Doç Dr İlknur Esen YILDIZ,
Hmş Fatma ŞAHİNOĞLU ATMACA, Hmş Zehra YILMAZ, Hmş Mehtap KUNTAY,
Prof Dr Ayşe ERTÜRK
- **Ventilatör İlişkili Pnömoni Etkeni Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarında Seftazidim-Avibaktamın *In Vitro* Etkinliği** 57
In Vitro Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in Carbapenem Resistant Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa Isolates as Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia
Uzm Dr Neslihan ARICI, Doç Dr Nilgün KANSAK, Doç Dr Rıza ADALETİ,
Dr Sümeyye İLHAN, Dr Rumeysa ÖZDEMİR, Prof Dr Seniha ŞENBAYRAK,
Prof Dr Sebahat AKSARAY



Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği
Society of Antimicrobial
Chemotherapy

Yazışma Adresi /

Correspondence Address

ANKEM Dergisi
ANKEM Derneği Topkapı Mahallesi
Turgut Özal Millet Caddesi
No: 176 Daire 16
Kat: 5 Fatih / İSTANBUL
Tel: (0212) 219 93 39 / 40
Faks: (0212) 219 93 41
e-posta: ankem@ankemdernegi.org.tr
www.ankemdernegi.org.tr

Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda üç kez yayınlanır.

Yayın türü; Yerel Süreli

ANKEM Dergisi TÜBİTAK/ULAKBİM ve Türkiye Atıf Dizini (Türkiye Citation Index) veri tabanlarında yer almaktadır.

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli (Open Access) bir dergidir.

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ankemderg>

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

-
- **İdrar Yolu Enfeksiyonu Etkeni Olarak *Streptococcus pneumoniae*** 65
Streptococcus pneumoniae as a Causative Agent of Urinary Tract Infection
Uzm Dr Fatma GÜNBEY, Uzm Dr Ayşe ALICI
-
- **Cumhuriyetimizin 100. Yılında ANKEM Derneği** IV-V
Prof Dr Bülent GÜRLER
ANKEM Derneği Yönetim Kurulu Başkanı
 - **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** 2023,37(1)'e
Editorial Rules of Journal of ANKEM bakınız
-

ÇOCUK HEMATOLOJİ/ONKOLOJİ HASTALARINDA *PSEUDOMONAS* SPP. KAN DOLAŞIM ENFEKSİYONLARININ ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gizem GÜNER ÖZENEN¹, Aybüke AKASLAN KARA¹, Miray YILMAZ ÇELEBİ^{1,2}, Fahri Yüce AYHAN², Tuba Hilkey KARAPINAR³, Yeşim OYMAK³, Nurgül KARAKAYA³, Bengü DEMİRAĞ³, Nuri BAYRAM¹, İlker DEVRİM¹

G. Güner Özenen:0000-0002-9725-7501, A. Akaslan Kara:0000-0002-9212-5155, M. Yılmaz Çelebi:0000-0002-3537-0664, F. Yüce Aslan:0000-0003-2982-0240, T. Hilkey Karapınar:0000-0002-4714-332X, Y. Oymak:0000-0002-6908-8309, N. Karakaya:0000-0001-6327-0639, B. Demirağ:0000-0001-5213-7162, N. Bayram:0000-0003-1802-2518, İ. Devrim:0000-0002-6053-8027

¹S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

²S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

³S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İZMİR

Öz

Pseudomonas spp. febril nötropenik hastalarda bakteriyemide en sık görülen üçüncü Gram negatif etkindir. Artan direnç oranları hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına, artan tedavi maliyetlerine ve mortaliteye neden olmaktadır. Çalışmamızda, hematoloji/onkoloji servisinde yatan ve kan kültüründe *Pseudomonas spp.* üremesi olan çocuk hastaların demografik özelliklerini, klinik özelliklerini, antibiyotik direnç oranlarını, mortalite oranını ve prognozunu değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 2007-2021 yılları arasında hematoloji/onkoloji servisinde yatarak izlenen 0-18 yaş arası ve kan kültüründe *Pseudomonas spp.* üremesi olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 16 hastanın medyan yaşı 32.5 ay (IQR: 78 ay) idi ve hastaların %50'si erkekti. Hastalarda altta yatan en sık hastalıklar sırasıyla %43.8 (n=7) oranıyla akut lenfoblastik lösemi, %31.5 (n=5) oranıyla nöroblastom, %12.5 (n=2) oranıyla akut myeloblastik lösemi, %6.3 (n=1) oranlarıyla medulloblastom ve osteosarkomdu. Hastaların %93.8'inde (n=15) ateş yüksekliği, %18.8'inde (n=3) mukozit ve %37.5'ünde (n=6) anal lezyon mevcuttu. Hastaların %81.3'ünde (n=13) santral venöz kateter mevcuttu. Nötropeni olguların %68.8'inde (n=11) vardı ve üreme öncesi medyan nötropeni süresi 7 (IQR: 12.2) gündü. Üremeler antibiyotik duyarlılıkları açısından değerlendirildiğinde üremelerin hepsi seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlıydı. Üremelerin %12.5'inde (n=2) karbapenem direnci vardı. Hastaların izleminde %12.5'nin (n=2) yoğun bakım ve inotrop, %6.3'ünün (n=1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. Hastaların 14-gün ile 30-günlük mortalite oranı %6.3 (n=1) idi.

Çalışmamızda *Pseudomonas spp.* üremesi olan hastaların çoğunun nötropenik olduğunu ve çoğunun port kateterinin olduğunu görülmüştür. Hastalarımızdan izole edilen *Pseudomonas spp.* suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değerlendirildiğinde üremelerin hepsinin seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlı olduğunu ve mortalite oranının literatüre göre düşük olduğunu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Hematoloji, Onkoloji, *Pseudomonas spp.*

İletişim adresi: Gizem Güner Özenen, İsmet Kaptan Mahallesi, Sezer Doğan Sokağı, S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, F Blok İntaniye Servisi 2. Kat, No:11, 35210, Konak, İZMİR

Tel: 0232 411 60 00

e-posta: gzmguner86@gmail.com

Received/Geliş: 31.03.2023 Accepted/Kabul: 20.06.2023 Published Online/Online Yayın: 31.08.2023

Atıf/Cite as: Güner Özenen G, Akaslan Kara A, Yılmaz Çelebi M, Ayhan FY, Hilkey Karapınar T, Oymak Y, Karakaya N, Demirağ B, Bayram N, Devrim İ. Çocuk Hematoloji/Onkoloji hastalarında *Pseudomonas spp.* kan dolaşım enfeksiyonlarının özelliklerinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2023;37(2):38-48.

ABSTRACT

Evaluation of the Characteristics of *Pseudomonas* spp. Bloodstream Infections in Pediatric Hematology/Oncology Patients

Pseudomonas spp. is the third most common Gram negative agent for bacteremia in febrile neutropenic patients. Increasing resistance rates cause prolonged hospitalization, increased treatment costs, and mortality. We aimed to determine the demographic characteristics, clinical features, antibiotic resistance rates, mortality, and prognosis of pediatric patients with *Pseudomonas* spp. bacteremia in the hematology/oncology ward.

A retrospective study was conducted to evaluate patients aged 0-18 years with *Pseudomonas* spp. bacteremia between 2007-2021 in the hematology/oncology ward.

A total of 16 patients with *Pseudomonas* spp. bacteremia was evaluated. The median age of patients was 32.5 months (IQR: 78 months), and 50% were male. The most common underlying disease was acute lymphoblastic leukemia (43.8%, n=7), neuroblastoma (31.5%, n=5), acute myeloblastic leukemia (12.5%, n=2), medulloblastoma (6.3%, n=1) and osteosarcoma (6.3%, n=1), respectively. Fever was present in 93.8% (n=15) of the patients, mucositis in 18.8% (n=3), and anal lesion in 37.5% (n=6). There was a central venous catheter in 81.3% (n=13) of the patients. Neutropenia was present in 68.8% (n=11) of the cases, and the median duration of neutropenia before bacteremia was 7 (IQR: 12.2) days. When antibiotic susceptibility was evaluated, all of the isolates were sensitive to ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin, and tobramycin. Carbapenem resistance was 12.5% (n=2). In the follow-up, 12.5% (n=2) of the patients required intensive care and inotropic support, and 6.3% (n=1) required mechanical ventilation. The 14-day and 30-day mortality rate of the patients was 6.3% (n=1).

In our study, most of the patients with *Pseudomonas* spp. bacteremia was neutropenic, and most of them had a port catheter. When the antimicrobial susceptibility rates were evaluated, it was observed that all the isolates were susceptible to ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin, and tobramycin; and the mortality rate was lower than in the literature.

Keywords: Child, Hematology, Oncology, *Pseudomonas* spp.

GİRİŞ

Pseudomonas spp. bağışıklığı baskılanmış veya hastanede yatan hastalarda enfeksiyonlara neden olan fermentatif olmayan Gram negatif bakterilerdir^(4,18). Pnömoni, bakteriyemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, üriner sistem enfeksiyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olmaktadır⁽⁷⁾. Günümüzde çocuk hastalarda invaziv işlemlerin artması, bağışıklık sisteminin baskılanması, yoğun bakım hastalarının yatış sürelerinin uzaması ve antibiyotik kullanımındaki artış *Pseudomonas* spp.'nin hastane enfeksiyonu etkenleri arasında daha sık görülmesine yol açmaktadır⁽¹⁸⁾. *Pseudomonas aeruginosa* febril nötropenik hastalarda bakteriyemide *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*'den sonra en sık görülen üçüncü Gram negatif etkindir^(8,12). İmmün supresif çocuk hastaların değerlendirdiği çalışmalarda *Pseudomonas* bakteriyemisi oranı yaklaşık %4.8-5 olarak bildirmiştir^(14,15).

Pseudomonas spp. birçok antibiyotiğe doğal direnç göstermekte ve tedavide kullanılan antibiyotiklere de zaman içinde direnç geliştirebilmektedir. Artan direnç oranları hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına, artan tedavi maliyetlerine ve mortalite üzerine olumsuz etkilere neden olmaktadır^(4,8,9). Kishimoto ve ark.'nın⁽⁹⁾ hastanede yatan çocuk hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisini değerlendirdiği çalışmasında en sık altta yatan hastalığın malignite olduğu görülmüş, 30 günlük mortalite oranı %50 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada mortalite ile ilişkili risk faktörleri yenidoğan olmak, yoğun bakım ünitesinde takip edilmek, mekanik ventilasyon kullanımı, ateşsiz epizod, septik şok, hipoksi, böbrek hasarı ve yetersiz başlangıç tedavisi (olguların %29'unda antipsödomonal olmayan bir antibiyotik ve %5'inde meropenem başlanmasına rağmen karbapenem dirençli üreme olması) şeklinde sıralanmıştır. Kim ve ark.'nın⁽⁸⁾ *P. aeruginosa* bakteriyemisi olan 36 febril nötropenik çocuk hastada yaptığı çalışmada ise 30 günlük mortalite oranının %38.9 olduğu bildirilmiştir.

Çocuk hasta grubunda ve özellikle hematoloji/onkoloji servisinde izlenen çocuk hastalarda *Pseudomonas* spp. kan dolaşım enfeksiyonlarının özellikleri ve prognozu ile ilişkili az sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hematoloji/onkoloji servisinde yatan ve kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olan çocuk hastaların demografik, klinik özelliklerinin belirlenmesi, antibiyotik direnç oranlarının saptanması, mortalite oranı ve prognozun retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Üçüncü basamak çocuk hastanesinde 2007-2021 yılları arasında hematoloji/onkoloji servisinde yatarak izlenen 0-18 yaş arası ve kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, üreme öncesi ve sonrası yatış süresi, üreme öncesi yoğun bakım yatış öyküleri, santral venöz kateter varlığı, total parenteral nütrisyon kullanımı, mukozit, anal lezyon varlığı, ateş varlığı ve süresi gibi klinik bilgileri, nötropeni varlığı ve süresi, trombositopeni, akut faz reaktanı gibi laboratuvar verileri, antibiyotik direnç oranları, üreme öncesi ve sonrası kullandığı antibiyotik tedavileri, prognoz açısından üreme sonrası mekanik ventilasyon ihtiyacı, inotrop ihtiyacı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite (14-gün ve 30-gün) oranları hastane kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Nötropeni absolü nötrofil sayısı (ANS) $<0.5 \times 10^9/L$, trombositopeni trombosit sayısı $<150 \times 10^9/L$ ve C-reaktif protein yüksekliği (CRP) >0.5 mg/dL olarak belirlendi. *Pseudomonas* spp. bakteriyemisi en az bir kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olarak tanımlandı^(8,9). Uygun başlangıç tedavisi *Pseudomonas* spp. bakteriyemisi kültür sonucu çıkana kadar hastanın kültür sonucunda duyarlı saptanan antibiyotik almış olması, uygun olmayan başlangıç tedavisi ise dirençli saptanan bir antibiyotik almış olması olarak belirlendi⁽⁵⁾.

Deri antisepsisi yapılarak alınan kan örnekleri pediatrik kan kültürü şişelerine (BD BACTEC FX, Becton Dickinson, ABD) inoküle edildi. İnkübasyon süresi içerisinde üreme sinyali saptanan şişelerden boyalı mikroskopik inceleme ve bakteriyolojik plak besiyerlerine ekim yapıldı. Boyalı mikroskopik incelemede Gram boyası ile boyanmış preparatlar değerlendirilirken koyun kanlı agar, çikolata agar ve eozin metilen mavisi (EMB-eosine methylene blue) agar plaklarına ekim yapıldı. Gram boyanma ve koloni özelliklerine göre yapılan ilk değerlendirmenin ardından otomatize bir bakteri tanımlama ve antibiyogram sisteminde (VITEK II, bioMérieux, Fransa) izolatların tür düzeyinde tanımlamaları yapıldı ve antimikrobik duyarlılıkları test edildi. Antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesinde Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) kriterleri kullanıldı⁽⁷⁾.

İstatistiksel analizler SPSS istatistik yazılımı (sürüm 22; SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (IQR: çeyrekler arası aralık) değerleri kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde şeklinde gösterildi.

Çalışma için hastanemizin Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No: 2022/14-08, Tarih: 25.08.2022).

BULGULAR

Hematoloji/onkoloji servisinde 2007-2021 yılları arasında 23602 hasta, 112764 hasta günü hastanede yattı. Bu dönemde kan ve kateter kültürlerinde toplam 2037 üreme ve bunların 77'sinde (%3.78) *Pseudomonas* spp. üremesi saptandı. Tekrarlayan üremeler çıkarılınca çalışma dönemi olan on dört yıl içerisinde, hematoloji/onkoloji servisinde yatan toplam 29 hastada kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi tespit edildi. Dosyalarına ulaşamayan veya dosyalarında verileri eksik olan 13 hasta çalışmadan çıkarılınca toplam 16 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların medyan yaşı 32.5 ay (IQR: 78 ay) idi ve hastaların %50'si (n=8) erkekti. Hastalarda altta yatan en sık hastalıklar sırasıyla akut lenfoblastik lösemi (%43.8, n=7), nöroblastom (%31.5, n=5), akut myeloblastik lösemi (%12.5, n=2), medulloblastom (%6.3, n=1) ve osteosarkomdu (%6.3, n=1). Hastaların hastanede toplam yatış süresi medyan 27.5 (IQR: 13.7) gün idi. Hastalar klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde %93.8'inde (n=15) ateş yüksekliği, %18.8'inde (n=3) mukozit ve %37.5'unda (n=6) anal lezyon mevcuttu. Anal lezyon olan hastaların dördünde anal bölgede dermatit, ikisinde ise anal fissür bulunmaktaydı.

Hastalar laboratuvar verileri açısından değerlendirildiğinde nötropeni olguların %68.8'inde (n=11) vardı ve üreme öncesi medyan nötropeni süresi yedi (IQR: 12.2) gündü. Olguların %75'inde (n=12) trombositopeni mevcuttu ve %81.3'ünde (n=13) CRP artmıştı. Hastalar risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastaların %81.3'ünde (n=13) santral venöz kateter mevcuttu. Bu kateterlerin %92.3'ü (n=12) port kateterdi. Kateteri çıkarılan iki (15.4%) hastadan birinde Gram negatif bakteri üremesi nedeniyle subklaviyen kateter, ve diğer hastada uygun tedaviye rağmen tekrarlayan üremeleri olması nedeniyle port kateter çıkarılmıştı. Hastalar üreme öncesi son bir ayda antibiyotik kullanımları açısından değerlendirildiğinde %50'sinin (n=8) medyan yedi (IQR: 13.5) gün süre ile antibiyotik kullanma öyküsü mevcuttu. Üreme öncesi son üç günde antipsödomonal

tedavi alan hasta oranı ise %12.5 (n=2) idi. Bu iki hastadan biri piperasilin/tazobaktam diğeri ise karbapenem tedavisi almıştı ve her iki hastada da üremeler bu antibiyotiklere dirençli bulunmuştu. Çalışmamızda antipsödomonal profilaksi alan hasta yoktu. Tablo 1’de hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri ve risk faktörleri gösterilmiştir.

Hastaların %68.8’inde (n=11) *P. aeruginosa*, 18.8’inde (n=3) *Pseudomonas putida* ve %12.5’unda (n=2) *Pseudomonas* spp. üremesi oldu. *Pseudomonas* spp. üremelerinin yıllara göre dağılımına bakıldığında en fazla üremenin beşer (%31.2) hasta ile 2014 ve 2019 yıllarında olduğu saptandı. Şekil 1’de *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastaların yıllara göre dağılımı gösterilmiştir. Hastaların bu üremeleri antibiyotik duyarlılıkları açısından değerlendirildiğinde üremelerin hepsi seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlıydı. Üremelerin %12.5’inde (n=2) karbapenem direnci vardı ve direnç saptanan hastalarda bu üremeler farklı yıllarda saptanmıştı. Şekil 2’de *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastaların antibiyotik duyarlılık oranları gösterilmiştir. Hastaların 13’ü (%81.2) uygun başlangıç tedavisi almışken 3’ü (%18.8) uygun olmayan başlangıç tedavisi almıştı. Hastalar antibiyotik tedavileri açısından değerlendirildiğinde %31.3’ü (n=5) monoterapi, %68.8’i (n=11) antipsödomonal etkili birden çok tedavi kullanarak kombinasyon tedavisi almıştı. Tedavide en sık kullanılan antibiyotikler %75 (n=12) oranıyla aminoglikozitler, %62.5 (n=10) oranıyla meropenem ve %50 (n=8) oranıyla piperasilin/tazobaktamdı ve olguların %50’sinde (n=8) tedavi değişikliği yapılması gerekmişti. Hastaların medyan tedavi süresi 16.5 (IQR: 7) gündü. Hastaların %93.8 (n=15) yatışında üreme sonrası ekokardiyografi çekilmişti ve normal olarak sonuçlanmıştı. Hastaların kültürde üreme sonrası izleminde prognozları değerlendirildiğinde %12.5’nin (n=2) yoğun bakım ve inotrop, %6.3’ünün (n=1) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 14-gün ile 30 günlük mortalite oranı %6.3 (n=1) idi. Nötropenik hastalar ANS sayısı $<0.5 \times 10^9/L$ ve $<0.1 \times 10^9/L$ olacak şekilde gruplandırılarak değerlendirildiğinde 14-gün ile 30-günlük mortalite oranı sırasıyla %9.1 (n=1) ve %14.3 (n=1) idi. Kaybedilen hasta ise iki yaşındaydı ve ateş yüksekliği, pansitopeni ve septik şok nedeniyle yoğun bakıma yatırıldığında akut lenfoblastik lösemi tanısı almıştı. Septik şok tablosunda olması nedeniyle hastaya meropenem, amikasin ve vankomisin tedavileri başlanmıştı. Yatışında alınan kan kültüründe *P. aeruginosa* üremesi olan hastanın kültür sonucu seftazidim, piperasilin/tazobaktam, aminoglikozit, siprofloksasin ve karbapenem duyarlı sonuçlanmasına rağmen hasta antibiyotik tedavisinin ve yoğun bakım yatışının 72. saatinde kaybedildi. Tablo 2’de hastaların tedavileri ve prognoz verileri gösterilmiştir. Tablo 3’te tedavi değişikliği yapılan hastaların özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri ve risk faktörleri.

Özellikler, n=16	
Hastaların özellikleri	
Yaş, ay, medyan (IQR)	32.5 ay (78 ay)
Cinsiyet, erkek, n (%)	8 (50)
Üreme öncesi hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	1 (7.7)
Üreme sonrası hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	22 (8.5)
Toplam hastanede yatış süresi, gün, medyan (IQR)	27.5 (13.7)
Altta yatan hastalık, n (%)	
Akut lenfoblastik lösemi	7 (43.8)
Nöroblastom	5 (31.3)
Akut myeloblastik lösemi	2 (12.5)
Medulloblastom	1 (6.3)
Osteosarkom	1 (6.3)
Üreyen bakteri, n (%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (68.8)
<i>Pseudomonas putida</i>	3 (18.8)
<i>Pseudomonas spp.</i>	2 (12.5)
Klinik özellikler ve risk faktörleri, n (%)	
Ateş	15 (93.8)
Üreme öncesi ateş süre, gün, medyan (IQR)	1 (0)
Mukozit	3 (18.8)
Anal lezyon	6 (37.5)
Son 60 günde hastanede yatış öyküsü	11 (68.8)
Yoğun bakım yatış öyküsü	3 (18.8)
Santral venöz kateter	13 (81.3)
Port kateter	12 (92.3)
Subklavien	1 (7.7)
Kateter çıkarılması	2 (15.4)
Negatif kültür süresi, gün, medyan (IQR)	2.5 (4.7)
Total parenteral nutrisyon	2 (12.5)
Eşlik eden bakteriyel üreme*	1 (6.3)
Laboratuvar test sonuçları, n (%)	
Nötropeni	
ANS <0.5 x10 ⁹ /L	11 (68.8)
ANS <0.1 x10 ⁹ /L	7 (43.8)
Üreme öncesi nötropeni süresi, gün, medyan (IQR)	7 (12.2)
Üreme sonrası nötropeni süresi, gün, medyan (IQR)	11 (13.2)
Trombositopeni <150 x10 ⁹ /L	12 (75)
Üreme öncesi trombositopeni süresi, gün, medyan (IQR)	8.5 (21.2)
Üreme sonrası trombositopeni süresi, gün, medyan (IQR)	13 (8.7)
C-reaktif protein > 0.5 mg/dL	13 (81.3)
Tedavi öyküsü, n (%)	
Son bir ayda antibiyotik tedavisi öyküsü	8 (50)
Piperasilin/tazobaktam	6 (37.5)
Karbapenem	4 (25)
Aminoglikozit	2 (12.5)
Glikopeptit	4 (25)
Üreme öncesinde antibiyotik süresi, gün, medyan (IQR)	7 (13.5)
Üreme öncesi son 3 günde antipsödomonal tedavi	2 (12.5)

IQR: Çeyrekler arası aralık, ANS: absolü nötrofil sayısı

* Koagülaz negatif stafilokok

Tablo 2. Hastaların tedavileri ve prognozu.

Özellikler, n=16	
Antibiyotik tedavisi, n (%)	
Piperasilin/tazobaktam	8 (50)
Aminoglikozit	12 (75)
Meropenem	10 (62.5)
Siprofloksasin	1 (6.3)
Sefoperazon-sulbaktam	4 (25)
Uygun başlangıç tedavisi alan hastalar, n (%)	13 (81.2)
Uygun olmayan başlangıç tedavisi alan hastalar, n (%)	3 (18.8)
Monoterapi	5 (31.3)
Kombinasyon tedavi*	11 (68.8)
Tedavi değişikliği	8 (50)
Dirençli üreme nedeniyle tedavi değişikliği	3 (37.5)
Tekrarlayan üreme nedeniyle tedavi değişikliği	2 (25)
Akut faz artışı nedeniyle tedavi değişikliği	2 (25)
Genel durumda kötüleşme nedeniyle tedavi değişikliği	1 (12.5)
Tedavi süresi, gün, medyan (IQR)	16.5 (7)
Diğer tedaviler, n (%)	
GCS-F	4 (25)
Granülosit	1 (6.3)
Ekokardiyografi, n (%)	
Normal	15 (100)
Prognoz, n (%)	
Üreme nedeniyle yoğun bakım ihtiyacı	2 (12.5)
İnotrop ihtiyacı	2 (12.5)
Mekanik ventilasyon ihtiyacı	1 (6.3)
Tüm hastalar	
14-günde mortalite	1 (6.3)
30-günde mortalite	1 (6.3)
ANS <0,5 x10⁹/L olan hastalar	
14-günde mortalite	1 (9.1)
30-günde mortalite	1 (9.1)
ANS <0,1 x10⁹/L olan hastalar	
14-günde mortalite	1 (14.3)
30-günde mortalite	1 (14.3)

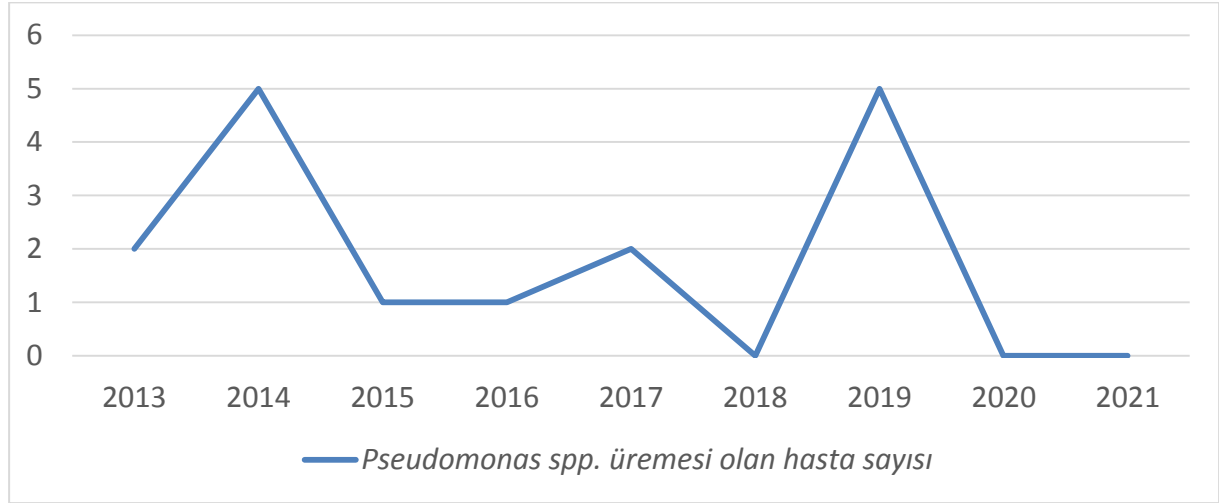
IQR: Çeyrekler arası aralık, GXS-F: granülosit koloni stimulan faktör

*Birden fazla antipsödomonal antibiyotik kullanımı

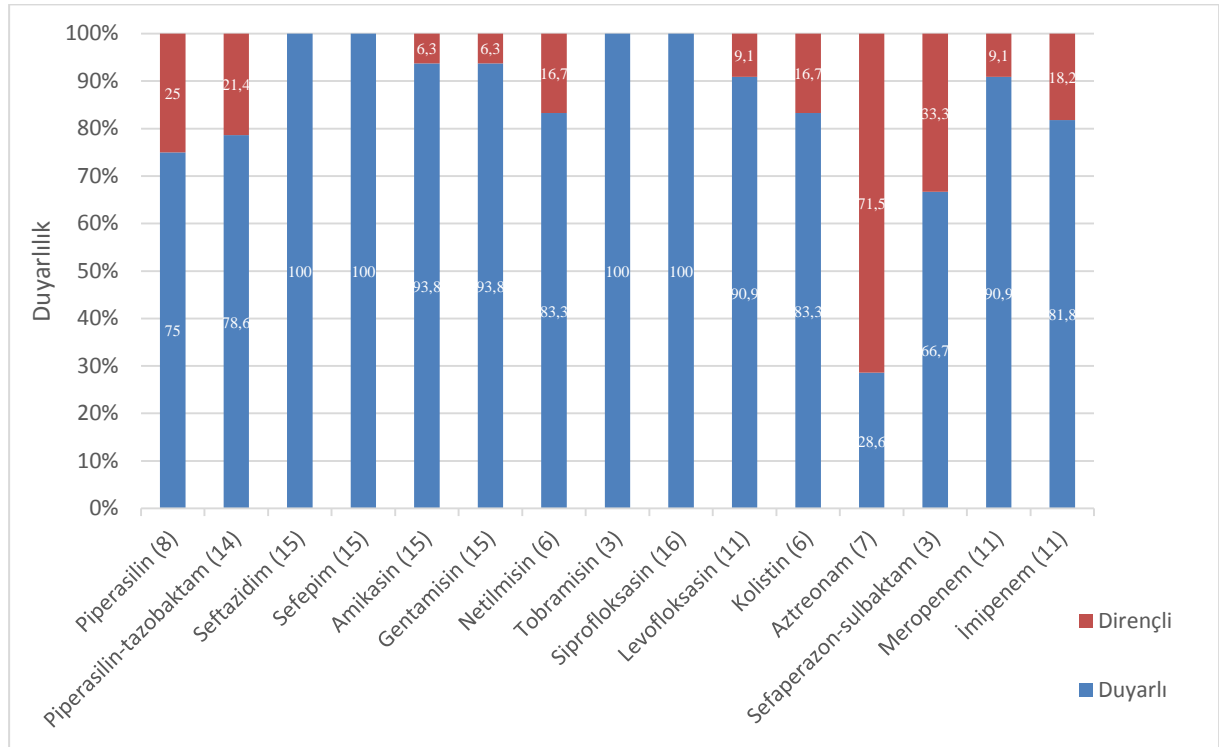
Tablo 3. Tedavi değişikliği yapılan hastaların özellikleri.

Olgu No	Yaş (ay)	Cinsiyet	Tanı	Üreyen Bakteri	Başlangıç Tedavisi	Tedavi Değişikliği	Tedavi Değişiklik Nedeni	Toplam Tedavi Süresi (gün)
1	207	E	Osteosarkom	<i>Pseudomonas putida</i>	Sefoperazon/sulbaktam	Tedavinin 4. gününde piperasilin/tazobaktam olarak değiştirilmiş	Kültürde sefoperazon/sulbaktam dirençli üreme olması	14
2	36	K	ALL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam ve amikasin	Tedavinin 3. gününde meropenem ve amikasin olarak değiştirilmiş	Akut faz artışı nedeniyle	16
3	25	E	AML	<i>Pseudomonas putida</i>	Sefoperazon/sulbaktam ve amikasin	Tedavinin 3. gününde meropenem ve amikasin olarak değiştirilmiş	Akut faz artışı nedeniyle	17
4	13	K	ALL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam ve amikasin	Tedavinin 3. gününde meropenem ve amikasin olarak değiştirilmiş	Kültürde piperasilin/tazobaktam dirençli üreme olması	15
5	41	K	Nöroblastom	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam	Tedavinin 3. gününde amikasin eklenmiş ve 7. gününde meropenem olarak değiştirilmiş	Tekrarlayan üreme olması	21
6	22	E	Nöroblastom	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam ve amikasin	Tedavinin 4. gününde meropenem ve amikasin olarak değiştirilmiş	Genel durumda kötüleşme	21
7	40	E	Nöroblastom	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin/tazobaktam	Tedavinin 11. gününde meropenem olarak değiştirilmiş	Tekrarlayan üreme olması	25
8	120	K	AML	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Meropenem	Tedavinin 3. gününde piperasilin/tazobaktam ve amikasin olarak değiştirilmiş	Kültürde meropenem dirençli üreme olması	22

E: Erkek, K: Kadın, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloblastik lösemi



Şekil 1. *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastaların yıllara göre dağılımı.



Not: Parantez içinde duyarlılık testi çalışılan örnek sayıları verilmiştir.

Şekil 2. *Pseudomonas* spp. üremesi olan hastaların antibiyotik duyarlılık oranları.

TARTIŞMA

Çalışmamızda on dört yıllık süre boyunca hematoloji/onkoloji servisinde yatan ve kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olan 16 çocuk hasta değerlendirildi. Hastaların %68.8'inde nötrofil sayısı 500'ün altındaydı ve %93.8'inde ateş yüksekliği vardı. Üremelerin hepsi seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlıydı ve üremelerin %12.5'inde karbapenem direnci vardı. Hastaların %12.5'nin yoğun bakım ihtiyacı olmuştu ve 30-günlük mortalite oranı %6.3 idi.

Çocuk hematoloji/onkoloji hastalarında primer hastalıklarının tedavilerindeki gelişmelere rağmen enfeksiyöz komplikasyonlar hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir^(11,12). Bu hasta grubunda bakteriyemide en sık tanımlanan etkenler Gram pozitif bakteriler olmasına rağmen Gram negatif bakteriler daha yüksek mortaliteye neden olmaktadır⁽¹⁴⁾. Hematoloji/onkoloji hastalarında bakteriyemi için risk faktörleri arasında genç yaş, nötropenin derinliği ve süresi, intravasküler kateterler, altta yatan hastalık durumu, kemik iliğinin düzelmemesi, yüksek ateş ve immüno-supresif olarak daha fazla antineoplastik rejim kullanımı gibi durumlar yer almaktadır⁽²⁾. *Pseudomonas* spp. de bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olan Gram negatif etkenler arasında yer almaktadır⁽¹⁸⁾.

Kim ve ark.'nın⁽⁸⁾ *P. aeruginosa* bakteriyemisi olan 36 febril nötropenik çocuk hastada yaptığı çalışmada ortalama yaş 9.5 ± 5.4 yıl ve akut miyeloid lösemi (%41.7) ile akut lenfoblastik lösemi (%33.3) en sık altta yatan hastalıklar olarak saptanmıştır. Çalışmalarında hastaların %94.4'ünde santral venöz kateter (%75 Hickman kateter ve %19.4 port kateter) olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması daha küçüktü ve altta yatan hastalık olarak akut lenfoblastik lösemi daha sık olarak görülmüştü. Ayrıca santral venöz kateteri olan hasta oranı %81.3 oranıyla daha düşüktü ve farklı olarak büyük çoğunluğunu port kateter oluşturmaktaydı.

Türkiye'de Akyol ve ark.⁽¹⁾ 19 yıllık süre boyunca nozokomiyal *P. aeruginosa* bakteriyemisi saptanan 1705 hastayı değerlendirmiştir. Çalışmalarında 2001-2002 yıllarına kıyasla 2018-2019 yıllarında amikasin (%31.1 - %20.4) ve meropenem (%34.4 - %22.8) direncinde anlamlı bir azalma olduğu ancak karbapenem dirençli suşlarda ise siprofloksasin (%58 - %79) ve sefepim (%46 - %72) direncinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir. Özdemir ve ark.'nın⁽¹³⁾ 68 erişkin yanık hastasını değerlendirdiği çalışmada ise *Pseudomonas* spp. bakteriyemisi olan hastalarda karbapenem direnç oranı %60 olarak bildirilmiştir. Mattei ve ark.'nın⁽¹¹⁾ yaptığı bir çalışmada 10 yıl süre ile hematoloji/onkoloji servisinde yatan çocuk hastalarda *P. aeruginosa* bakteriyemisi oranı Gram negatif etkenler içinde %21.9 olarak saptanmıştır. Sefepim/seftazidim direnç oranını %11.1 piperasilin/tazobaktam direnç oranını %7.1 bildirmiştir ve aminoglikozid ve karbapenemlere ise direnç saptanmamıştır. Averbuch ve ark.'nın⁽³⁾ malignite tanılı çocuk hastaları değerlendirdiği bir çalışmada *P. aeruginosa* üremelerinin seftazidim direnç oranını %15.7, piperasilin/tazobaktam direnç oranını %19.6, gentamisin direnç oranını %17.6 ve karbapenem direnç oranını %17.6 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise sefepim ve seftazidimde direnç saptanmamasına rağmen piperasilin/tazobaktam direnç oranı %21.4, amikasin/gentamisin direnç oranı %6.3 ve karbapenem direnç oranı %12.5 olarak saptanmıştır. Direnç oranlarındaki farklılıklar aynı ülke veya coğrafi bölgedeki merkezler arasında önemli epidemiyolojik farklılıkları, hastane enfeksiyon önleme önlemlerine uyum oranlarındaki farklılıkları veya konağın farklı klinik özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir.

Febril nötropenik hastalarda ampirik tedavi antipsödomonal etkinliği olan antibiyotiklerle monoterapi veya geniş spektrumlu antibiyotiklerle kombinasyonlar şeklinde uygulanır⁽⁵⁾. Çocuklarda febril nötropeni kılavuzunda, hematolojik/onkolojik maligniteli veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu alıcısı olan, dirençli enfeksiyon riski düşük ve klinik olarak stabil hastalar için, antipsödomonal etkili ve karbapenem olmayan β -laktam- β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu veya dördüncü kuşak sefalosporin ile monoterapi önerilir. Klinik olarak stabil olmayan hastalar da ise dirençli enfeksiyon riski düşük olsa bile tekli karbapenem veya yanında ikinci bir Gram negatif etkili ajan ve glikopeptit önerilir⁽¹⁰⁾. Tan ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ 2517 febril nötropenik çocuk hastayı değerlendirdiği bir meta-analizde piperasilin/tazobaktam ve meropenemin diğer antipsödomonal β -laktam antibiyotikler ile karşılaştırıldığında tedavi başarısının daha yüksek ve daha güvenli olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hastalar antibiyotik tedavileri açısından değerlendirildiğinde büyük çoğunluğu (%68.8) antipsödomonal etkili birden çok tedavi kullanarak kombinasyon tedavisi almıştı. Caselli ve ark.'nın⁽⁶⁾ 127 çocuk hematoloji/onkoloji hastasında yaptığı çalışmada *P. aeruginosa* bakteriyemisinde 30-günlük mortalite oranı %19.6 ve çoklu ilaç dirençli üremelerde ise bu oran %35.8 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise mortalite % 6.3 oranı ile daha düşük saptandı. Çalışmamızda hastalarda mortalite oranının

diğer çalışmalara göre düşük olması üremelerde direnç oranlarının daha düşük olması ve hastaların büyük kısmına uygun başlangıç tedavisi başlanması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı öncelikle verilerin tek bir merkezden elde edilmiş olması nedeniyle çalışma grubundaki hasta sayısının sınırlı olmasıdır. Bunun dışında diğer kısıtlılık ise çalışmanın bazı verilerin eksik olmasına yol açabilecek şekilde retrospektif olarak tasarlanmış olmasıdır. Ancak, çalışmamız çocuk hematoloji/onkoloji hastalarında *P. aeruginosa* bakteriyemisi hakkında ülkemizde yayınlanan sınırlı çalışmalarındadır.

On dört yıllık süre boyunca hematoloji/onkoloji servisinde yatan ve kan kültüründe *Pseudomonas* spp. üremesi olan çocuk hastaları değerlendirildiğimiz çalışmamızda hastaların çoğunun nötropenik olduğunu ve çoğunun port kateterinin olduğunu gördük. Hastalarımızdan izole edilen *Pseudomonas* spp. suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değerlendirildiğinde üremelerin hepsinin seftazidim, sefepim, siprofloksasin, tobramisine duyarlı olduğunu mortalite oranının literatüre göre düşük olduğunu gördük.

Etik Kurul Onayı: S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2022/14-08, Tarih: 25.08.2022).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approved by U.H.S. Behçet Uz Pediatrics and Surgery Training and Research Hospital, Clinical Research Ethics Committee (Decision No: 2022/14-08, Date: 25.08.2022).

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

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Al-Mulla NA, Taj-Aldeen SJ, El Shafie S, Janahi M, Al-Nasser AA, Chandra P. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. *Infect Drug Resist.* 2014;7:289-99. <https://doi.org/10.2147/IDR.S70486>
2. Averbuch D, Avaky C, Harit M, et al. Non-fermentative gram-negative rods bacteremia in children with cancer: a 14-year single-center experience. *Infection* 2017;45(3):327-34. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0988-1>
3. Bodro M, Sabé N, Tubau F, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2015;99(3):616-22. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000366>
4. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, et al. Diagnosis and management of febrile neutropenia in pediatric oncology patients-A systematic review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):1800. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081800>
5. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, et al. Infection Study Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in children undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2010;95(9):1612-5. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.020867>
6. Kim HS, Park BK, Kim SK, et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):500. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2597-0>
7. Kishimoto K, Kasai M, Kawamura N, Otake S, Hasegawa D, Kosaka Y. Clinical characteristics and risk factors for mortality in children with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: A retrospective review at a paediatric tertiary centre. *J Paediatr Child Health.* 2021;57(12):1976-80. <https://doi.org/10.1111/jpc.15634>
8. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-hematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e270-e80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30725-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30725-7)

9. Mattei D, Baretta V, Mazzariol A, et al. Characteristics and outcomes of bloodstream infections in a tertiary-care pediatric hematology-oncology unit: A 10-year study. *J Clin Med*. 2022;11(3):880. <https://doi.org/10.3390/jcm11030880>
10. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer*. 2013;21(9):2417-26. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1797-4>
11. Raad C, Behdenna A, Fuhrmann C, et al. Trends in bacterial bloodstream infections and resistance in immuno-compromised patients with febrile neutropenia: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2921-30. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04056-5>
12. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, Koenig C, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia-Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246654. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246654>
13. Tan X, Li Y, Xi J, et al. Comparative efficacy and safety of antipseudomonal β -lactams for pediatric febrile neutropenia: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(50):e27266. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027266>
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0. 2022. Available at: <http://www.eucast.org>.
15. Zhao Y, Lin Q, Liu L, et al. Risk Factors and Outcomes of Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection in Adult Patients With Acute Leukemia. *Clin Infect Dis*. 2020;71(Suppl 4):S386-93. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1522>
16. Akyol D, Karatas M, Aydemir S, et al. Antibacterial resistance patterns and incidence of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a tertiary-care educational hospital in Turkey: a perspective between 2001 and 2019. *Acta Medica Mediterranea*. 2022;38:985. https://doi.org/10.19193/0393-6384_2022_2_151
17. Özdemir B, Akıncı E, But A, et al. Bloodstream infections in severe burn patients: Epidemiology, microbiology, laboratory features, and risk factors associated with mortality. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2022;11:47. <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2022.2022.47>

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDEKİ SAĞLIK HİZMETİYLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR VE ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ BASAMAK HASTANENİN KARŞILAŞTIRILMASI*

Tuba İLGAR¹, Uğur KOSTAKOĞLU¹, İlknur Esen YILDIZ¹, Fatma ŞAHİNOĞLU ATMACA², Zehra YILMAZ³, Mehtap KUNTAY², Ayşe ERTÜRK¹

T. İlgar:0000-0003-2476-8295, U. Kostakoğlu:0000-0002-4589-0962, İ. E. Yıldız:0000-0003-2987-0483,

F. Şahinoğlu Atmaca:0009-0002-0337-4262, Z. Yılmaz:0009-0006-9028-4167, M. Kuntay:0009-0001-7745-3505, A. Ertürk:0000-0001-6413-9165

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, RİZE

²Rize Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, RİZE

³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, RİZE

ÖZ

Antibiyotik direnci, sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlarda (SHİE) önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çalışmada aynı il içinde bulunan ikinci basamak hastane (2.BH) ile üçüncü basamak hastane (3.BH) yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) SHİE hızlarının ve antimikrobiyal direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.BH ve 3.BH'deki YBÜ'lerde, 1 Ocak 2017 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre SHİE tanısı almış 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. SHİE insidans hızı, insidans dansitesi ve Klebsiella spp., Pseudomonas spp. ve Acinetobacter spp.'de karbapenem direnç oranları karşılaştırılmıştır. YBÜ'lerde 2.BH'de 158, 3.BH'de 519 SHİE gelişmiştir. SHİE insidans hızı 3.BH'deki YBÜ'lerde 2.BH'dekilerden daha yüksek bulunmuştur. 2.BH YBÜ'lerinde 2017-2019 yılları arasındaki karbapenem dirençli Klebsiella spp. oranları 3.BH'ye kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.001). Hastaneler arasında Pseudomonas spp. ve Acinetobacter spp.türlerinde karbapenem direnç oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla p=0.723, p=0.267). Her iki hastanede de yıllar arasında karbapenem direnci oranlarında anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (p>0.05).

3.BH YBÜ'lerde SHİE hızı daha yüksek saptanmasına rağmen direnç oranları 2.BH'ye kıyasla daha düşük veya benzer bulunmuştur. Bu farkı inceleyen ileri çalışmalar antimikrobiyal direncin azalmasında yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, hastane enfeksiyonu, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, yoğun bakım ünitesi

ABSTRACT

Nosocomial Infection and Antimicrobial Resistance in Intensive Care Units: Comparison of Secondary and Tertiary Hospital

Antibiotic resistance can be an important problem in healthcare-associated infections (HAI). The aim in this study was to compare HAI rates and antimicrobial resistance rates in the intensive care units (ICU) of a secondary hospital (SH) and a tertiary hospital (TH) in the same province.

Patients aged 18 years and older who were diagnosed with HAI according to Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria in ICUs of SH and TH between January 1st 2017 to December 31st 2019 were included. HAI incidence rate, incidence density, and carbapenem resistance rates in Klebsiella spp., Pseudomonas spp. and Acinetobacter spp. were compared.

In the ICUs, 158 HAIs developed in the SH and 519 in the TH. HAI incidence rate were higher in the ICUs of TH than in the SH. Carbapenem-resistant Klebsiella spp. rates in ICUs of SH between 2017 and 2019 were statistically significantly higher than in TH (p=0.001). No statistically significant difference in carbapenem resistance rates of Pseudomonas spp. ve Acinetobacter spp. was found (p=0.723, p=0.267, respectively). There was no significant change in carbapenem resistance rates between years in both hospitals. (p>0.05).

İletişim adresi: Tuba İlgar. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, RİZE

GSM: (0544) 742 64 77

e-posta: tubailgar@gmail.com

Received/Geliş: 16.05.2023 Accepted/Kabul: 08.08.2023 Published Online/Online Yayın: 31.08.2023

* XXI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur. Sözlü sunu no. 38 (KLİMİK 2021, 26-30 Mayıs 2021, Antalya)

Atıf/Cite as: İlgar T, Kostakoğlu U, Yıldız İE, Şahşnoğlu Atmaca F, Yılmaz Z, Kuntay M, Ertürk A. Yoğun bakım ünitelerindeki sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar ve antimikrobiyal direnç: ikinci ve üçüncü basamak hastanenin karşılaştırılması. ANKEM Derg. 2023;37(2):49-56.

Although HAI rates were higher in the ICUs of TH, resistance rates were lower or similar compared to SH. Further studies examining this difference may be helpful in reducing antimicrobial resistance.

Keywords: antimicrobial resistance, healthcare associated infection, intensive care unit, nosocomial infection

GİRİŞ

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE), hastanede yatan hastalarda karşılaşılan önemli komplikasyonlar arasındadır. Çok ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi zordur, kullanılacak antimikrobiyal ajanlar kısıtlıdır ve hastalarda daha yüksek mortalite ile sonuçlanmaktadır⁽⁶⁾. SHİE'ye neden olan etkenlerinin antibiyotik direnç oranları, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Özellikle sık görülen SHİE etkenlerinden *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarında yıllar içinde artış görülmektedir⁽²⁰⁾. İnvaziv araç kullanımı, uygunsuz antibiyotik tercihi gibi sağlık bakımı ilişkili faktörler, sağlık tesisinin fiziksel durumu gibi çevresel faktörler ve altta yatan hastalıklar gibi hasta ile ilgili faktörler, SHİE için risk oluşturmaktadır⁽⁷⁾.

Çalışmamızın amacı, aynı il içerisinde bulunan, benzer hasta popülasyonuna sahip olan ikinci ve üçüncü basamak hastanedeki yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) saptanan SHİE etkenlerinin antibiyotik dirençlerinin yıllar içindeki değişimini değerlendirmek ve hastaneler arasında benzer zaman aralıklarındaki enfeksiyon hızları ve enfeksiyon etkenlerinin antimikrobiyal direnç oranları açısından bir fark olup olmadığını incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Rize ilindeki ikinci basamak hastane (2.BH) olan Rize Devlet Hastanesi'ndeki 12 yataklı cerrahi YBÜ ve on yataklı dahiliye YBÜ ile üçüncü basamak hastane (3.BH) olan Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki sekiz yataklı anestezi ve reanimasyon YBÜ, sekiz yataklı cerrahi YBÜ ve yedi yataklı dahiliye YBÜ'lerinde, 1 Ocak 2017 – 31 Aralık 2019 tarihleri arasında yatırılarak takip edilmiş, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre SHİE tanısı almış 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edilmiştir. Hastalarda saptanmış olan SHİE etkenlerinden, antibiyotik dirençlerinin en sık beklendiği *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'nin belirlenen tarih aralığındaki yıllık karbapenem direnç oranlarına, ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağından (USHİESA) retrospektif olarak ulaşılmıştır. Etkenlerin tanımlanmasında ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde VITEK[®] 2 Compact (BioMérieux, Fransa) cihazı kullanılmıştır. SHİE insidans hızı, [(SHİE sayısı / Hasta sayısı)×100] formülü; insidans dansitesi, [(SHİE sayısı / Hasta gün sayısı)×1000] formülü ile hesaplanmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22.0 (Armonk, NY:IBM Corp) programı kullanılmıştır. Hastaneler arasında etkenlerin direnç oranlarındaki farklılık çapraz tablolarla değerlendirilmiştir. Çapraz tablolarda gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı, Ki-kare ve hücrelerde gözlenen değerlerin, Ki-kare testi varsayımlarını karşılamadığı durumda Fisher testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel önemlilik düzeyi olarak p<0.05 kabul edilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 23/02/2023 tarih ve 2023/49 karar numarası ile alınmıştır. Çalışmada Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyulmuştur.

BULGULAR

Belirlenen tarihler arasında YBÜ'lerde takip edilen toplam hasta sayısı 2.BH'de 3624, 3.BH'de 3293 olarak saptanmıştır. YBÜ'lerde 2.BH'de toplam 158, 3.BH'de toplam 519 SHİE tanısı konulmuştur. Her üç yılda da SHİE insidans hızı ve insidans dansitesi 3.BH'deki YBÜ'lerde 2.BH'dekilerden daha yüksek bulunmuştur. İki hastanede de her üç yılda en sık SHİE etkenleri *Acinetobacter* spp. ve *Klebsiella* spp. olarak saptanmıştır. Yalnızca 2019'da 3.BH'de en sık görülen ikinci SHİE etkeni *Pseudomonas* spp. olarak bulunmuştur (Tablo 1).

En sık saptanan Gram negatif etkenlerden *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'nin neden olduğu SHİE sayısı, 2.BH YBÜ'lerinde 3.BH'dekilere kıyasla daha az saptamıştır (Tablo 1, Şekil 1). Bu etkenlerin karbapenem direnç oranları değerlendirildiğinde, her üç yılda da 2.BH YBÜ'lerinde *Klebsiella* spp.'de karbapenem direnci, 3.BH'ye kıyasla daha yüksek olarak belirlenmiştir (Şekil 1, Tablo 2). *Klebsiella* spp.'de üç yıldaki karbapenem direnç oranlarının 2.BH YBÜ'lerinde, 3.BH'dekilere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.001) (Tablo 3). Karbapenem dirençli *Pseudomonas* spp. oranının 2.BH YBÜ'lerinde 3.BH'dekilere kıyasla 2017 yılında daha düşük, 2018 ve 2019 yıllarında ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. oranlarının ise, her üç yılda da 2.BH YBÜ'lerinde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 1, Tablo 2). Bununla beraber *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp.'de ise hastaneler arasında karbapenem direnç oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.723, p=0.267) (Tablo 3).

Hastaneler kendi içinde değerlendirildiğinde ise 2017, 2018 ve 2019 yılları arasında *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'nin karbapenem direnç oranlarında 2.BH'de (sırasıyla p=0.567, p=0.974, p=0.436) ve 3.BH'de (sırasıyla p=0.180, p=0.389, p=0.281) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Yoğun bakım ünitelerinde 2017-2019 yıllarında gözlenmiş olan sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon sürveyans verilerinin hastanelere göre dağılımları.

Özellikler	2.Basamak Hastane			3. Basamak Hastane		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
Toplam hasta sayısı (n)	1081	1176	1367	1187	1132	974
Enfeksiyon sayısı	49	63	46	134	152	233
Hasta günü	6502	6327	7170	7346	7443	7665
İnsidans hızı *	4.53	5.36	3.37	11.29	13.43	23.92
İnsidans dansitesi* (/1000 hasta günü)	7.54	9.96	6.42	18.24	20.42	30.4
Enfeksiyon etkenleri [n (%)]						
Gram negatif bakteriler						
<i>Acinetobacter</i> spp.	23 (45.1)	42 (65.63)	32 (65.31)	77 (34.53)	97 (44.5)	142 (42.90)
<i>Klebsiella</i> spp.	7 (13.73)	6 (9.38)	5 (10.20)	30 (13.45)	25 (11.47)	25 (7.55)
<i>Pseudomonas</i> spp.	7 (13.73)	2 (3.13)	2 (4.08)	12 (5.38)	15 (6.88)	36 (10.88)
<i>Escherichia coli</i>	2 (3.92)	2 (3.13)	1 (2.04)	20 (8.97)	9 (4.13)	23 (6.95)
<i>Serratia</i> spp.	1 (1.96)	0 (0)	1 (2.04)	16 (7.17)	17 (7.8)	4 (1.21)
<i>Burkholderia</i> spp.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3.59)	6 (2.75)	17 (5.14)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (1.96)	1 (1.56)		1 (0.45)	9 (4.13)	6 (1.81)
<i>Stenotophomonas maltophilia</i>		2 (3.13)	1 (2.04)	1 (0.45)	2 (0.92)	2 (0.6)
<i>Proteus</i> spp.	1 (1.96)		1 (2.04)	3 (1.34)	0 (0)	3 (0.91)
Diğer [#]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1.51)
Gram pozitif bakteriler						
Koagülaz negatif stafilokok	4 (7.84)	0 (0)	1 (2.04)	28 (12.56)	19 (8.72)	3 (0.91)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1.96)	3 (4.69)	1 (2.04)	8 (3.59)	6 (2.75)	34 (10.27)
<i>Enterococcus</i> spp.	3 (5.88)	2 (3.13)	3 (6.12)	6 (2.69)	13 (5.96)	19 (5.74)
<i>Streptococcus</i> spp.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.45)	0 (0)	0 (0)
Mantarlar						
<i>Candida albicans</i>	1 (1.96)	0 (0)	1 (2.04)	9 (4.04)	5 (2.19)	8 (2.42)
Non-albicans <i>Candida</i>	0 (0)	4 (6.25)	0 (0)	3 (1.35)	5 (2.19)	4 (1.21)

*İnsidans hızı=(Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon sayısı / Hasta sayısı)×100 formülü; insidans dansitesi=(Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon sayısı / Hasta gün sayısı)×1000 formülü ile hesaplanmıştır

[#]*Providencia* spp., *Sphingomonas paucimobilis*, *Pantoea agglomerans*

Tablo 2. İkinci ve üçüncü basamak hastanelerdeki yoğun bakım ünitelerinde 2017, 2018 ve 2019 yıllarında saptanan sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon etkenlerinden *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'nin karbapenem direnç oranları.

Hastaneler	<i>Klebsiella</i> spp. n (%)	<i>Pseudomonas</i> spp. n (%)	<i>Acinetobacter</i> spp. n (%)
2017			
2.BH*	4 (57.1)	2 (28.6)	22 (95.7)
3.BH*	10 (33.3)	5 (41.7)	73 (94.8)
2018			
2.BH*	5 (83.3)	1 (50.0)	42 (100.0)
3.BH*	6 (24.0)	5 (33.3)	89 (91.8)
2019			
2.BH*	3 (60.0)	1 (50.0)	31 (96.9)
3.BH*	3 (12.0)	8 (22.2)	137 (96.5)

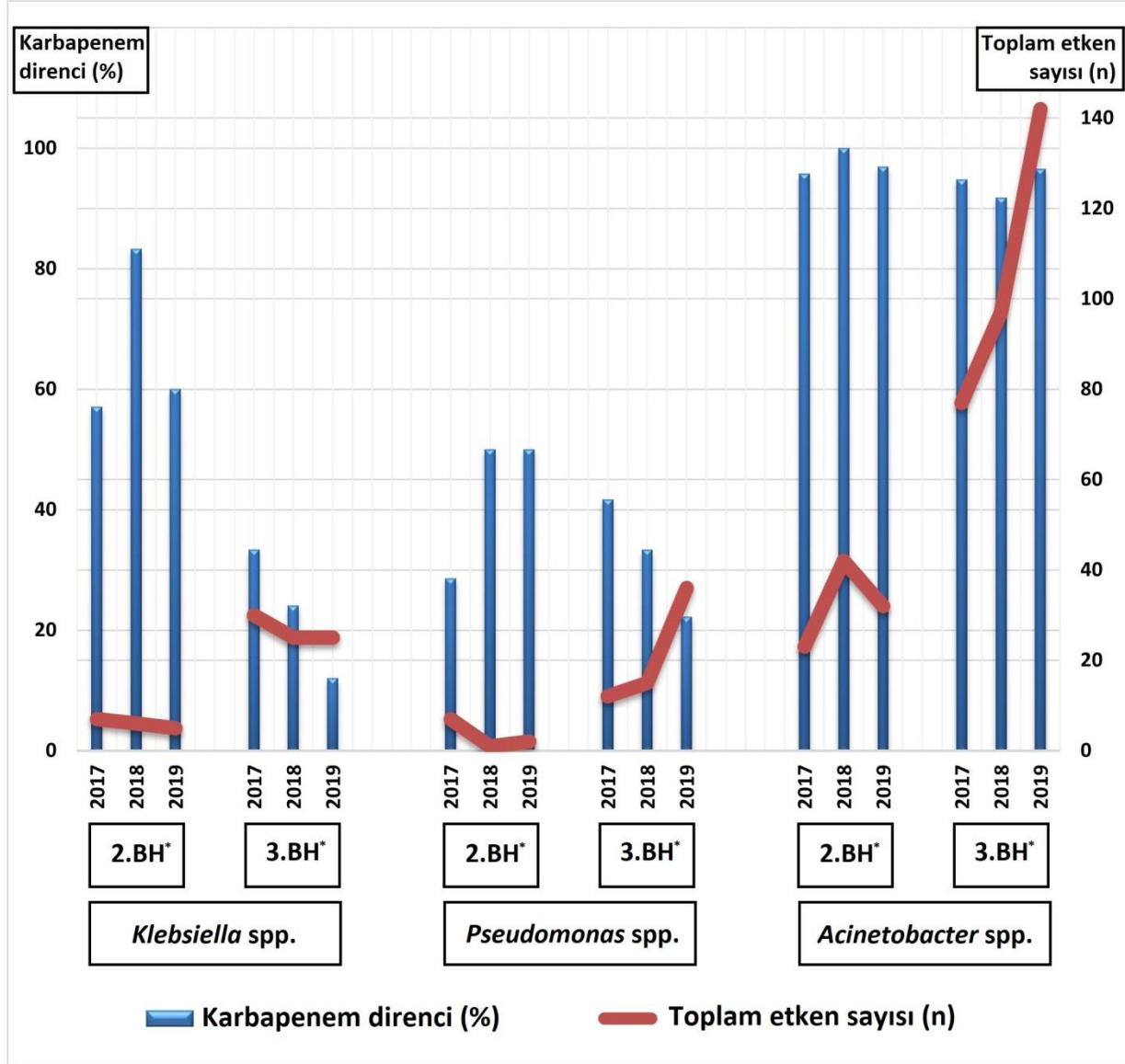
*2.BH: İkinci basamak hastane, 3.BH: Üçüncü basamak hastane.

Tablo 3. 2017-2019 yıllarında saptanan sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon etkenlerinden *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'nin karbapenem direnç oranlarının hastanelere göre dağılımları.

Mikroorganizma	Karbapenem Duyarlılığı	Hastaneler		p [#]
		2.BH* n (%)	3.BH* n (%)	
<i>Klebsiella</i> spp.	Duyarlı	6 (33.3)	61 (76.3)	0.001
	Dirençli	12 (66.7)	19 (23.8)	
<i>Pseudomonas</i> spp.	Duyarlı	7 (63.6)	52 (70.3)	0.723
	Dirençli	4 (36.4)	22 (29.7)	
<i>Acinetobacter</i> spp.	Duyarlı	2 (2.1)	17 (5.4)	0.267
	Dirençli	95 (97.9)	299 (94.6)	

*2.BH: İkinci basamak hastane, 3.BH: Üçüncü basamak hastane.

[#]0.05'in altındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.



*2.BH: İkinci basamak hastane, 3.BH: Üçüncü basamak hastane.

Şekil 1. İkinci ve üçüncü basamak hastanelerde yoğun bakım ünitelerinde 2017, 2018 ve 2019 yıllarında saptanan sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon etkenlerinden *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* sayılarının ve karbapenem direnç oranlarının dağılımı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 3.BH'deki YBÜ'lerde 2.BH'dekilere kıyasla SHİE sayısı, insidans hızı ve insidans dansitesi daha yüksek saptanmasına karşın *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.*'de karbapenem direnç oranlarının daha düşük veya benzer oranlarda olduğu saptanmıştır. Hastaneler kendi içinde değerlendirildiğinde de yıllara göre bu etkenlerin direnç oranlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda birimlere göre farklı SHİE hızı değerleri bildirilmiştir. Yue ve ark.⁽²³⁾ çalışmasında sekiz farklı YBÜ karşılaştırılmış ve enfeksiyon insidans dansitelerinin 1000 hasta gününde 2.56 ile 29.63 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ikinci basamak bir hastanede SHİE hızının farklı

YBÜ'lerde %0.6 ile %35.1 arasında, insidans dansitesinin ise %1.6 ile %16.8 arasında değiştiği saptanmıştır⁽⁹⁾. USHİESA raporlarında^(14,16,18) ise 2017, 2018 ve 2019 yıllarında SHİE hızlarının sırasıyla 0.79, 0.69 ve 0.73, insidans dansitesinin ise 1000 hasta gününde 1.94, 1.77 ve 1.77 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise her iki hastanede de bu yıllardaki SHİE hızı ve insidans dansitesi USHİESA verilerine göre yüksek saptanmış ancak literatürde benzer yüksek değerlerin bildirildiği görülmüştür. Bununla beraber iki hastane arasında YBÜ'lerdeki hasta sayıları benzer olmasına karşın enfeksiyon hızı ve insidans dansitesinin 3.BH'de 2.BH'ye göre daha yüksek olduğu görülmüştür. SHİE hızını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. İnvaziv araç kullanımı, cerrahi girişimler ve geniş antibiyotik tercihi gibi sağlık hizmetiyle ilişkili faktörler; Kontamine havalandırma sistemleri ve ünitenin fiziksel yapısı gibi çevresel faktörler ile komorbid hastalıklar, immün süprese edici ilaç kullanımı ve uzamış hastane yatışı gibi hastayla ilişkili faktörler enfeksiyon hızını etkileyebilmektedir⁽⁷⁾. Borcak ve ark.⁽⁴⁾, hastaların yaşının, sigara kullanımının, fekal inkontinans varlığının, malignitenin ve birden fazla cerrahi girişim uygulanmış olmasının SHİE riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Ali ve ark.⁽²⁾ da invaziv araç kullanımı olan ve altta yatan hastalığın bulunan hastalarda SHİE riskinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da iki hastane arasında farklı enfeksiyon oranları görülmesinin sebebinin takip edilen hastaların komorbid hastalıkları, yatış süreleri, invaziv araç kullanım oranları ve hastanelerin fiziki koşulları gibi faktörler olabileceği düşünülmüştür.

Literatüre bakıldığında YBÜ'lerde en sık görülen SHİE etkenleri *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* olarak bildirilmiştir^(1,4,8,9,13,23). Türkiye genelinde de ikinci ve üçüncü basamak hastanelerde 2017-2019 yılları arasında en sık saptanan SHİE etkenleri sırasıyla *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* olarak saptanırken yalnızca 2019 yılında üçüncü basamak hastanelerde *K. pneumoniae* en sık saptanan etken olarak bildirilmiştir^(15,17,19). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki hastanede de YBÜ'lerde en sık saptanan SHİE etkenleri sırasıyla *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. saptanırken yalnızca 2019 yılında 3.BH'de *Klebsiella* spp. etkeni üçüncü sırada bulunmuştur. *E. coli* ise Türkiye verileri ile uyumsuz olarak iki hastanede de yüksek oranlarda görülmemiştir.

SHİE'lere neden olan gram negatif etkenlerdeki karbapenem direnç oranları giderek artmaktadır. 2015'te yapılan bir çalışmada YBÜ'lerde *K. pneumoniae* etkeninde meropenem direnci saptanmamışken sonraki yıllarda %83 ve %65 oranlarında direnç olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾. Karbapenem dirençli *A. baumannii* oranı %92 ile %100 arasında değişirken dirençli *P. aeruginosa* oranının %100'den %63'e düştüğü saptanmıştır. Duran ve ark.⁽⁵⁾ çalışmasında *K. pneumoniae* karbapenem direncinin 2016-2020 yıllarında %16 ile %50 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Uzun ve ark.⁽²¹⁾, 2011 yılında karbapenem dirençli *A. baumannii* oranının %86, *P. aeruginosa* oranının %18 olduğunu raporlamışlardır. Tümtürk ve ark.⁽²⁰⁾, 2014-2017 yıllarında karbapenem direncinin en fazla %86 ile %96 arasındaki oranlarla *A. baumannii* etkeninde olduğu, *P. aeruginosa* izolatlarında direncin %26 ile %58 arasında değiştiği ve dirençli *K. pneumoniae* oranının yıllar içinde %32'den %49'a arttığını saptamışlardır. Bir diğer çalışmada da *Acinetobacter* izolatlarında karbapenem direncinin %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Türkiye verilerinde ise 2017-2019 yılları arasında 2.BH ve 3.BH'lerde karbapenem direncinin *A. baumannii* etkeninde %69 ile %77 arasında, *P. aeruginosa* etkeninde ise %30 ile %40 arasında değiştiği raporlanmıştır^(15,17,19). 2019 yılında da *K. pneumoniae* karbapenem direncinin hem 2.BH'lerde hem de 3.BH'lerde %46 civarında olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bizim çalışmamızda ise iki hastanede de yıllar içinde her üç etkenin karbapenem direncinde anlamlı bir artış görülmemiştir. 2.BH'de 2017-2019 yılları arasındaki *Klebsiella* spp. karbapenem direnç oranı, 3.BH'ye kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer etkenlerin karbapenem direnç oranlarında ise hastaneler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

SHİE etkenlerinde direnç oranlarını etkileyebilecek birçok faktör tanımlanmıştır. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörleri; YBÜ'de kolonize hastaların prevelansı, önceki üç ay boyunca YBÜ'de antibiyotik kullanımı, multitravma, kan transfüzyonu ve birden fazla antibiyotik sınıfının kullanılması olarak bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bir başka çalışmada da re-entübasyon, trakeostomi ve uzun yatış süresinin YBÜ'de çoklu antibiyotik dirençli *A. baumannii* enfeksiyonunun risk faktörleri olarak tanımlanmıştır⁽³⁾. Yeşilbağ ve ark.⁽²²⁾, karbapenem kullanımının, başka etkenlerle SHİE gelişmesinin ve total parenteral nütrisyon kullanımının karbapenem dirençli *Klebsiella* enfeksiyonu riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da aynı ildeki benzer hasta popülasyonuna sahip olmasına ve SHİE hızı daha çok saptanmasına rağmen 3.BH YBÜ'lerde direnç oranları daha düşük veya benzer bulunmuştur. Direnç oranlarının daha yüksek çıkmasını etkileyebilecek en önemli faktörün 2.BH'deki YBÜ'lerde özellikle ampirik tedavide daha geniş spektrumlu antibiyotiklerin tercih ediliyor ve daha uzun antimikrobiyal tedavi veriliyor olabileceği düşünülmüştür. Dirençli suşlarla kolonize hasta

prevelansının yüksek olması ve yeterli el hijyeninin sağlanamaması da yüksek direnci açıklayabilecek önemli risk faktörlerinden olduğu öngörülmüştür. Bununla beraber invaziv araçların daha fazla ve daha uzun süre kullanılmasının ve hastaneler arasında fiziki koşulların farklı olmasının da yüksek direnç oranlarını açıklayabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda aynı ildeki bir 2.BH YBÜ'de SHİE sıklığının 3.BH'deki YBÜ'lere kıyasla daha az olduğu ancak karbapenem dirençli *Klebsiella* spp. oranının daha yüksek, *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. oranlarının ise benzer olduğu ortaya konulmuştur. Bu çalışmayla beraber ikinci ve üçüncü basamak hastanelerde SHİE etkenlerinin antimikrobiyal dirençlerinde bir fark olup olmadığının incelenmesi ve aynı ilde bulunan benzer hasta popülasyonunda bu farklılığın nedeninin açıklanması için daha yüksek izolat sayılarıyla ve risk faktörlerinin de irdelendiği çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmüştür. Bu sayede enfeksiyon ve antimikrobiyal direnç gelişmesinin önüne geçilebilecek adımlar atılabilecektir.

Etik Kurul Onayı: Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 23/02/2023 tarih ve 2023/49 karar numarası ile alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approval was obtained from Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee with the decision number 2023/49 and dated 23/02/2023.

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

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Al Johani SM, Akhter J, Balkhy H, El-Saed A, Younan M, Memish Z. Prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolates in an adult intensive care unit at a tertiary care center in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2010;30(5):364-9. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.67073>
2. Ali S, Birhane M, Bekele S, et al. Healthcare associated infection and its risk factors among patients admitted to a tertiary hospital in Ethiopia:longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7(2):1-9. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0298-5>
3. Bacakoğlu F, Korkmaz Ekren P, Taşbakan MS, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in respiratory intensive care unit. *Mikrobiyol Bul.* 2009;43(4):575-85. PMID: 20084910
4. Borcak D, Doğan Çelik A, Durmuş G. Beyin ve sinir cerrahisi kliniğinde hastane kökenli enfeksiyonların risk faktörleri. *Abant Med J.* 2017;6(3):114-9. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2017.38233>
5. Duran H, Çeken N, Atik B. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* türlerinde antibiyotik direnci ne durumda? Yoğun bakım ünitesinden beş yıllık analiz. *Firat Med J.* 2022;27(2):116-20.
6. 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>
7. Han JH, Goldstein EJ, Wise J, Bilker WB, Tolomeo P, Lautenbach E. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a network of long-term acute care hospitals. *Clin Infect Dis.* 2017;64(7):839-44. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw856>
8. Kölgelir S, Küçük A, Aktuğ Demir N, ve ark. Yoğun bakımlardaki hastane enfeksiyonları: etiyoloji ve predispozan faktörler. *Kafkas J Med Sci.* 2012;2(1):1-5. <https://doi.org/10.5505/kjms.2011.36036>
9. Öncül A, Koçulu S, Elevli K. Bir devlet hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2012;46(2):60-6.
10. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: Risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect.* 2007;65(3):204-11. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.11.010>
11. Sargın Altunok E, Koç MM. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg.* 2014;28(1):1-7. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.001>

12. Şahin AR, Doğruer D, Nazik S, ve ark. Hastane kökenli patojenlerde artan antimikrobiyal direnç sorunu: *Acinetobacter baumannii*. Online Türk Sağ Bil Derg. 2019;4(2):156-69. <https://doi.org/10.26453/otjhs.462304>
13. Şenol A, Özer Balın Ş. Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen enfeksiyonlar, Gram-negatif mikroorganizmalar, antibiyotik direnci. KSÜ Tıp Fak Der. 2021;16(1):35-9. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.671762>
14. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı (UHESA) etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporu, 2017. Temmuz 2018, Ankara.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağı özet raporu, 2017. Temmuz 2018, Ankara.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı (UHESA) etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporu, 2018. Temmuz 2019, Ankara.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağı özet raporu, 2018. Haziran 2019, Ankara.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ulusal hastane enfeksiyonları sürveyans ağı (UHESA) etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporu, 2019. Haziran 2020, Ankara.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağı özet raporu, 2019. Mayıs 2020, Ankara.
20. Tümtürk A, Tekçe AYT, 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>
21. Uzun B, Güngör S, Yurtsever SG, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. ANKEM Derg. 2012;26(2):55-60. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.055>
22. Yeşilbağ Z, Tekdöş Şeker Y, Şenoğlu S, Hergünsel GO. Yoğun bakım ünitesinde *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonları ve karbapenem direncine etki eden risk faktörleri. Klimik Derg. 2021;34(1):25-30. <https://doi.org/10.36519/kd.2021.05>
23. Yue D, Song C, Zhang B, et al. Hospital-wide comparison of health care-associated infection among 8 intensive care units: A retrospective analysis for 2010-2015. Am J Infect Control. 2017;45(1):e7-e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.10.011>

VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ ETKENİ KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* İZOLATLARINDA SEFTAZİDİM-AVİBAKTAMIN *IN VITRO* ETKİNLİĞİ

Neslihan ARICI¹, Nilgün KANSAK¹, Rıza ADALETİ¹, Sümeyye İLHAN¹, Rumeysa ÖZDEMİR¹, Seniha ŞENBAYRAK², Sebahat AKSARAY³

N. Arıcı:0000-0003-4788-0044, N. Kansak:0000-0002-1117-3906, R. Adaleti:0000-0001-9576-6794, S. İlhan:0009-0005-4865-4358, R. Özdemir:0009-0002-7843-7133, S. Şenbayrak:0000-0002-4983-6613, S. Aksaray:0000-0002-0552-1337

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İSTANBUL

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kaynaklı en ciddi enfeksiyonlardan biridir. Bu çalışmanın amacı, hastanemizde VİP etkeni olarak izole edilmiş karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarına karşı seftazidim-avibaktamın *in vitro* etkinliğini saptamaktır. Endotrakeal aspirat (ETA) tarama örneklerinde etken mikroorganizma ile kolonizasyon sıklığı, VİP ile ilişkili risk faktörleri ve hasta sağ kalım sonuçlarının belirlenmesi de amaçlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya, Eylül 2021- Aralık 2022 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi YBÜ'nde yatan ve 48 saatten daha fazla mekanik ventilasyon desteği görmüş ve VİP tanısı almış hastalar ve ETA örnekleri dahil edildi. Suşların identifikasyonunda MALDI-TOF (VITEK-MS, bioMérieux, Fransa), antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Seftazidim-avibaktam duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile belirlenerek, dirençli bulunan suşlar ayrıca gradiyent difüzyon yöntemi (MIC strip, Liofilchem, İtalya) ile çalışıldı. Suşların antibiyotik duyarlılığı, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalara ait mikrobiyolojik veriler laboratuvar iletişim sistemi üzerinden, klinik bilgiler ise hastane iletişim sisteminde yer alan elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi.

Çalışmaya VİP gelişen ve örneklerinden karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (n=18) ve *P. aeruginosa* (n=22) izole edilen 40 hasta dahil edildi. *K. pneumoniae* izolatlarının %22.2'si, *P. aeruginosa* izolatlarının ise %86.4'ü seftazidim-avibaktama dirençli bulundu. *K. pneumoniae* üremesi olan hastaların %16.6'sında, *P. aeruginosa* üremesi olanların %31.8'inde sürveyans ETA örneklerinde aynı etkenlerle kolonizasyon varlığı saptandı. VİP öncesi, en sık kullanılan antibiyotiklerin meropenem ve piperasilin-tazobaktam olduğu görüldü. *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda mortalite %83.4 iken, *P. aeruginosa* üremesi olanlarda %95.5 idi.

Çalışmamızda karbapenem dirençli *P.aeruginosa* izolatlarında belirlenen yüksek direnç oranının da işaret ettiği gibi, son seçenek antibiyotiklerden biri olan seftazidim- avibaktamın, ciddi enfeksiyonlarda zamanında ve etkin kullanımı için, düzenli direnç takibininin yapılması gereklidir. Ayrıca kolonizasyonu saptamada sürveyans ETA kültürlerinin alınması, olası VİP etkeni mikroorganizmaların önceden bilinmesi için önemlidir.

Anahtar kelimeler: karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, karbapenem dirençli *P.aeruginosa*, seftazidim-avibactam, ventilatör ilişkili pnömoni

İletişim adresi: Neslihan Arıcı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

GSM: (0553) 349 66 80

e-posta: drnesliarici@gmail.com

Received/Geliş: 13.08.2023 Accepted/Kabul: 22.08.2023 Published Online/Online Yayın: 31.08.2023

Atf/Cite as: Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, İlhan S, Özdemir R, Şenbayrak S, Aksaray S. Ventilatör ilişkili pnömoni etkeni karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında seftazidim-avibaktamın *in vitro* etkinliği. ANKEM Derg. 2023;37(2):57-64.

ABSTRACT***In Vitro* Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates as Causative Agents of Ventilator-Associated Pneumonia**

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is one of the most serious infections encountered in the intensive care unit (ICU). The aim of this study is to determine the in vitro efficacy of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa isolates isolated in our hospital as VAP agents. It also aimed to determine the frequency of colonization with the causative microorganism in endotracheal aspirate (ETA) screening samples, risk factors associated with VAP, and patient survival results.

In this retrospective study, patients who were hospitalized in Haydarpasa Numune Hospital ICU between September 2021 and December 2022 and received mechanical ventilation support for more than 48 hours and were diagnosed with VAP and ETA samples were included. MALDI-TOF (VITEK-MS, bioMérieux, France) method was used for the identification of the strains, and the VITEK 2 automated system (bioMérieux, France) was used for the determination of antibiotic susceptibility.

Ceftazidime-avibactam susceptibility was determined by disk diffusion method, resistant strains were also studied using gradient diffusion method (MIC strip, Liofilchem, Italy). The antibiotic susceptibility of the strains was evaluated according to the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Microbiological data of the patients were obtained from the laboratory communication system, and clinical information was obtained from the electronic medical records in the hospital communication system.

*Forty patients who developed VIP and with carbapenem resistant *K. pneumoniae* (n=18) and *P. aeruginosa* (n=22) isolated from their specimens included in the study. 22.2% of *K. pneumoniae* isolates and 86.4% of *P. aeruginosa* isolates were found resistant to ceftazidime-avibactam. Colonization with the same agents was detected in the surveillance ETA samples in 16.6% of the patients with *K. pneumoniae* and in 31.8% of those with *P. aeruginosa*. Before VAP, the most commonly used antibiotics were meropenem and piperacillin-tazobactam. While mortality was 83.4% in patients with *K. pneumoniae*, it was 95.5% in those with *P. aeruginosa*.*

*As indicated by the high resistance rate determined in carbapenem resistant *P.aeruginosa* isolates in our study, regular resistance follow-up is required for timely and effective use of ceftazidime-avibactam, one of the last-choice antibiotics, in severe infections used in ICU. In addition, surveillance ETA cultures are important in detecting colonization, in order to predict possible VAP causative microorganisms.*

Keywords: carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, carbapenem-resistant *P.aeruginosa*, ceftazidime-avibactam, ventilator-associated pneumonia

GİRİŞ

Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), 48 saatlik endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon sonrasında gelişen yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kaynaklı en yaygın ve ciddi enfeksiyonlardan biridir^(1,19). YBÜ hastalarında, hastaneye yatıştan sonraki 48 saat içinde dirençli mikroorganizmalar ile orofaringeal kolonizasyon oranları yüksektir^(4,18). Bu organizmaların akciğerlere aspirasyonu ana enfeksiyon yoludur. Endotrakeal entübasyon, orofaringeal floranın aspirasyonunu kolaylaştıran bir risk faktörü olduğu gibi, aynı zamanda biyofilm oluşturabilen mikroorganizmalar için bir rezervuar görevi de görmektedir^(3,15).

VIP enfeksiyonlarında mortalite oranı %20 ile %50 arasında değişmekte, çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenlerin neden olduğu durumlarda bu oran %75'e ulaşabilmektedir⁽¹⁾. Bu yüzden hedefe yönelik tedavinin doğru ve hızlı uygulanması hayati önem taşımaktadır. VIP etkeni patojenlerin dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları coğrafi bölgeye ve sağlık kuruluşuna göre farklılık göstermektedir. Bu yüzden ampirik antibiyotik tedavileri yerel verilere göre seçilmelidir. Ülkemizde Gram negatif bakteriler, özellikle karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*, VIP enfeksiyonlarında saptanan etkenlerin başında gelmektedir^(5,10,14,23). Bu bakterilerde karbapenemlere karşı dirençte dünya çapında artışlar gözlemlenmekte ve bu durum tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır⁽¹⁾. Bu tür enfeksiyonların tedavisi için geliştirilmiş yeni bir antibiyotik kombinasyonu olan seftazidim-avibaktam (CAZ-AVİ), Grup A ve D sınıfı beta-laktamlara etki gösterirken, Grup B'ye (metallobetalaktamaz) etkisizdir. Kullanıma girdiğinden bu yana, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarında dünya çapında giderek artan oranda seftazidim-avibaktam direnci bildirilmektedir^(7,19,21,22).

Ülkemizde de karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* 'nın etken olduğu enfeksiyonlarda kullanılmakta olan seftazidim-avibaktamın *in vitro* duyarlılığı ile ilgili bazı çalışmalar^(2,8,9,16,17) bulunmakla birlikte, VİP etkeni olarak izole edilmiş, karbapenem dirençli veya aşırı ilaca direnç gösteren (XDR) izolatlar ile yapılan çok az çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amaçlarından biri, hastanemizde VİP etkeni olarak izole edilmiş karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarına karşı seftazidim-avibaktamın *in vitro* etkinliğini belirlemek ve yerel antimikrobiyal sürveyans epidemiyolojisine katkı sağlamaktır. Çalışmamızda ayrıca, VİP gelişmeden önce endotrakeal aspirat tarama örneklerinde etken mikroorganizma ile kolonizasyon sıklığı, VİP gelişmesi ile ilişkili risk faktörleri ve hasta sağ kalım sonuçları da araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya, Eylül 2021- Aralık 2022 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi YBÜ'nde yatan, endotrakeal aspirat (ETA) kültürlerinde karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* üremesi olup, CAZ-AVİ duyarlılık testi çalışılan ve klinik olarak VİP tanısı almış hastalar dahil edildi. VİP tanısı, Amerika Hastalık Koruma ve Kontrol (CDC) kriterlerine göre yapıldı⁽³⁾. Tekrarlayan VİP gelişen olgularda sadece ilk epizod çalışmaya dahil edildi. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ETA örnekleri, %5 koyun kanlı agar ve Mac-Conkey agara ekilerek normal atmosfer ortamında; steril serum fizyolojik ile 1:10 sulandırımıyla çikolatamsı agara kantitatif ekim yapılarak, %5 karbondioksitli ortamda, 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Gram boyamada lökosit görülmeyp, ETA kültüründe bakteri üremesi olan ancak enfeksiyon bulgusu olmayan hastaların örnekleri kolonizasyon olarak değerlendirildi. Koloni sayısı $\geq 10^5$ CFU/ml olan, Gram boyamasında 10'dan az epitel, 25'den fazla lökosit (nötrofil) görülen ve Gram boyama ile uyumlu üreme tespit edilen izolatlar anlamlı olarak değerlendirildi⁽¹³⁾. Üreyen suşların identifikasyonunda matriks aracılı lazer dezorbsiyon iyonizasyon-uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) (VITEK-MS, bioMérieux, Fransa), antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Seftazidim-avibaktam duyarlılığı, 14 mikrogramlık diskler (Bioanalyse, Türkiye) kullanılarak standart disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Seftazidim-avibaktam dirençli bulunan suşlar, ayrıca gradiyent difüzyon yöntemi (MIC strip, Liofilchem, İtalya) ile çalışıldı. Suşların antibiyotik duyarlılığı, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi⁽⁶⁾.

Hastalara ait, mekanik ventilasyon süreleri, VİP tanısı öncesi kullandığı antibiyotikler, aynı bakteri ile ETA örneklerinde kolonizasyon varlığı, entübasyon ile ETA kültür pozitifliği arasında geçen süre, aynı etkenin VİP sonrası başka kültürlerinde saptanıp saptanmadığı, toplam YBÜ yatış süresi ve sağ kalım sonuçları da araştırıldı. Hastalara ait mikrobiyolojik veriler laboratuvar iletişim sistemi üzerinden, klinik bilgiler ise hastane iletişim sisteminde yer alan elektronik tıbbi kayıtlardan elde edildi.

BULGULAR

Eylül 2021- Aralık 2022 tarihleri arasında, çalışma kriterlerine uygun toplam 40 adet VİP tanısı almış ve etkenin karbapenem dirençli *K. pneumoniae* veya *P. aeruginosa* olduğu hasta tespit edilmiştir. VİP tanısı almış 40 hastanın 22'si erkek, 18'i kadın ve yaş ortalaması 73 (25-95) olarak bulunmuştur. ETA kültür pozitifliği saptanmadan önce antibiyotik kullanım oranı, *K. pneumoniae* üremesi olanlarda %44.4, *P. aeruginosa* üremesi olanlarda %91.0 olarak saptanmıştır. VİP tanısı öncesi, en sık kullanılan antibiyotiklerin meropenem ve piperasilin-tazobaktam olduğu görülmüş, ortalama antibiyotik kullanım süresi her iki izolat için 21 gün olarak saptanmıştır.

Hastaların ETA örneklerinde 18'i *K. pneumoniae*, 22'si *P. aeruginosa* olarak tanımlanan toplam 40 izolat çalışmat-maya alınmıştır. *K. pneumoniae* izolatlarının %72.2'si, *P. aeruginosa* izolatlarının %68.1'i aşırı ilaca dirençli (XDR) bulunmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının %22.2'sinde, *P. aeruginosa* izolatlarının ise %86.4'ünde seftazidim-avibaktama direnç saptanmıştır. İzolatların diğer antibiyotiklere direnç oranları Tablo 1'de verilmiştir. *K. pneumoniae* izolatlarında %77.8 oranında amikasine, %94.4 oranında siprofloksasine; *P. aeruginosa*'da ise %95.4 oranında amikasine, %54.5 oranında siprofloksasine direnç gözlenmiştir.

K. pneumoniae üremesi olan hastaların %16.6'sında, *P. aeruginosa* üremesi olanların %31.8'inde VİP tanısı öncesi sürveyans amaçlı alınan ETA örneklerinde aynı etkenlerle kolonizasyon varlığı (polimorf nüveli lökosit yok, koloni sayısı küçük $<10^5$ cfu/ml) saptanmıştır. ETA kültürlerinde anlamlı üreme saptanmadan önce, 5 gün ve üzeri süre mekanik ventilasyon alma oranı, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* üremeli hastalar için sırasıyla %88.9 ve %100 olarak bulunmuştur (Tablo 2). *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* üremesi olan hastaların üçünün idrar ve kan kültürlerinde, *P. aeruginosa* üremesi olanların birinin kan kültüründe, VİP tanısı sonrası aynı etkenler tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda mortalite %83.4 iken, *P. aeruginosa* üremesi olanlarda %95.5 olarak bulunmuştur.

Tablo 1. VİP etkeni karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları n (%)].

Antibiyotik	<i>K. pneumoniae</i>						<i>P. aeruginosa</i>					
	S		I		R		S		I		R	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Amoksisilin-klavulanat	0	0.0	0	0.0	18	100.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Seftriakson	0	0.0	0	0.0	18	100.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Seftazidim	0	0.0	0	0.0	18	100.0	0	0.0	0	0.0	22	100.0
Sefepim	0	0.0	0	0.0	18	100.0	0	0.0	0	0.0	22	100.0
Piperasilin-tazobaktam	0	0.0	0	0.0	18	100.0	0	0.0	0	0.0	22	100.0
Gentamisin	4	22.2	0	0.0	14	77.8	-	0.0	-	0.0	-	0.0
Amikasin	4	22.2	0	0.0	14	77.8	1	4.5	0	0.0	21	95.5
Siprofloksasin	1	5.6	0	0.0	17	94.4	0	0.0	10	45.5	12	54.5
Seftazidim-avibaktam	14	77.8	0	0.0	4	22.2	3	13.6	0	0.0	19	86.4

Tablo 2. Hastalara ait demografik, klinik ve sağ kalım verilerinin üreyen mikroorganizma türüne göre dağılımı.

Özellik	<i>K. pneumoniae</i> (n=18)		<i>P. aeruginosa</i> (n=22)	
	n	%	n	%
Yaş				
<65	3	16.7	4	18.1
≥65	15	83.3	18	81.9
Komorbidite				
Var	15	83.3	17	77.2
Yok	3	16.7	5	22.8
Antibiyotik kullanım öyküsü (Karbapenem dahil)				
Var	8	44.4	20	91.0
Yok	10	55.6	2	9.0
Mekanik ventilasyon (MV) süresi				
<5 gün	2	11.1	0	0
≥5 gün	16	88.9	22	100
MV ile anlamlı ETA üremesi arasındaki süre				
<5 gün	2	11.1	0	0
≥5 gün	16	88.9	22	100
Aynı bakteri ile ETA kolonizasyonu				
Var	3	16.6	7	31.8
Yok	15	83.4	15	68.2
YBÜ Toplam Kalış Süresi				
<7 gün	3	16.6	0	0
≥7 gün	15	83.4	22	100
Sağkalım				
Taburcu	3	16.6	1	4.5
Vefat	15	83.4	21	95.5

TARTIŞMA

Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu VİP enfeksiyonları, yüksek morbidite ve mortalite oranları ve kısıtlı tedavi seçenekleri sebebiyle YBÜ hastaları için ciddi bir problem olmaya devam etmektedir^(1,4). Bu enfeksiyonlarda etken olarak sıklıkla karşılaşılan *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* izolatlarına karşı geliştirilmiş ve 2015 yılında yurtdışında kullanıma giren seftazidim-avibaktam, ülkemizde Ekim 2019 tarihinde ruhsat almış ve karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin etken olduğu VİP olgularında kullanılmaya başlamıştır. Yurtdışında daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda^(11,20) hem *K. pneumoniae* hem de *P. aeruginosa* izolatları için seftazidim-avibaktama karşı oldukça yüksek duyarlılık sonuçları (%95-%99) elde edilmesine rağmen, son zamanlarda dünya genelinde bu antibiyotiğe karşı artan direnç dikkat çekmektedir. Kempf ve ark.⁽¹²⁾ solunum yolu örneklerinden izole ettikleri karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında CAZ-AVİ direncini %19.6 bulurken, Ramadan ve ark.⁽¹⁹⁾,nın yaptıkları çalışmada VİP etkeni *K. pneumoniae* izolatlarında direnç oranı %79'a ulaşmıştır. Daha da önemlisi, Vietnam'da Vo ve ark.'na⁽²²⁾ ait güncel çalışmada VİP etkeni *K. pneumoniae* izolatlarının tamamının CAZ-AVİ'ye dirençli olduğu görülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, VİP etkeni olarak ayırt etmeksizin çeşitli klinik örneklerden elde edilen *K. pneumoniae* izolatlarında CAZ-AVİ direnci araştırılmış ve değerlerin kısa süre içinde %7.3'den %24'e yükseldiği gözlenmiştir^(8,9,17). Çalışmamızda, VİP tanısı almış hastaların ETA örneklerinden izole edilen karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında saptadığımız %22.2 oranındaki CAZ-AVİ direnci önemli olup, literatürle uyumlu bulunmuştur. Artan CAZ-AVİ direnci *P. aeruginosa* izolatları için de geçerlidir. Daha önceki çalışmalarda düşük düzey CAZ-AVİ direnci gözlenmesine rağmen, son çalışmalar bu mikroorganizma için de CAZ-AVİ'nin etkinliğinin

azaldığını ortaya koymuştur. Türkiye'nin de dahil olduğu 2022 yılına ait ERACE-PA global sürveyans çalışmasında *P. aeruginosa*'da CAZ-AVİ direncinin %13-%66 arasında değiştiği belirtilmiştir⁽⁷⁾. Perez ve ark.⁽¹⁸⁾, İspanya, İtalya ve Yunanistan'ın dahil olduğu çok merkezli çalışmalarında, VİP tanılı hastalardan izole ettikleri *P. aeruginosa* suşlarında CAZ-AVİ direncini %22.6 bulmuşlardır. Torrens ve ark.'na⁽²¹⁾ ait, ülkemizin de aralarında bulunduğu 11 farklı ülkenin yoğun bakım ünitelerinden elde edilen *P. aeruginosa* ile yapılan çalışmada da aşırı ilaca dirençli (XDR) suşlarda CAZ-AVİ direncinin %83'e yükseldiği görülmüştür. Vo ve ark.⁽²²⁾, VİP etkeni *P. aeruginosa*'da CAZ-AVİ direncini %100 bulmuştur.

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'da CAZ-AVİ direncini, Bilgin ve ark.⁽²⁾ %7.7, Mirza ve ark.⁽¹⁶⁾ %51.7 olarak bulmuşlardır. Biz çalışmamızda CAZ-AVİ direncini %86.4 olarak oldukça yüksek bir oranda saptadık. Oldukça endişe verici olan bu sonuç, izolatlarımızın YBÜ'de yatan VİP tanılı hastalara ait olmasının yanısıra, suşların yaklaşık %70'nin XDR fenotipinde olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, YBÜ'lerde sıklıkla görülen çapraz kontaminasyon bu dirençli bakterinin yayılmasında etkili olmuş olabilir. Bu durum, hastanemiz YBÜ'nde alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulama durumuna dikkati çekilmesi ve merkezimizde *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VİP olgularında CAZ-AVİ'nin etkin olmadığını göstermesi açısından önemlidir.

Şimdiye kadar, karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu VİP enfeksiyonlarıyla ilişkili çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır^(4,10,15,19,24). Bunlardan biri olan antibiyotik kullanım öyküsü, her iki izolatı içeren Vo ve ark.'na⁽²²⁾ ait çalışmada %57.6 olarak, Karataş ve ark.'na⁽¹⁰⁾ ait çalışmada ise %45.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu oran, *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda %44.4, *P. aeruginosa* üremesi olanlarda ise %91 olarak saptanmıştır. En sık kullanılan antibiyotiklerin meropenem ve piperasilin-tazobaktam olduğu görülmüştür. Bu sonuç, önceki karbapenem maruziyetinin, hastalarda karbapenem dirençli izolatlarla enfeksiyon gelişme riskini arttırdığını gösteren diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur^(15,24).

Hem uzun süreli YBÜ'de yatış hem de antibiyotik kullanımının, hastaların üst solunum yolu ve endotrakeal tüplerinde çok ilaca dirençli bakterilerle kolonizasyonu arttırdığı bilinmektedir^(4,19). Bu bakterilerin alt solunum yollarına ulaşması, VİP enfeksiyonunun başlıca sebebidir. Bu açıdan bakıldığında, kolonizasyonu saptayan rutin sürveyans ETA kültürlerinin alınması, VİP gelişmesine neden olan bu patojenlerin önceden bilinmesi açısından önemlidir ve VİP gelişmesi durumunda ampirik tedaviye yön vermesi açısından önerilmektedir⁽⁴⁾. Meshiari ve ark.⁽¹⁵⁾ da çalışmalarında *P. aeruginosa* ile kolonizasyon saptanmasının aynı etken ile enfeksiyon oluşmasında bağımsız risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastaların %16.6'sında aynı bakteri ile olabilecek bir kolonizasyon saptanırken, *P. aeruginosa* olgularında bu oran %31.8 olarak bulunmuştur.

Bir çok çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'nın etken olduğu VİP tanılı hastalarda, uzun süreli mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatışın, VİP ile ilişkili risk faktörleri arasında olduğu belirtilmiştir^(10,15,19,24). Çalışmamızda *K. pneumoniae* ile enfekte hastalarda 5 gün ve üzeri mekanik ventilasyon alma oranının %88.9, *P. aeruginosa* ile enfekte olanlarda %100 olması, ayrıca toplam yoğun bakımda kalış sürelerinin de benzer şekilde yüksek olması bu veriyi desteklemektedir. Karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerle oluşan VİP enfeksiyonu yüksek mortalite ile karakterizedir^(1,4). Çalışmamızda VİP tanılı hastalarımızda genel mortalite oranı da *K. pneumoniae* için %83.4 ve *P. aeruginosa* için %95.5 olarak oldukça yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Genel olarak seftazidim-avibaktam duyarlılık testi çalışılan hasta ve izolat sayısının düşük olması, referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmadığı için kolistin duyarlılığının verilmemiş olması bunlar arasında sayılabilir. Çalışmamızın tek merkezli olması nedeniyle, CAZ-AVİ direnci ile ilgili sonuçlarımızın tüm bölgeyi yansıtmayacağı da dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmada merkezimizde yoğun bakım ünitesinde VİP etkeni olan karbapenem dirençli *P. aeruginosa* izolatlarında gözlenen yüksek seftazidim-avibaktam direnci dikkat çekmiştir. YBÜ'lerde son seçenek antibiyotiklerden biri olan seftazidim-avibaktamın, ciddi enfeksiyonlarda zamanında ve etkin kullanımı için, düzenli direnç takibinin yapılması gereklidir. Ayrıca kolonizasyonu saptamada sürveyans ETA kültürlerinin alınması, olası VİP etkeni mikroorganizmaların önceden bilinmesi açısından önemlidir. Verilerimizin, VİP enfeksiyonlarında uygun tedavinin belirlenebilmesi için, özellikle seçeneklerin sınırlı olduğu karbapenem direnci gösteren Gram negatif bakterilerde önemli bir antimikrobiyal olan CAZ-AVİ etkinliğinin doğrulanması gerekliliğine işaret ettiği düşünülmüştür.

Etik Kurul Onayı: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (07.11.2022/ Sayı: HNEAH-KAEK 2022/KK/212).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Approved by the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (07.11.2022/ Issue: HNEAH-KAEK 2022/KK/212).

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

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Bassetti M, Mularoni A, Giacobbe DR, Castaldo N, Vena A. New antibiotics for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(2):280-94.
2. Bilgin M, Başbulut E, İşler H. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against ceftazidime-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *FLORA* 2021;26(4):713-9.
3. CDC. Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2013;57(12):1742-6.
4. Choi MH, Kim D, Lee KH, Cho JH, Jeong SH. Changes in the prevalence of pathogens causing hospital-acquired bacterial pneumonia and the impact of their antimicrobial resistance patterns on clinical outcomes: A propensity-score-matched study [published online ahead of print, 2023 Jun 19]. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;62(3):106886.
5. Duran N, Çeken N, Atik T. Bacteria isolated from endotracheal aspirate samples and antibiotic resistance rates: 5-year analysis. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2021;41(3):327-34.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0.2022. Available: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf
7. Gill CM, Aktaş E, Alfouzan W, et al. The ERACE-PA Global Surveillance Program: Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam in vitro activity against a global collection of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(12):2533-41.
8. Güzel M, Öcal D, Önder İT, Akdoğan D, Erdem GB, Akpınar O. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarına karşı seftolozan-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam kombinasyonlarının in vitro antimikrobiyal etkinliğinin karşılaştırılması. *Konuralp Tıp Derg.* 2022;14(1):75-80.
9. Hoşbul T, Aydoğan CN, Kaya S, Bedir O, Gümral R, Albay A. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam ve kolistin in vitro etkinliği. *Mikrobiyol Bul.* 2022;56(2):218-29.
10. Karatas M, Saylan S, Kostakoglu U, Yılmaz G. An assessment of ventilator-associated pneumonias and risk factors identified in the Intensive Care Unit. *Pak J Med Sci.* 2016;32(4):817-22.
11. Karlowsky JA, Bouchillon SK, El Mahdy Kotb R, Mohamed N, Stone GG, Sahm DF. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against clinical isolates of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* from Middle Eastern and African countries: ATLAS global surveillance programme 2015-18. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(2):dlab067.
12. Kempf M, Arhin FF, Stone G, Utt E. Ceftazidime-avibactam activity against Gram-negative respiratory isolates collected between 2018 and 2019. *J Glob Antimicrob Resist.* 2022;31:239-47.
13. KLİMUD. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi; solunum sistemi örnekleri. <https://www.klimud.org/public/uploads/files/solunum-sistemi-ornekleri.pdf>. (Erişim tarihi 3 Ocak 2022).

14. Koçak AA, Yayla B, Güçlü AÜ, Mirza HC, İştar EH, Alışkan HE, et al. Adana'da bir üniversite hastanesinde izole edilen solunum yolu patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2019;49(4):22632.
15. Meschiari M, Orlando G, Kaleci S, et al. Combined resistance to ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam in extensively drug-resistant (XDR) and multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance predictors and impact on clinical outcomes besides implications for Antimicrobial Stewardship Programs. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(10):1224.
16. Mirza HC, Hortaç E, Koçak AA, et al. In vitro activity of ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against clinical isolates of meropenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: A two-centre study. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;20:334-38.
17. Öztař S, ER DK, Dünder D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları. *KOU Sag Bil Derg.* 2022;8(3):229-32.
18. Pérez A, Gato E, Pérez-Llarena J, et al. High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the magic bullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(5):1244-52.
19. Ramadan RA, Bedawy AM, Negm EM, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients with ventilator-associated pneumonia: Evaluation of antibiotic combinations and susceptibility to new antibiotics. *Infect Drug Resist.* 2022;15:3537-48.
20. Spiliopoulou I, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM global surveillance programme (2015–17). *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):384-91.
21. Torrens G, van der Schalk TE, Cortes-Lara S, et al. Susceptibility profiles and resistance genomics of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from European ICUs participating in the ASPIRE-ICU trial. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(7):1862-72.
22. Vo TPM, Dinh TC, Phan HV, Cao TTM, Duong PT, Nguyen T. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria in Vietnam: Antibiotic resistance, treatment outcomes, and colistin-associated adverse effects. *Healthcare (Basel).* 2022;10(9):1765.
23. Yesilbag Z, Tekdos Seker Y. Epidemiology and the risk factors for mortality in ventilator-associated pneumonia. *Med J Bakirkoy.* 2020;16(3):309-16.
24. Yin Y, Zhao C, Li H, et al. Clinical and microbiological characteristics of adults with hospital-acquired pneumonia: a 10-year prospective observational study in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(4):683-90.

İDRAR YOLU ENFEKSİYONU ETKENİ OLARAK *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Fatma GÜNBEY, Ayşe ALICI

F. Günbey:0000-0002-6594-7727, A. Alıcı:0000-0003-3709-1332

Tatvan Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, BİTLİS

ÖZ

Streptococcus pneumoniae, esas olarak orta kulak iltihabına, toplum kökenli pnömoniye hatta bazen bakteriyemiye neden olan Gram pozitif bir koktur. Genellikle üriner sistem enfeksiyonu etkeni olarak kabul edilmez. Dizüri şikayetiyle başvuran 58 yaşındaki erkek hastanın tekrarlanan idrar kültürlerinden *Streptococcus pneumoniae* izole edilmiştir. Hastada başka enfeksiyon belirtisi bulunmamıştır. İdrar analizlerinde hematüri tespit edilmiştir. Hasta parenteral seftriakson 500 mg 2x1 ile tedavi edilmiştir. Uzun süredir şikayetlerinin olması nedeniyle ileri tetkikler yapıldığında mesane kanseri tanısı konmuştur. İdrarda *Streptococcus pneumoniae*'nin izole edilmesi idrar yolu enfeksiyonunun nadir bir etkeni olarak kabul edilmeli, üriner sistem anomalisine sebep olacak nedenler araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: idrar yolu enfeksiyonu, pnömokoküsüri, *Streptococcus pneumoniae*

ABSTRACT

Streptococcus pneumoniae as a Causative Agent of Urinary Tract Infection

Streptococcus pneumoniae is a Gram positive coccus that mainly causes otitis media, community-acquired pneumonia and sometimes even bacteremia. It is generally not considered to be the causative agent of urinary tract infection. *Streptococcus pneumoniae* was isolated from the repeated urine cultures of a 58-year-old male patient who applied with the complaint of dysuria. No other signs of infection were found in the patient. Hematuria was detected in urine analysis. The patient was treated with parenteral ceftriaxone 500 mg 2x1. When further investigations were conducted because of his complaints for a long time, he was diagnosed with bladder cancer. Isolation of *Streptococcus pneumoniae* in the urine should be considered as a rare cause of urinary tract infection, and the causes of urinary system anomalies should be investigated.

Keywords: pneumococcosuria, *Streptococcus pneumoniae*, urinary tract infection

GİRİŞ

Streptococcus pneumoniae en sık akut otitis media, sinüzit ve pnömoni gibi solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili Gram pozitif bir bakteridir⁽¹¹⁾. Üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın bir nedeni olmakla birlikte idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) potansiyel bir etyolojik ajanı olarak kabul edilmemektedir⁽⁶⁾. İdrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) ana etkenleri, vakaların çoğuna neden olan *Escherichia coli* ile Gram negatif bakterilerdir⁽⁹⁾. Pnömokokların idrardan izolasyonunu gösteren ilk çalışma 1980'de yayınlanmış ve serotip 3'ün neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu olan bir hastayı bildirmişlerdir⁽¹⁾. İYE'nin etyolojik ajanı olarak *S. pneumoniae* ile ilgili literatür kısıtlıdır. Bu çalışmada *S. pneumoniae*'nin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu olgusunu tartışmayı amaçladık.

OLGU

Elli sekiz yaşında erkek hasta yaklaşık bir yıldır dizüri şikâyeti ile enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hasta; çeşitli antibiyoterapiler aldığını, benign prostat hiperplazisi için ilaçlar kullandığını ancak yakınmalarının gerilemediğini belirtti. Hasta daha önce verdiği idrar kültürlerinde üreme olmadığını bildirdi.

İletişim adresi: Fatma Günbey, Tatvan Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, BİTLİS

GSM: (0534) 926 65 15

e-posta: fatmagunbey@gmail.com

Received/Geliş: 12.04.2023 Accepted/Kabul: 06.07.2023 Published Online/Online Yayın: 31.08.2023

Atıf/Cite as: Günbey F, Alıcı A. İdrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak *Streptococcus pneumoniae*. ANKEM Derg. 2023;37(2):65-67.

Hastaya detaylı tetkik ve tedavi için yatış verildi. Başvuru esnasında hastanın ateşi yoktu. Alınan kan tetkiklerinde lökosit sayısı 5.99/ μ L (normal değeri:4-10/ μ L) idi. Nötrofil (%54.4), lenfosit (%35.3) ve monosit (%6.4) normal oranlarda görülürken; C-reaktif protein negatifti (<2 mg/L). İdrar lökosit seviyesi belirgin olarak yüksek değildi (4/HPF).

İdrar lökosit esteraz ve nitrit negatifti, ancak mikroskopik incelemede idrarda eritrosit sayısı yüksekti (RBC: 47), bakteri negatifti. İdrar kültüründe 10^5 CFU/mL *S. pneumoniae* üredi. Bunun üzerine idrar kültürü tekrar edildi, boğaz ve burun kültürleri istendi. Boğaz ve burun kültüründe üreme olmazken, tekrar edilen idrar kültüründe yine 10^5 CFU/mL *S. pneumoniae* üredi. Hasta 10 gün parenteral seftriakson 500 mg 2x1 ile tedavi edildi. Ardından yapılan idrar kültürü negatifti; şikayetleri gerilemişti. Ancak hastanın uzun süredir şikayetlerinin olması, idrar kültüründe nadir etken olarak görülen *S.pneumoniae* üremesi üzerine hastaya batin bilgisayarlı tomografi (BT) ve üriner sistem ultrasonografi (USG) ile görüntüleme yapıldı. Batın BT'de taş, patoloji saptanmadı. Üriner sistem USG'de mesane sol antero lateral duvarda 13x33 mm boyutlarında plak tarzında kalınlaşma görüldüğü ve mesane kanseri şüphesi olduğu şeklinde raporlandı. Hastadan ileri tetkik amacıyla sistoskopi yapılarak biyopsi alındı. Biyopsi patolojik değerlendirme sonucu invaziv papiller ürotelyal karsinom olarak raporlandı. Hasta ileri tedavi amacıyla dış merkeze sevk edildi.

Laboratuvarımıza gelen idrar örneği santrifüjlenerek lökosit sayısı kaydedildi. Santrifüjlenmiş idrardan lökosit sayısı 100/mm³ olarak sayıldı. İdrar örnekleri %5-10 koyun kanlı agar (Orbak, Ankara) ve Eozin Metilen Mavis (EMB) agara (Orbak, Ankara) ekilerek 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Kültürde üreyen koloniler *S. pneumoniae* [(Gram pozitif diplokok görünümü, kanlı agarda α -hemolitik koloniler, safrada çözünür ve 5 μ g optokin diski (Bioanalyse, Türkiye) ile duyarlı (>14 mm üzeri zon çapı)] olarak tanımlandı. Boğaz ve burun örneklerinin ekimi sonrası *S. pneumoniae* üremesi gözlenmedi. İlaç duyarlılığı, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tavsiyelerine göre disk difüzyon yöntemi ile test edildi ve değerlendirildi⁽⁷⁾. İlk olarak, 1 μ g oksasilin diski (Bioanalyse, Türkiye) ile zon çapı 21 mm ölçüldü ve >20 mm olduğu için tüm beta laktamlara duyarlı olarak kabul edildi. İzolat penisilin, seftriakson, sefuroksim, klindamisin, tetrasiklin, linezolid duyarlı; eritromisin, trimetoprim/sülfametoksazol dirençli bulundu.

TARTIŞMA

İYE bakteriüri (yetişkinlerde > 10^5 CFU/mL, çocuklarda > 10^4 CFU/mL) ve dizüri, noktüri, idrara ani sıkışma hissi gibi tipik klinik belirtilerin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Hastanın yaşına bağlı olarak, özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda klinik belirtiler daha az tipik olabilir. Genellikle piyüri mevcuttur⁽²⁾. Buna karşılık asemptomatik bakteriüri (ABÜ), klinik bulgular olmaksızın, idrarda "önemli" sayıda bakteri bulunması (yetişkinlerde > 10^5 CFU/mL, çocuklarda > 10^4 CFU/mL) durumudur⁽¹⁰⁾. Olgumuzun uzun süredir var olan dizüri şikâyeti mevcut olup sistemik herhangi bir şikâyeti yoktu. Daha öncesinde herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olmadığını belirtti.

S. pneumoniae toplum kökenli pnömoni, orta kulak iltihabı, paranazal sinüzit, bakteriyemi, menenjit ve osteomyelitin önemli bir nedenidir. Bununla birlikte, *S. pneumoniae*'ye bağlı idrar yolu enfeksiyonları son derece nadirdir⁽³⁾. Çoğu durumda, idrar yolundan *S. pneumoniae* izolasyonunun genellikle uzak enfeksiyon bölgelerinden kaynaklandığı gözlenmiştir. Shahin ve Lerner⁽¹³⁾ *S. pneumoniae* pnömonisi ve eşlik eden bakteriürisi olan ve birden fazla yumuşak doku bölgesinde apseler gösteren, bağışıklığı yeterli bir hastayı bildirmiştir. Tayvan'da yürütülen bir çalışmada, sekizi idrar yolundan örneklenen 89 *S. pneumoniae* izolatını incelemişler ve hastaların hiçbirinde piyelonefrit belirtileri görülmediği saptanmıştır⁽⁸⁾. Miller ve ark.⁽¹¹⁾ yaptıkları çalışmada, çocuklarda pnömokoküsürinin muhtemelen idrar örneklerinin perineal kolonizasyondan kaynaklanan *S. pneumoniae* ile kontaminasyonunu yansıttığını bulmuşlardır. Yapılan çalışmalarda yetişkinlerden alınan idrar örneklerinde pnömokok sıklığını %0.18⁽¹²⁾, çocuklarda ise %0.08 oranında bulmuşlardır⁽⁹⁾. Olgumuzda alınan boğaz ve burun kültürlerinde üreme olmamış, tekrarlanan idrar kültüründe *S. pneumoniae* 10^5 CFU/mL olarak üremiştir.

Pnömokokların idrar yolu enfeksiyonundaki patogenezini tam olarak belirlenmemiştir. İdrar yolunun, idrar akışı ve düzenli mesane boşalması, düşük idrar pH'ı gibi kendine özgü bağışıklık mekanizmaları olduğundan, pnömokokların sağlıklı kişide üriner sistemde hastalığa neden olması zor olmalıdır. Bununla birlikte, anormal bir üriner sistemde, bu tür konak immün klirens mekanizmaları tehlikeye girebilir⁽⁵⁾. Hastamızda *S. pneumoniae* üremesinin nedeni olarak mesane kanseri sonrası gelişen mesane yapısındaki bozulmalar olduğu düşünülmektedir.

Bu olgu, idrarda *S.pneumoniae* üremesi olduğunda üriner sistem anomalilerine ve mesane yapısal bozukluğuna neden olacak hastalıkların araştırılması gerekliliğinin akla gelmesi açısından dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Onay: Hastadan olgunun yayınlanması için aydınlatılmış onam alınmıştır.

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

Financial support: No financial support was received for the project.

Ethical approval: An informed consent was obtained from the patient for publication of the case.

KAYNAKLAR

1. Azak E. Gündeş GS Aseptomatik Bakteriüri. Türkiye Klin J Urol-Spec Top. 2010;3(3):273-3.
2. Burckhardt I, Panitz J, van der Linden M, Zimmermann S. Streptococcus pneumoniae as an agent of urinary tract infections – a laboratory experience from 2010 to 2014 and further characterization of strains. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;86(1):97-101.
3. Burckhardt I, Zimmermann S. Streptococcus pneumoniae in urinary tracts of children with chronic kidney disease. Emerg Infect Dis. 2011;17(1):120.
4. Chiang C, Hwang K, Peng C, Kuo C. Antimicrobial resistance and serotype distribution of Streptococcus pneumoniae infections in Kaohsiung from 1996 through 1999. J Microbiol Immunol Infect. 2001;34(4):269-74.
5. Choi R, Ma Y, Park KS, Lee NY, Cho HY, Kim YJ. Streptococcus pneumoniae as a Uropathogen in Children With Urinary Tract Abnormalities. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2013;32(12):1386-8.
6. Dufke S, Kunze-Kronawitter H, Schubert S. Pyelonephritis and urosepsis caused by Streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol. 2004;42(9):4383-5.
7. EUCAST. 2019. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2019/Pneumococcus_ExpertRules_V3.2_20190613.pdf. Erişim tarihi: 05.05.2023
8. Green R, Selinger D. Urinary tract infection and soft tissue abscess caused by Streptococcus pneumoniae. South Med J. 1980;73(11):1550-1.
9. Juda M, Korona-Glownik I, Prystupa A. Streptococcus pneumoniae as an agent of urinary tract infection. J Pre-Clin Clin Res. 2018;12(3):87-8.
10. Lubarsky D. Streptococcus Pneumoniae Urinary Tract Infection in 3-Year-Old Girl. Transl Univ Toledo J Med Sci. 2019;6:32-4.
11. Miller M, Kaplan B, Sorger S, Knowles K. Pneumococcosuria in children. J Clin Microbiol. 1989;27(1):99-101.
12. Nguyen VQ, Penn RL. Pneumococcosuria in adults. J Clin Microbiol. 1988;26(6):1085-7.
13. Shahin G, Lerner S. Rare presentation of Streptococcus pneumoniae pneumonia with bacteremia and multiple subcutaneous abscesses. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21(8):611-2.



CUMHURİYETİMİZİN 100. YILINDA ANKEM DERNEĞİ

Nice yüzyıllarda daha kutlama onurunu yaşama temennisiyle Cumhuriyetimizin yüzüncü yılına ulaştığımız bu dönemde ANKEM Derneği de 38'inci yaşını doldurmuş bulunmaktadır. Yurdumuzda çok az derneğin ulaşabildiği bu uzun süre içinde bilimsel ve sosyal amaçlarına ulaşma gayreti Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Derneği'nin en önemli hedefi olmuş ve bu amacına başta kurucu başkanımız rahmetli Prof. Dr. Enver Tali Çetin Hocamız olmak üzere yöneticilerimizin her birinin üstün gayreti ve emeği sayesinde gerçekleşmiştir.

Kurtuluş savaşının kazanılmasından sonra Lozan Antlaşması'yla kalıcı bir barış oluşturulmuş ve ardından Türkiye'de Cumhuriyetin ilanı aşamasına geçilmiştir. Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'ün 28 Ekim günü "Arkadaşlar yarın cumhuriyeti ilan

edeceğiz." bildiriminden sonra 29 Ekim 1923 günü Türkiye Cumhuriyeti ilan edilerek özgür, demokratik, çoğulcu bir yönetim anlayışıyla TBMM görevini sürdürmüştür. Ne mutlu bizlere ki; ilk önce büyük kurtarıcı Gazi Mustafa Kemal Atatürk ile silah arkadaşları ve çalışma arkadaşları gibi kanını dökmüş, canını bu uğurda vermeye adanmış ve göğsünü siper ederek bu vatani bizlere armağan etmek gibi özel hasleti olan geçmişimize, atalarımıza, onlara yardım eden canını dişine takmış ninelerimize, üstün cefakâr, vefakâr kadınlarımıza, analarımıza sahibiz.

"Ne Mutlu Türküm Diyene"

Onlardan sonra gelen nesil olarak bizlere bırakılan bu güzel ve eşsiz mirası her alanda; kültür, sanat, bilim, teknoloji gibi konularda dünyada ileri gitmiş ülkelerin kriterlerini ülkemize taşımak ve Atatürk'ün dediği gibi muasır medeniyetler düzeyine ulaştırmak en önemli görevlerimiz olmalıdır.

ANKEM Derneği, sağlık sektöründe akademik düzeyde üst seviyede yer almış bilim insanlarının bilgilerini ve tecrübelerini paylaşmalarına olanak yaratmaktadır. Bunların arasında öğrencilerimizin, yeni mezunlarımızın, birinci basamak hekimlerimizin ve multidisipliner bir yaklaşımla çeşitli branşlardan hocalarımızın yanı sıra; eczacılık, veterinerlik, kimya ve biyoloji gibi değişik branşlardan ilgililerin bulunması derneğimizin önemli bir avantajıdır. Bu sayede derneğimiz, toplumumuzun bilinçlendirilerek doğru ve akılcı ilaç ve bu ilaçların içinde önemini yadsıyamayacağımız antibiyotiklerin doğru ve bilinçli kullanımı konusunda yurdumuzda önderlik ederek katkı vermektedir.

ANKEM Derneği 1986 yılında İstanbul Tıp Fakültesi Hocalarının bir araya gelmesiyle ve doğru ve akılcı antibiyotik kullanımını Türkiye çapında uygulanabilirliği olgusunu oluşturmak ve ilgili tüm paydaşları bilinçlendirmek amacıyla kurulmuştur. Bu amaç doğrultusunda Derneğimiz, kongreler düzenleyerek, yöresel bilimsel toplantılar yaparak, yazılı ve görsel aktivitelerle 38 senedir uğraş vermektedir. Her sene yapılan ve bu sene de 38.si düzenlenmiş olan ANKEM Kongreleri'nde alanında üst düzeyde yer almış bilim insanlarının katıldığı konferans, panel, açık oturumlar, yuvarlak masa toplantıları, kahvaltılı oturumlar ile, ayrıca en güncel çalışmaların sunulduğu sözlü ve poster bildirileriyle katılımcılara zengin bir bilimsel şölen sunulmaktadır. Bu bilimsel şölen; her kongrenin açılış merasiminden sonra derneğimiz kurucu başkanının adıyla düzenlenen "Prof. Dr. Enver Tali Çetin Konferansı" başlığıyla özel bir konferans ve dönemin ilginç konularının zaman zaman medya ve sağlık sektörü dışından katılımcılar ile tartışıldığı "ANKEM Meydanı" gibi farklı toplantılar ile taçlandırılmaktadır. Yöresel toplantıların ve zaman zaman medya programlarında bilimsel tartışmalara katılarak halkımızı bilinçlendirme yönünde çaba gösterilmesi de derneğimizin amacına uygun şekilde gerçekleştirilmektedir. Burada, ANKEM Dergisi'nin yayınlanması ve binlerce kişiye yol gösterici olması için emek veren seçkin hocalarımızdan ve onların eşsiz katkılarından söz etmeden geçmek istemem. Kuruluşundan bugüne kadar önce Değerli Hocalarımızdan Prof. Dr. Kurtuluş Töreci, ardından Prof. Dr. Derya Aydın ve sonrasında şimdi görevini sürdüren Prof. Dr. Dolunay Gülmez Hocalarımıza ANKEM Editörlüğünü sürdürerek ciddi sayıda bilimsel makalenin yayınlanmasında, binlerce sayfalık gerçek bir bilimsel başarı belgesi gibi

görebileceğimiz ANKEM Dergilerinin yayınlanması için yayının her safhasında verdikleri üstün başarı ve emekleri için teşekkür etmeyi bir borç biliyorum.

Sevgili ANKEMİSTLER,

Bu Dernek sizlerle birlikte, sizler sayesinde bu günlere geldi. Bu günlerimizin katlanarak idamesini ve daha nice yıllarda birlikte olmayı dileyerek sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Prof. Dr. Bülent Gürler
ANKEM Derneği
Yönetim Kurulu Başkanı
(18 Haziran 2023)

