

Cilt 38

Sayı 3

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2024

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

- **Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde 2016-2022 Yılları Arasında İzole Edilen *Serratia marcescens* Suşlarında Antibiyotik Direnci** 90
Antibiotic Resistance In Serratia marcescens Strains Isolated Between 2016-2022 At Göztepe Süleyman Yalçın City Hospital
Prof Dr Tuncer ÖZEKİNCİ, Arş Gör Zeynep AYDOĞAN CİHAN, Fadime Meryem ÖZDOĞAN, Esmâ TEKİN, Sevda BAYAT, Tecem ÖZDEMİR, Çisil Doğa ÜNAL, İrem ŞAHİN, Bilal DEMİRTAŞ
- **İdrar Kültüründen İzole Edilen Hastane ve Toplum Kökenli *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Paternleri** 96
Antimicrobial Resistance Patterns of Nosocomial and Community-acquired Klebsiella pneumoniae Strains Isolated from Urine Culture
Doç Dr Sedef Zeliha ÖNER, Prof Dr İlknur KALELİ, Prof Dr Melek DEMİR, Doç Dr Ahmet ÇALIŞKAN, Doç Dr Ergun METE, Dr Öğr Üyesi Hande ŞENOL, Prof Dr Çağrı ERGİN
- **Brusellozda Osteoartiküler Tutulumu Olan Hastaların Değerlendirilmesi** 104
Evaluation of Patients with Osteoarticular Involvement in Brucellosis
Uzm Dr Murat AYDIN, Uzm Dr Nurten Nur AYDIN
- **Vankomisin Dirençli *Enterococcus faecalis* izolatları Üzerinde Katyonik Steroid Antibiyotik CSA-44'ün Antimikrobiyal ve Antibiyofilm Aktivitesinin İncelenmesi** 112
Investigation of the Antimicrobial and Antibiofilm Activity of the Cationic Steroid Antibiotic CSA-44 on Vancomycin-Resistant Enterococcus faecalis Isolates
Dr Öğr Üyesi Yamaç TEKİNTAŞ, Doç Dr İsmail ÖZTÜRK, Dr Arş Gör Aybala TEMEL, Prof Dr Süreyya Gül YURTSEVER, Prof Dr Mine HOŞGÖR LİMONCU



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) ve DOAJ veri tabanlarında yer almaktadır.

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli (Open Access) bir dergidir.

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

- **Yoğun Bakım Kliniğimizde Yatan Hastaların Kan Kültürlerinde En Sık Üreyen Gram Negatif Çomakların Duyarlılık Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Sekiz Yıllık Veri** 122
Evaluation of Susceptibility Test Results of Gram Negative Bacilli Most Frequently Grown in Blood Cultures of Patients Hospitalized in Our Intensive Care Clinic: Eight-Year Data
Prof Dr Rıza ADALETİ, Doç Dr Neslihan ARICI, Doç Dr Nilgün KANSAK, Uzm Dr Recep BALIK, Prof Dr Sebahat AKSARAY
- **Üriner Sistem Enfeksiyonu Olan Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksinin Değerlendirilmesi** 132
Evaluation of Systemic Immune-Inflammation Index in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Urinary Tract Infections
Dr Nuri ÇAKIR, Doç Dr Işıl ÇAKIR
- **38. Cilt (2024) Bilimsel Hakemlere Teşekkür** III
- **38. Cilt (2024) Konu İndeksi** IV
- **38. Cilt (2024) Yazarlar İndeksi** V
- **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** 2024,38(1)'e bakınız
Editorial Rules of Journal of ANKEM

GÖZTEPE SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ'NDE 2016-2022 YILLARI ARASINDA İZOLE EDİLEN *SERRATIA MARCESCENS* SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Tuncer ÖZEKİNCİ¹, Zeynep AYDOĞAN CİHAN¹, Fadime Meryem ÖZDOĞAN², Esmâ TEKİN², Sevda BAYAT², Tecem ÖZDEMİR², Çisil Doğa ÜNAL², İrem ŞAHİN², Bilal DEMİRTAŞ²

T. Özekinci: 0000-0003-3475-660X, Z. Aydoğan Cihan: 0000-0001-9137-2552, F.M. Özdoğan: 0009-0003-1220-5265, E. Tekin: 0009-0004-5982-1476, S. Bayat: 0009-0005-4600-4706, T. Özdemir: 0009-0005-8285-9787, Ç. D. Ünal: 0009-0002-2693-5034, İ. Şahin: 0009-0009-4122-4258, B. Demirtaş: 0009-0004-9731-0992

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

ÖZ

Serratia marcescens idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, sepsis, menenjit gibi enfeksiyonlara ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara da neden olabilen fırsatçı Gram negatif bir bakteridir. En sık çocuk yenidoğan ve yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir. Birçok antibiyotiğe doğal dirençlidir.

Bu çalışmada Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2016-2022 yılları arasında çeşitli kliniklerden gönderilmiş örneklerden izole edilen *S. marcescens* suşlarının piperasilin-tazobaktam, seftriakson, seftazidim, sefepim, meropenem, ertapenem, gentamisin, amikasin, siprofloksasin, ve trimetoprim-sülfametoksazol antibiyotiklerine direnç durumunun belirlenmesi ve direnç oranının yıllar içindeki değişiminin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya hastaneye ayaktan başvuran ve hastanede yatan hastaların örneklerinden izole edilen *S. marcescens* suşları dahil edilmiştir. Örnekler rutin mikrobiyolojik standartlara göre işlenmiş, mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıkları otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır.

S. marcescens olarak tanımlanan 416 izolatın 239'u servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan (%58), 177'si (%42) poliklinik hastalarından gelen örneklerde saptanmıştır. *S. marcescens* %42 oranıyla en çok üriner sistem örneklerinde izlenmiş, %20'si trakeal aspirat örneklerinden, %13'ü kan kültüründen, %10'u apse aspiratı ve yara sürüntüsü örneklerinden, %5'i balgam, %4'ü doku, %3'ü kateter, %2'si bronkoalveolar lavaj ve %1'i diğer örneklerden izole edilmiştir.

Çalışmamızda izole edilen *S. marcescens* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiklerin aminoglikozit grubu antibiyotiklerden amikasin (>%98) ve gentamisin (>%96), karbapenemlerden meropenem (>%98) ve ertapenem (>%97) olduğu saptanmıştır. En dirençli olduğu antibiyotiğin ise %15.4 direnç oranıyla seftriakson olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak ciddi enfeksiyonlara neden olabilen ve fırsatçı bir patojen olan *S. marcescens*'in antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi tedavi yönetiminde yol gösterici olması ve yapılacak diğer çalışmalara ışık tutması açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Serratia marcescens*, antibiyotik direnci, direnç oranı

ABSTRACT

Antibiotic Resistance In *Serratia marcescens* Strains Isolated Between 2016-2022 At Göztepe Süleyman Yalçın City Hospital

Serratia marcescens is an opportunistic Gram negative bacteria that can cause infections such as urinary tract infections, pneumonia, sepsis and meningitis, as well as hospital-acquired infections. It is most commonly seen in neonatal and intensive care units. *S. marcescens* is naturally resistant to many antibiotics, making it difficult to treat.

This study aims to determine the resistance of *Serratia marcescens* strains, isolated from samples sent from various clinics to the Medical Microbiology Laboratory of Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between 2016 and 2022, to the antibiotics piperacillin-tazobactam, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, meropenem, ertapenem, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, and trimethoprim-sulfamethoxazole and to retrospectively examine the change in resistance rates over the years.

İletişim adresi: Zeynep Aydoğan Cihan. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
e-posta: zeyno.aydogan94@gmail.com

Received/Geliş: 31.07.2024 Accepted/Kabul: 24.09.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

Atıf/Cite as: Özekinci T, Aydoğan Cihan Z, Özdoğan FM, Tekin E, Bayat S, Özdemir T, Ünal ÇD, Şahin İ, Demirtaş B. Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde 2016-2022 yılları arasında izole edilen *Serratia marcescens* suşlarında antibiyotik direnci. ANKEM Derg. 2024;38(3):90-95.

The study included S. marcescens strains isolated from samples of both outpatients and hospitalized patients. The samples were processed according to routine microbiological standards and the identification of microorganisms and their antibiotic susceptibilities were determined using automated systems.

Of the 416 isolates identified as S. marcescens, 239 (58%) were found in samples from patients in wards and intensive care units, while 177 (42%) were from outpatient clinic patients. S. marcescens was most commonly observed in urinary system samples at a rate of 42%, followed by 20% in tracheal aspirate samples, 13% in blood cultures, 10% in abscess aspirate and wound swab samples, 5% in sputum, 4% in tissue, 3% in catheter, 2% in bronchoalveolar lavage and 1% in other samples.

In our study, it was found that the antibiotics to which the isolated S. marcescens strains were most susceptible were amikacin (>98%) and gentamicin (>96%) from the aminoglycoside group and meropenem (>98%) and ertapenem (>97%) from the carbapenems. The antibiotic to which it was most resistant was ceftriaxone with a resistance rate of 15.4%.

In conclusion, determining the antibiotic resistance profile of S. marcescens, an opportunistic pathogen that can cause serious infections, is important for guiding treatment management and providing insight for future studies.

Keywords: *Serratia marcescens, antibiotic resistance, resistance ratio*

GİRİŞ

Serratia marcescens Enterobacterales takımında yer alan, fırsatçı Gram negatif, hastane ilişkili enfeksiyonlara neden olan bir patojendir⁽⁶⁾. İdrar yolu enfeksiyonları, peritonit, safra yolu enfeksiyonları, pnömoni, sepsis ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir⁽⁴⁾. Özellikle yatan hastalarda sonda ve kateter kullanımı, uzun süre intravenöz kateterizasyon, entübasyonla solunum desteği gibi invaziv işlemlerden sonra hastane enfeksiyonlarına neden olmaktadır⁽²⁾. En sık çocuk yenidoğan ve yoğun bakım ünitelerinde görülmekte olup özellikle yenidoğanlarda ölümlere neden olabilen bir etkindir^(4,14). *Serratia* türü içinde insanda en sık hastalık yapan *S. marcescens* invaziv özellikleri olan ve sık kullanılan çoğu antibiyotiğe karşı direnç geliştirebilen bir patojendir⁽⁷⁾. EUCAST uzman kurallarına göre ampisilin, amoksisilin, ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanat, sefazolin, sefoksitin, sefuroksim, tetrasiklin, doksisisiklin, polimiksin B ve kolistine doğal dirençlidir⁽⁹⁾.

Bu çalışmada hastanemizde izole edilen *S. marcescens* suşlarının gentamisin, amikasin, ertapenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, seftriakson, siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol antibiyotiklerine olan dirençlerinin 2016-2022 yılları arasındaki değişimi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Ocak 2016- Aralık 2022 tarihleri arasında, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'ne yatan ve ayaktan başvuran hastaların Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen çeşitli klinik örneklerinden izole edilen ve patojen olarak kabul edilen 416 *S. marcescens* suşu dahil edilmiştir. Her hasta için mikroorganizmanın ilk üretildiği örnek çalışmaya alınmış, tekrarlayan üremeler dahil edilmemiştir. Kan kültürü şişeleri BACT ALERT 3D (BioMérieux, Fransa) otomatize kan kültürü sistemine yüklenmiştir. Sinyal alınan kan kültürü şişelerinin ve idrar dışı diğer örneklerin ekimleri %5 koyun kanlı agara (BioMérieux, Fransa), çikolata agara (BioMérieux, Fransa) ve ChromeID agara (BioMérieux, Fransa) yapılmıştır. İdrar örnekleri ise %5 koyun kanlı agara ve Chrome ID agara inoküle edilmiştir. İdrar, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve trakeal aspirat örnekleri kantitatif olarak, diğer örnekler azaltma yöntemiyle besiyerlerine ekilmiştir. Besiyeri plakları aerop şartlarda 35°C'de 24-72 saat inkübe edilmiştir. Tüm örnekler Gram boyama ile incelenmiştir. Kültürde üreyen ve etken olduğu düşünülen bakterilerin tanımlanması tam otomatize sistemler (VITEK2 Compact, BioMérieux, Fransa ve VITEK MS, BioMérieux, Fransa) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testleri VITEK2 (BioMérieux, Fransa) ile çalışılmış ve EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) önerilerine göre değerlendirilmiştir⁽⁵⁾. Karbapenem direnci gradient test (BioMérieux, Fransa) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda doğrulanmıştır. Yıllara göre antibiyotik direnç oranlarındaki değişiminin istatistiksel analizi Spearman korelasyon analizine göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

2016-2022 yılları arasında tanımlanan 416 *S. marcescens* suşunun 41'i 2016'da, 50'si 2017'de, 81'i 2018'de, 56'sı 2019'da, 52'si 2020'de, 42'si 2021'de ve 94'ü 2022'de izole edilmiştir. Bu izolatların 177'si (%42) poliklinik hastalarından ve 239'u (%58) yatan hastalardan izole edilmiştir. Örneklerin 282'si (%67) erkek hastalardan, 134'ü (%33) kadın hastalardan alınmıştır ve hastaların yaş ortalamasının 52 olduğu görülmüştür. Örneklerin 108'i (%26) çocuk hastalardan alınmıştır. Çocuk hastaların 41'i (%38) çocuk yoğun bakım ünitelerinde yatan ve 22'si (%20) pediatri servislerinde yatan hastalardan ve 45'i (%42) pediatri polikliniklerine ayaktan başvuran hastalardan oluşmaktadır. Suşların izole edildiği hastaların yıllara göre cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları Tablo 1'de, suşların izole edildiği kültürlerin yıllara göre dağılımı Tablo 2'de, suşların izole edildiği hastaların yıllara göre yatan ve poliklinik hastaları dağılımı ise Tablo 3'te verilmiştir. Antibiyotik direnç oranlarının yıllara göre dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Çalışmamızın istatistiksel analizine göre gentamisin, amikasin, ertapenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, sefepim, seftazidim, seftriakson ve siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol antibiyotiklerine direnç oranında yıllar içinde anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 1. Suşların izole edildiği hastaların yıllara göre cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları.

Yıl	Cinsiyet		Yaş Ortalaması
	Erkek	Kadın	
2016	26 (%63)	15 (%37)	57
2017	34 (%68)	16 (%32)	47
2018	43 (%53)	38 (%47)	54
2019	41 (%73)	15 (%27)	55
2020	33 (%63)	19 (%37)	46
2021	32 (%76)	10 (%24)	52
2022	73 (%77)	21 (%23)	46
Tüm Yıllar Toplam	282 (%67)	134 (%33)	52

Tablo 2. Suşların izole edildiği örneklerin yıllara göre dağılımı.

Kültür	Yıl							Toplam
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
İdrar	15	21	29	26	20	24	39	174
Trakeal Aspirat	2	5	19	12	15	7	22	82
Kan	7	7	15	4	9	4	9	55
Apse ve Yara	10	8	5	7	3	2	8	43
Balgam	2	2	3	3	2	3	6	21
Doku Biyopsisi	2	3	3	2	1	2	3	16
Kateter	1	3	2	1	1	0	3	11
BAL	2	0	3	1	0	0	2	8
Diğer*	0	1	2	0	1	0	2	6

*Periton Sıvısı, Plevral Sıvı, Konjonktiva Sürüntüsü, Vajen-Serviks Sıvısı

Tablo 3. Suşların izole edildiği örneklerin yıllara göre yatan hasta ve poliklinik hastaları dağılımları.

Yıl	Poliklinik	Yatan Hasta
2016	19 (%46)	22 (%54)
2017	23 (%46)	27 (%54)
2018	33 (%41)	48 (%59)
2019	27 (%48)	29 (%52)
2020	20 (%38)	32 (%62)
2021	23 (%55)	19 (%45)
2022	32 (%34)	62 (%66)
Toplam	177 (%42)	239 (%58)

Tablo 4. Yıllara göre antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	Yıl							Toplam
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Gentamisin	1 (%2.4)	5 (%10)	0 (%0)	1 (%1.8)	2 (%3.8)	2 (%4.8)	2 (%2.1)	13 (%3.6)
Amikasin	0 (%0)	1 (%2.0)	1 (%1.2)	0 (%0)	2 (%3.8)	1 (%2.4)	2 (%2.1)	7 (%1.6)
Ertapenem	1 (%2.4)	1 (%2.0)	3 (%3.9)	0 (%0)	1 (%1.9)	1 (%2.4)	3 (%3.5)	10 (%2.3)
Meropenem	1 (%2.4)	1 (% 2.0)	3 (%3.7)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2.3)	2 (%2.1)	8 (%1.8)
TZP*	2 (%4.9)	2 (%4.2)	9 (%11.2)	2 (%3.6)	4 (%7.8)	1 (%2.3)	4 (%4.3)	24 (%5.5)
Sefepim	1 (%3.6)	1 (%3.4)	3 (%5.3)	3 (%9.0)	3 (%8.8)	1 (%5.5)	2 (%2.6)	14 (%5.5)
Seftazidim	4 (%9.8)	13 (%26.0)	13 (%16.0)	5 (%9.0)	6(%11.5)	3 (%7.5)	5 (%5.3)	49 (%12.0)
Seftriakson	7 (%17.1)	12 (%26.7)	14 (%18.4)	5 (%9.3)	7(%13.7)	4 (%10.0)	11(%12.8)	60(%15.4)
Siprofloksasin	0 (%0)	6 (%12.0)	6 (%7.0)	2 (%3.5)	4 (%7.7)	2 (%4.7)	6 (%6.4)	26 (%6.0)
TMP-SMX*	2 (%4.9)	6 (%12.0)	2 (%2.5)	1 (%1.8)	2 (%3.8)	0 (%0)	1 (%1.1)	14(%3.6)

*TZP: Piperasilin-Tazobaktam, TMP-SMX: Trimetoprim-Sülfametoksazol

TARTIŞMA

Hem toplum kaynaklı hem de hastane kökenli enfeksiyonlarda, tedavinin başarılı olabilmesi için mikroorganizmaların antibiyotik direnç profilinin bilinmesi önem arz etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda 2016-2022 yılları arasında hastane laboratuvarımıza gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen 416 *S. marcescens* suşunun, antibiyotik direnç profilinin ortaya konulması ve yıllar içindeki değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

Örneklerin %58'i servis ve yoğun bakım ünitelerindeki yatan hastalardan ve %42'si polikliniklerden gelmiştir. İzole edilen *S. marcescens* suşlarının örnek türlerine göre dağılımına bakıldığında %42 oranla en fazla idrar kültüründen izole edilmiş ve sırasıyla; %20'si trakeal aspirat örneklerinden; %13'ü kan kültürü örneklerinden, %10'u apse aspiratı ve yara sürüntüsü örneklerinden, %5'i balgam, %4'ü doku, %3'ü kateter, %2'si BAL örneklerinden ve %1'i diğer örneklerden izole edilmiştir.

Bozkurt ve ark.'in⁽³⁾ 2005 yılında beş yıllık hastane verilerini inceledikleri bir çalışmada; çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. marcescens*'in en çok idrar kültürlerinde (%35) ürettiği ve en çok üriner sistem enfeksiyonuna neden olduğu bulunmuştur. Üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta kan kültürlerinden (%22) izole edildiği ve sepsise neden olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda 2016-2022 yılları arasında izole edilen S. marcescens suşlarında en yüksek direnç %15.4 oranıyla seftriaksona karşı bulunmuş, seftriaksonu %12 direnç oranıyla seftazidim izlemiştir. Sefepime ve piperasilin-tazobaktama karşı %5.5 oranında direnç saptanmıştır.

Şimşek'in⁽¹²⁾ 2019 yılında yaptığı bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden elde edilen *S. marcescens* suşlarının antibiyotik direnç profilini incelemiş ve çalışmamıza benzer şekilde direnç oranı en yüksek antibiyotiğin %23 oranıyla seftriakson ve %19.6 oranıyla seftazidim olduğunu saptamıştır. Direnç oranı en düşük olan antibiyotiklerin ise gentamisin ve sefotaksim (%1) olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda en düşük direnç %1.6 oranıyla aminoglikozitlerden amikasine karşı saptanmıştır. Karbapenemlerden meropenem ve ertapeneme karşı sırayla %2.3 ve %1.8 oranıyla düşük düzeyde direnç görülmüştür. Gentamisin ve trimetoprim-sülfametoksazole de %3.6 oranıyla düşük düzeyde direnç görülmüştür.

ABD ve Avrupa'dan çeşitli ülkelerin katıldığı SENTRY Antimikrobiyal Gözetim Programı dahilinde; 2009-2012 yılları arasında, pnömoni nedeniyle yatırılan hastaların invaziv solunum yolu örneklerinde üreyen Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının incelendiği bir çalışmada, 471 *S. marcescens* olarak tanımlanan 499 *Serratia* suşu izole edilmiştir. Bu çalışmada *Serratia* türlerinde ABD ve Avrupa'da sırasıyla piperasilin-tazobaktama %6.5 ve %6.7 , seftriaksona %10.8 ve %11.3, seftazidime %3.8 ve %1.7, sefepime %2.7

ve 0.8, aminoglikozitlerden amikasine %0.4 ve %0.8 ve gentamisine %2.3 ve %2.5 direnç bulunmuş; meropeneme ABD'de %0.4 dirençli iken Avrupa'da direnç saptanmamıştır⁽¹⁰⁾.

Çalışmamızda kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasine karşı %6 oranında direnç saptanmıştır. Atmaca ve ark.⁽¹⁾ 2016-2017 yılları arasında çeşitli klinik örneklerdeki *Serratia* türlerinin klinik dağılımı ve antibiyotik direnç profilini inceledikleri çalışmalarında *Serratia* izolatlarının %84'ünü yatan hastalardan, %16'sını poliklinik hastalarından izole etmişlerdir. Antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında siprofloksasinin 105 suştan 100'üne (%95) etkili olduğu belirlenmiştir. Meropeneme karşı toplum kökenli suşların hiçbirinde direnç olmadığı, hastane kökenli suşlarda ise ertapenem ve meropenem için sırasıyla %22 ve %11 direnç olduğu bulunmuştur. Sefalosporinlere bakıldığında seftazidime %7, sefepime %14, seftriaksona ise %16 direnç saptanmıştır.

Kurt K ve ark.'⁽⁷⁾ retrospektif olarak 12 yıllık verileri inceledikleri bir çalışmada, 210 *S. marcescens* suşunda piperasilin-tazobaktam %3, seftazidime %3, sefepime %8, meropeneme %2, siprofloksasine %3 direnç bulmuşlardır. Trimetoprim-sülfametoksazole %4 direnç bulunurken aminoglikozitlerden amikasine karşı direnç görülmemiş, gentamisine karşı ise %4 direnç saptanmıştır.

Şirin ve ark.'⁽¹³⁾ yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını inceledikleri çalışmalarında S.marcescens'e karşı en etkili antibiyotiklerin trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin ve amikasin olduğu; karbapenem direncinin %8.7 olduğu görülmüştür.

Özcan ve ark.'⁽⁹⁾ 2022 yılında yaptıkları bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen Serratia türlerinin dağılımını ve direnç profilini incelemiş, en sık saptanan izolatanın S. marcescens olduğunu saptamışlardır. Antibiyotik direnç profiline bakıldığında trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin ve amikasinin sırasıyla %3, %4 ve %7 direnç oranları ile *Serratia* türlerine karşı en etkili antibiyotikler olduğu saptanmıştır.

Tayvan'da 2013 yılında yapılan ve çeşitli tıp merkezlerinin ve bölge hastanelerinin katıldığı çok merkezli bir çalışmada; 2002, 2004, 2008, 2010 yıllarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 403 *S. marcescens* suşlarının antibiyotik direnç profili araştırılmış ve amikasine %12, gentamisine %40, siprofloksasine %36, seftriaksona %27, sefepime %13, trimetoprim-sülfametoksazole %39 oranında direnç saptanmıştır. İmipenem ve seftazidimin sırasıyla %1 ve %6 oranları ile en düşük dirence sahip olduğu bulunmuştur. Florokinolonların *S. marcescens* 'e karşı betalaktamlardan daha az etkili olduğu ve antibiyotiklere karşı direncin en fazla üriner sistem örneklerinde görüldüğü saptanmıştır⁽⁸⁾.

Samonis ve ark.'⁽¹¹⁾ 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada; en çok solunum yolu örneklerinden olmak üzere çeşitli klinik örneklerden 336 *S. marcescens* izole edilmiş ve izole edilen suşların florokinolonlar ile karbapenemlere karşı yüksek (>%97) duyarlılık oranına sahip olduğu bulunmuştur. Amikasin, *Serratia* türlerine karşı en etkili aminoglikozit olarak bulunmuş ve onu sırasıyla gentamisin ve tobramisin takip etmiştir. Çalışmamızda ve yapılan diğer çalışmalarda *S.marcescens*'e karşı en etkili antibiyotiklerin karbapenem ve aminoglikozit grubu antibiyotikler olduğu, etkinliği en düşük antibiyotiğin ise seftriakson olduğu belirlenmiştir^(1,7,8,10,11).

Sonuç olarak ülkemizde *S. marcescens*'in antibiyotik direnç profiliyle ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Dirençli suşların yayılımını önlemek amacı ile antibiyotik kullanım politikalarının belirlenebilmesi için antibiyotik direnç oranları izlenmeli ve dirençli suşların ortaya çıkması engellenmeye çalışılmalıdır. Bu nedenle bölgesel ve zamansal antibiyotik verilerinin düzenli değerlendirilmesi, bu sonuçlara göre uygun antibiyotik kullanımı direnç oranlarının artmasını önlemede etkili olacaktır. Bu çalışmada *S. marcescens*'in antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi ve tedavinin şekillendirilmesine katkıda bulunulması, aynı zamanda bu mikroorganizma ile ilgili yapılacak yeni çalışmalar için yol gösterici olması hedeflenmiştir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uyularak yürütülmüştür (Karar no:361, Karar tarihi: 01.01.2023).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: Compliance approval was obtained from the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (Decision no:361, Decision date: 01.01.2023).

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

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

KAYNAKLAR

1. Atmaca S, Özekinci T, Yakut S, Akpolat N, Gül K. *Serratia* türlerinin identifikasyonu, klinik dağılımı, antibiyotik duyarlılığı. ANKEM Derg. 2018;32(2):62-71. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.062>
2. Başkan M, Özerol İH, Kart H, Baysal B. Bir *Serratia* sepsisi olgusu. Turgut Özal Tıp Merkezi Derg. 1994;1(3):210-2.
3. Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Bayram Y ve ark. Klinik örneklerden üretilen *Serratia* cinsi bakterilerin çeşitli infeksiyonlardaki rolü ve antimikrobiyallere duyarlılıkları. Van Tıp Derg. 2005;12(3):182-8.
4. Erat T, Özdemir H, Yahşi A ve ark. Çocuk hastalarda *Serratia marcescens* bakteriyemisi: Yüksek oranda ESBL ve karbapenemaz üretimi. J Pediatr Inf. 2022;16(3):171-6. <https://doi.org/10.5578/ced.20229751>
5. EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0 December 2016–Version 12.0. December 2022. <https://www.eucast.org> (Erişim tarihi 14.03.2024)
6. Hejazi A, Falkiner FR. *Serratia marcescens*. J Med Microbiol. 1997;46(11):903-12. <https://doi.org/10.1099/00222615-46-11-903>
7. Kurt K, Parlak M, Özkaçmaz A, Bayram Y, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Serratia* suşlarının antibiyotiklere karşı direnci. J Med App Sci. 2022;2(3):62-7.
8. Liou BH, Duh RW, Lin YT, Lauderdale TL, Fung CP. A multicenter surveillance of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens* in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47(5):387-93. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.04.003>
9. Özcan N, Özbek E, Atmaca S. Kan kültürlerinden izole edilen *Serratia* spp. türlerinin diğer bakterilere oranı ve direnç profilleri. Van Tıp Derg. 2022;29(2):190-6. <https://doi.org/10.5505/vtd.2022.02439>
10. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(4):328-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.007>
11. Samonis G, Vardakas KZ, Maraki S, et al. Resistance phenotypes and susceptibility of contemporary *Serratia* isolates in the university hospital of Crete, Greece. Infect Dis (Lond). 2017;49(11-12):847-53. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1361546>
12. Şimşek M. Determination of the antibiotic resistance rates of *Serratia marcescens* isolates obtained from various clinical specimens. Niger J Clin Pract. 2019;22:125-30. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_362_18
13. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg. 2017;74(4):269-78. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2017.94899>
14. Tıraş Ü, Erdeve Ö, Çamurdan O, Dallar Y. *Serratia marcescens*: Yenidoğan için ölüme sebebiyet veren ciddi bir ajan. T Klin J Med Sci. 2002;22(6):571-3.

İDRAR KÜLTÜRÜNDE İZOLE EDİLEN HASTANE VE TOPLUM KÖKENLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PATERNLERİ

Sedef Zeliha ÖNER¹, İlknur KALELİ¹, Melek DEMİR¹, Ahmet ÇALIŞKAN¹, Ergun METE¹, Hande ŞENOL², Çağrı ERGİN¹

S. Z. Öner: 0000-0002-9964-2526, İ. Kaleli: 0000-0001-9689-8297, M. Demir: 0000-0002-1551-9265, A. Çalışkan: 0000-0002-1156-3787, E. Mete: 0000-0002-0854-2440, H. Şenol: 0000-0001-6395-7924, Ç. Ergin: 0000-0001-7783-8723

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, DENİZLİ

ÖZ

İdrar yolu enfeksiyonları toplum ve hastane kökenli olabilmektedir. *Klebsiella pneumoniae* idrar yolu enfeksiyonuna en sık neden olan bakteriler arasındadır. Antimikrobial direnci artan vericidir. Çalışmamızda; idrar kültüründen izole edilen hastane ve toplum kökenli *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal direnç paternlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Mikrobiyoloji laboratuvarına 23.05.2021-23.05.2024 tarihleri arasında gönderilen idrar kültürlerinde $\geq 10^4$ cfu/ml *K. pneumoniae* üremesi olan örneklerin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi. Bakteri tanımlanması; BD Phoenix 100 Bakteri identifikasyon otomatize sistemi ve matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle saptandı ve "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) önerilerine uyularak değerlendirildi.

Çalışmaya 1991 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. Çalışmamızda en düşük antimikrobiyal direnç amikasin (%12.4), imipenem (%16), meropenem (%16.8) karşı, en yüksek antimikrobiyal direnç ise piperasilin (%74.2), ampisilin/sulbaktam (%67.8) ve sefazoline (%64.7) karşı görülmüştür. Yaş gruplarına göre antimikrobial direnci karşı direnç oranları karşılaştırıldığında, 46 yaş ve üzerindeki hastalarda direnç oranları daha yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur. Aztreonam hariç tüm antimikrobial direnci karşı direncin, hastane kökenli örneklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Yoğun bakımdan izole edilen izolatlarda piperasilin ve sefepim hariç değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direncin yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). İzolatların 667'sinde (%33.5) çoklu ilaç direnci (ÇİD) ve 485'inde (%24.4) yaygın ilaç direnci (YİD) tespit edilmiştir. ÇİD ve YİD izolatların oranlarının yoğun bakım izolatlarında yataklı servis ve poliklinik izolatlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.0001$). Hastane kökenli izolatlarda toplum kökenli izolatlara göre ÇİD ve YİD oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0.0001$).

Sonuç olarak, 0-45 yaş aralığında sınırlı tedavi seçeneğinin olması ve yaş ilerledikçe (46 yaş ve sonrası) ampirik tedavi seçeneğinin olmaması kaygı vericidir. Endişe verici diğer bir durum da, yoğun bakım izolatlarının ve hastane kaynaklı izolatların ÇİD ve YİD oranlarının daha yüksek olmasıdır.

Anahtar sözcükler: İdrar yolu enfeksiyonu, *K. pneumoniae*, çoklu ilaç direnci, yaygın ilaç direnci

ABSTRACT

Antimicrobial Resistance Patterns of Nosocomial and Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Urine Culture

Urinary tract infections can be of community and hospital origin. *Klebsiella pneumoniae* is among the most common bacteria causing urinary tract infections. Its increasing resistance to antimicrobials is a concern. The aim of this study was to evaluate the antimicrobial resistance patterns of hospital and community-acquired *K. pneumoniae* strains isolated from urine cultures.

İletişim adresi: Sedef Zeliha Öner. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ
e-posta: tezelsedef@hotmail.com

Received/Geliş: 23.08.2024 Accepted/Kabul: 13.10.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

Atıf/Cite as: Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Çalışkan A, Mete E, Şenol H, Ergin E. İdrar kültüründen izole edilen hastane ve toplum kökenli *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnç paternleri. ANKEM Derg. 2024;38(3):96-103.

The antibiotic susceptibilities of samples with $\geq 10^4$ cfu/ml *K. pneumoniae* growth in urine cultures sent to the microbiology laboratory between 23.05.2021-23.05.2024 were evaluated retrospectively. Bacterial identification was performed by BD Phoenix 100 bacterial identification automated system and matrix assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Antibiotic susceptibilities were determined by Kirby Bauer disc diffusion method and evaluated according to the recommendations of 'The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing' (EUCAST). The study included 1991 *K. pneumoniae* isolates. The lowest antimicrobial resistance was observed against amikacin (12.4%), imipenem (16%), meropenem (16.8%); and the highest antimicrobial resistance was observed against piperacillin (74.2%), ampicillin/sulbactam (67.8%), cefazolin (64.7%). When antimicrobial resistance rates were compared according to age groups, resistance rates were higher in patients aged 46 years and older ($p<0.05$). Resistance rates to all antimicrobials except aztreonam were higher in hospital-acquired samples ($p<0.05$). Resistance to all antimicrobials except piperacillin and cefepime was high in isolates from intensive care unit ($p<0.05$). Multidrug-resistance (MDR) was detected in 667 (33.5%) and extensively drug-resistance (XDR) was detected in 485 (24.4%) of the isolates. MDR and XDR rates were higher in intensive care isolates compared to inpatient ward and outpatient clinic isolates ($p=0.0001$). The rates of MDR and XDR were statistically significantly higher in hospital-acquired isolates compared to community-acquired isolates ($p=0.0001$). In conclusion, the limited treatment options in the 0-45 age range and the lack of empirical treatment options with advancing age (46 years and older) are worrying. Another worrying situation is the higher MDR and XDR rates of intensive care isolates and hospital-acquired isolates.

Keywords: Urinary tract infection, *K. pneumoniae*, multidrug resistance, common drug resistance

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), toplumda ve hastane ortamında meydana gelebilmektedir ve enfeksiyona neden olan başlıca etken bakterilerdir. En yaygın görülen bakteriyel ajan *Escherichia coli*'dir. Bunu *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Enterococcus faecalis* izler⁽¹²⁾. *K. pneumoniae*, birçok hastalığın etkeni olarak ve antimikrobiyallere karşı artan direnciyle fırsatçı patojenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Klinik açıdan önemli olan bu bakterinin antimikrobiyallere direnci halk sağlığı için endişe vericidir.⁽⁵⁾

Genellikle İYE ampirik olarak tedavi edilir. Bu tedavi şekli direnç gelişimine neden olabilmektedir⁽¹²⁾. Son on yılda çoklu ilaca dirençli (ÇİD) ve yaygın ilaca dirençli (YİD) izolatların arttığı raporlanmaktadır⁽⁸⁾. Aynı zamanda ÇİD etkenlerin neden olduğu İYE görülmeye sıklığının artması ile, bu enfeksiyonların tedavisi için harcanan maliyette önemli bir artış meydana gelmiştir⁽¹²⁾.

Çalışmamızda; idrar kültüründen izole edilen hastane ve toplum kökenli *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal direnç paternlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 23.05.2021-23.05.2024 tarihleri arasında gönderilen idrar kültürlerinde $\geq 10^4$ cfu/ml *K. pneumoniae* üremesi olan örneklerin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi. Aynı hastaya ait tekrarlayan örneklerde ilk izolatlar çalışmaya alındı. İdrar kültürü istemi olan örnekler %5 koyun kanlı agar ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) agara ekilerek 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Bakteri tanımlanması; çalışmanın başlangıcından 11 Temmuz 2023 tarihine kadar BD Phoenix 100 Bakteri identifikasyon otomatize sistemi (Becton, Dickinson and Company, ABD) ile bu tarihten çalışmanın bitiş tarihine kadar ise matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, MALDI Biotyper® MBT-HT-IVD Sirius, Bruker, Almanya) ile tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle ve amikasin, gentamisin, tobramisin, amoksisilin/klavulanik asit, ampicillin/sulbaktam, aztreonam, sefazolin, sefalotin, sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, seftazidim-avibaktam, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, ertapenem, imipenem, meropenem, piperasilin, piperasilin/tazobaktam, trimetoprim/sülfametoksazol antibiyotik diskleri ile çalışıldı. "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) önerilerine uygun olarak değerlendirildi⁽¹⁸⁾.

Hasta izolatları yaşlara göre (0-18, 19-45, 45-64 ve ≥65) gruplandırıldı. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, tespit edilen enfeksiyonun hastaneye kabul sırasında mevcut olan enfeksiyon olmaması ve enfeksiyonun hastaneye yatışın 3. günü veya sonrasında meydana gelmesi olarak tanımlandı.

İzolatlar hastane ve toplum kökenli olarak sınıflandırıldı⁽²¹⁾. *K. pneumoniae* için ÇİD tedavide kullanılan üçten daha fazla antimikrobiyal gruba dirençli olma durumu ve antimikrobiyal grup içindeki direnç ise en az bir alt grup antibiyotiğe dirençli olma, YİD ise iki ve daha az antimikrobiyal grup hariç diğer tüm antimikrobiyal gruplara dirençli olma durumu ve antimikrobiyal grup içindeki direnç ise en az bir alt grup antibiyotiğe dirençli olma olarak tanımlandı⁽¹¹⁾. Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (24.07.2024-E.556353) ile gerçekleştirildi.

Veriler SPSS 25.0 istatistik programıyla analiz edildi. Minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenler, sürekli değişkenler ve ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Ki kare analizi ve Fisher's Exact test ile incelendi. Değerlendirilmede p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 1991 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. İzolatların 1027'sinin (%51.6) kadın, 964'ünün (%48.4) erkek hastalara ait olduğu gözlenmiştir. Yaş ortalaması 41.96 ± 31.39 (ortanca:52. min-maks:0-97) olarak bulunmuştur. İzolatların 1649'u (%82.8) toplum kökenli ve 342'si (%17.2) hastane kökenli olarak değerlendirilmiştir. İzolatlar servislere göre incelendiğinde; 1337'sinin (%67.2) polikliniklerden, 518'nini (%26) yataklı servislerden ve 136'sının (%6.8) yoğun bakım ünitesinden gönderildiği tespit edilmiştir. Hastaların yaş grupları değerlendirildiğinde 675'inin 0-18 yaş, 229'unun 19-45 yaş, 396'sının 46-64 yaş ve 691'inin 65 yaş ve üzeri yaşta olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda en düşük antimikrobiyal direnç amikasin (%12.4), imipenem (%16), meropenem (%16.8) ve seftazidim-avibaktam (%18.4) karşı belirlenmiştir. En yüksek antimikrobiyal direnç ise piperasilin (%74.2), ampicilin/sulbaktam (%67.8), sefazolin (%64.7) ve seftazidime (%60.9) karşı görülmüştür (Tablo 1).

Yaş gruplarına göre antimikrobiyallere karşı direnç oranları karşılaştırıldığında, amikasin, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam direnç oranları 46 yaş ve üzerindeki hastalarda; gentamisin, tobramisin, piperasilin/tazobaktam, sefazolin, sefalotin, sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, seftazidim-avibaktam, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, imipenem, meropenem, aztreonam, trimetoprim/sülfametoksazol direnç oranları ise 65 yaş ve üzeri hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Örneklerin gönderildiği servislere göre antimikrobiyallere karşı direnç oranları karşılaştırıldığında; yoğun bakımda tedavi gören hastalardan izole edilen izolatlarda piperasilin ve sefepim hariç değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direncin diğer servislerden gönderilen örneklerden izole edilen izolatlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Yataklı servislerdeki hastalardan izole edilen izolatlarda piperasilin ve sefepim direnci poliklinik hasta örnekleri ve yoğun bakım hasta örneklerinden izole edilen izolatlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. *Klebsiella pneumoniae* idrar izolatlarında antimikrobiyal direnç oranları [n (%)].

	Toplam	TK	HK	p	0-18 yaş	19-45 yaş	46-64 yaş	≥65 yaş	p	Poliklinik	Yataklı servis	Yoğun bakım	p
AK	248 (12.5)	168 (10.2)	80 (23.4)	0.0001* (kk=45.286)	61 (9)	18 (7.9)	62 (15.7)	107 (15.5)	0.0001* (kk=21.204)	110 (8.2)	103 (19.9)	35 (25.7)	0.0001* (kk=70.128)
GN	445 (22.6)	337 (20.7)	108 (32)	0.0001* (kk=20.689)	135 (20.2)	38 (16.9)	90 (23.1)	182 (26.5)	0.006* (kk=12.496)	243 (18.4)	148 (28.8)	54 (40)	0.0001* (kk=45.057)
TOB	382 (32.1)	274 (27.9)	108 (52.2)	0.0001* (kk=46.324)	95 (22.1)	35 (24.6)	89 (38.7)	163 (42)	0.0001* (kk=45.448)	197 (24.2)	131 (45.5)	54 (61.4)	0.0001* (kk=81.55)
AMC	988 (53.7)	775 (50.7)	213 (68.1)	0.0001* (kk=31.382)	293 (47.1)	93 (44.7)	221 (60.5)	381 (59)	0.0001* (kk=31.755)	580 (47.1)	315 (65.5)	93 (72.7)	0.0001* (kk=67.106)
SAM	181 (67.8)	141 (64.7)	40 (81.6)	0.022* (kk=5.266)	60 (65.2)	22 (78.6)	31 (66)	68 (68)	0.605 (kk=1.844)	104 (61.5)	61 (77.2)	16 (84.2)	0.014* (kk=8.585)
PRL	190 (74.2)	151 (71.9)	39 (84.8)	0.071 (kk=3.27)	59 (67)	25 (89.3)	33 (73.3)	73 (76.8)	0.109 (kk=6.049)	113 (68.9)	62 (83.8)	15 (83.3)	0.029* (kk=7.088)
TZP	670 (37.6)	499 (33.8)	171 (56.1)	0.0001* (kk=53.49)	175 (28.2)	62 (31)	158 (45.3)	275 (44.9)	0.0001* (kk=49.987)	362 (30.1)	227 (50)	81 (63.8)	0.0001* (kk=95.328)
CZ	689 (57.9)	531 (54.2)	158 (75.6)	0.0001* (kk=32.417)	222 (51.4)	69 (48.6)	148 (64.6)	250 (64.8)	0.0001* (kk=24.288)	417 (51.3)	202 (69.9)	70 (80.5)	0.0001* (kk=49.807)
KF	167 (64.7)	132 (62.3)	35 (76.1)	0.075 (kk=3.163)	48 (53.9)	15 (53.6)	31 (68.9)	73 (76)	0.008* (kk=11.793)	96 (58.2)	56 (74.7)	15 (83.3)	0.011* (kk=9.071)
CXM	473 (60.6)	375 (58)	98 (73.7)	0.001* (kk=11.429)	122 (51.5)	50 (58.8)	104 (64.6)	197 (66.3)	0.004* (kk=13.539)	274 (54.2)	163 (72.1)	36 (75)	0.0001* (kk=25.564)
CRO	705 (48.6)	529 (44.2)	176 (68.8)	0.0001* (kk=50.751)	205 (39.5)	70 (41.2)	147 (53.3)	283 (58.1)	0.0001* (kk=40.995)	391 (39.9)	234 (63.9)	80 (74.8)	0.0001* (kk=93.183)
CTX	446 (55.9)	353 (53.2)	93 (69.4)	0.001* (kk=11.929)	111 (45.7)	46 (53.5)	95 (57.2)	194 (64)	0.0001* (kk=18.735)	254 (48.7)	158 (69.3)	34 (70.8)	0.0001* (kk=32.0446)
CAZ	1003 (60.9)	771 (57.4)	232 (76.6)	0.0001* (kk=38.284)	303 (54.6)	98 (53.8)	212 (65.8)	390 (66.3)	0.0001* (kk=23.639)	585 (54.5)	321 (70.7)	97 (80.8)	0.0001* (kk=56.694)
CZA	74 (18.5)	49 (14.7)	25 (36.8)	0.0001* (kk=18.245)	9 (8.1)	3 (7.3)	20 (23.8)	42 (25.5)	0.0001* (kk=18.249)	30 (11.8)	35 (29.9)	9 (30)	0.0001* (kk=20.318)
FEP	327 (42.8)	246 (38.9)	81 (61.4)	0.0001* (kk=22.459)	71 (29.6)	37 (45.1)	67 (43.5)	152 (52.8)	0.0001* (kk=29.048)	163 (32.9)	136 (61)	28 (60.9)	0.0001* (kk=55.962)
CİP	757 (38.9)	561 (34.8)	196 (58.7)	0.0001* (kk=66.109)	144 (21.7)	86 (38.6)	175 (45.9)	352 (52)	0.0001* (kk=139.057)	395 (30.3)	281 (55.6)	81 (59.6)	0.0001* (kk=124.347)
LEV	459 (38.5)	334 (33.9)	125 (60.4)	0.0001* (kk=50.488)	99 (23)	56 (39.4)	107 (46.5)	197 (50.8)	0.0001* (kk=74.861)	240 (29.5)	164 (56.7)	55 (62.5)	0.0001* (kk=89.959)
OFX	407 (28.1)	281 (23.4)	126 (51)	0.0001* (kk=77.618)	89 (17.7)	28 (17)	101 (35.7)	189 (37.8)	0.0001* (kk=68.239)	190 (19.3)	155 (42.9)	62 (58.5)	0.0001* (kk=125.303)
IMP	318 (16)	207 (12.6)	111 (32.5)	0.0001* (kk=83.499)	43 (6.4)	24 (10.5)	86 (21.7)	165 (23.9)	0.0001* (kk=93.240)	128 (9.6)	140 (27)	50 (36.8)	0.0001* (kk=131.589)
MEM	333 (16.8)	211 (12.9)	122 (35.9)	0.0001* (kk=106.388)	46 (6.8)	26 (11.5)	87 (22)	174 (25.4)	0.0001* (kk=93.356)	128 (9.6)	153 (29.8)	52 (38.8)	0.0001* (kk=156.986)
AZM	97 (36.6)	78 (35.6)	19 (41.3)	0.467 (kk=0.53)	22 (23.7)	9 (32.1)	20 (42.6)	46 (47.4)	0.0001* (kk=12.568)	52 (30.4)	36 (47.4)	9 (50)	0.018* (kk=8.015)
SXT	779 (40)	596 (37)	183 (54.6)	0.0001* (kk=36.016)	199 (29.7)	85 (38.1)	164 (42.8)	331 (49.3)	0.0001* (kk=55.536)	439 (33.6)	269 (52.8)	71 (53.8)	0.0001* (kk=67.654)

AK: amikasin, GN: gentamisin, TOB: tobramisin, AMC: amoksisilin/klavulanik asit, SAM: ampisilin/sulbaktam, PRL: piperasilin, TZP: piperasilin/tazobaktam, CZ: sefazolin, KF: sefalotin, CXM: sefuroksim, CRO: seftriakson, CTX: sefotaksim, CAZ: seftazidim, CZA: seftazidim-avibaktam, FEP: sefepim, CİP: siprofloksasin, LEV: levofloksasin, OFX: ofloksasin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, AZM: aztreonam, SXT: trimetoprim/sülfametoksazol

TK: Toplum kaynaklı, HK: Hastane kaynaklı, *p<0.05

İzolatların 1649'u (%82.8) toplum kökenli ve 342'si (%17.2) hastane kökenli olarak değerlendirilmiştir. Hastane ve toplum kökenli olmalarına göre antimikrobiyallere karşı direnç oranları karşılaştırıldığında; aztreonam hariç tüm antimikrobiyallere karşı direncin hastane kökenli örneklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Aztreonam direncinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, oransal olarak hastane kökenli örneklerde toplum kökenlilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 1).

İzolatların 667'sinde (%33.5) ÇİD ve 485'inde (%24.4) YİD saptanmıştır. İzolatların gönderildiği servise göre sırasıyla ÇİD ve YİD oranları poliklinik hasta izolatlarda %24.4 ve %16.3, yataklı servis hasta izolatlarda %49.8 ve %39.2, yoğun bakım hasta izolatlarda %61 ve %47.1 olarak tespit edilmiştir. ÇİD ve YİD oranları, yoğun bakım izolatlarda yataklı servis ve poliklinik izolatlara göre daha yüksek oranda görülmüştür (p=0.0001) (Tablo 2).

İzolatlarda ÇİD ve YİD oranları, sırasıyla, toplum kökenlilerde %29.2 ve %20.7; hastane kökenlilerde %54.4 ve %42.1 olarak bulunmuştur. Hastane kökenli izolatlarda toplum kökenlilere göre ÇİD ve YİD oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır (p=0.0001) (Tablo 2).

Tablo 2. *Klebsiella pneumoniae* idrar izolatlarında hastaların bulunduğu servislere ve enfeksiyonun toplum kökenli/hastane kökenli olmasına göre çoklu ilaç direnci (ÇİD) ve yaygın ilaç direnci (YİD) oranları [n (%)].

	Toplam	ÇİD Pozitif	p	YİD Pozitif	p
Poliklinik	1337 (67.2)	326 (24.4)	0.0001* (kk=157.892)	218 (16.3)	0.0001* (kk=146.930)
Yataklı servis	518 (26)	258 (49.8)		203 (39.2)	
Yoğun bakım	136 (6.8)	83 (61)		64 (47.1)	
Toplum kökenli	1649 (82.8)	481 (29.2)	0.0001* (kk=80.851)	341 (20.7)	0.0001*
Hastane kökenli	342 (17.2)	186 (54.4)		144 (42.1)	(kk=70.573)

*p<0.05

TARTIŞMA

Çalışmamızda; İYE etkeni olan hastane ve toplum kökenli *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal direnç paternleri değerlendirilmiştir. En yaygın İYE nedenlerinden biri olan *K. pneumoniae*'da antimikrobiyallere karşı artan direnç, sınırlı tedavi seçeneğini beraberinde getirmektedir. Bu da tedavide zorluklara neden olmaktadır⁽¹⁾.

Son yıllarda *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direncindeki artış; İYE etkeni diğer patojenlerin antibiyotik direnci artışından daha yüksektir⁽²⁻⁷⁾. Antibiyotik direncindeki bu artış kaygı vericidir. *K. pneumoniae*'da antimikrobiyaller karşı direnç; genişlemiş spektrumlu B-laktamaz, karbapenemaz veya AmpC hedeflerinin değişmesi, porin kaybı ve mutasyonu, efluks pompasının aşırı ekspresyonu, biyofilm oluşumu ve mobil gen elemanlarının yayılımı sonucu meydana gelebilmektedir⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda en yüksek direnç oranına sahip antibiyotikler ampisilin/sulbaktam, sefazolin, seftazidim ve en etkili antibiyotikler ise amikasin ve karbapenemler olarak bulunmuştur. Ülkemizde farklı coğrafik bölgelerde yapılan araştırmalarda ve çalışmamızda değerlendirilen antibiyotiklerde en etkin ve en etkisiz olanların benzer olduğu görülmektedir. Bununla beraber direnç oranları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Yakın zamanlı Türkiye'de yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmamızdaki direnç oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir^(2,4). Bunun çalışma popülasyonu farklılıklarından ve yatan hastalarda hastanemizin antibiyotik kullanımı politikalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda yüksek direnç oranı saptanan antibiyotiklerin çoğunun oral yolla kullanıldığı ve yüksek duyarlılık oranlarına sahip antibiyotiklerin ise intramusküler veya intravenöz kullanımı olan antibiyotikler olduğu dikkati çekmiştir. Oral antibiyotiklere erişimin ve kullanımlarının kolay olması, bu ilaçların daha yaygın olarak tüketilmesine ve hatta suiistimal edilmelerine olanak tanıyabilmektedir. Bu durum, artan direnç gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda antimikrobiyallere karşı direnç oranları 46 yaş ve üzerindeki hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Değirmenci ve ark.⁽⁴⁾ yaptıkları çalışmada 49 yaş ve üzeri hastalardan elde edilen izolatların daha yüksek antibiyotik direnç oranlarına sahip olduğunu raporlamışlardır. Yaş artıkça antibiyotik direnç oranının artması uygunsuz antibiyotik kullanımına ya da yıllar içerisinde tekrarlayan antibiyotiğe maruziyet sonucu meydana gelmiş olabilir. Türkiye genelinde antibiyotik tüketiminde yıllar içerisinde azalma meydana gelmiştir. Antibiyotik tüketiminde akılcı ilaç kullanımı çalışmaları ile 2011 yılına göre %36 düşüş saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Bununla beraber hala antibiyotikler reçetesiz talep edilip uygunsuz şekilde kullanılabilen ve alınabilmektedir⁽²⁰⁾.

Ampirik tedavi seçeneği belirlemede kümülatif antibiyogram verileri oldukça değerlidir ve kümülatif antibiyogram verileriyle hangi antimikrobiyalin ampirik tedavi için uygun olduğu; antibiyotik duyarlılık yüzdeleri değerlendirilerek (>%90 oranında duyarlılığa sahip antimikrobiyaller) tespit edilebilmektedir⁽³⁾. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak *K. pneumoniae* üreyen poliklinik hastalarının antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiş; amikasin, gentamisin ve meropenem duyarlılığının %90'ın üzerinde olduğu raporlanmıştır⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda 0-18 yaş aralığında antibiyotik duyarlılığı değerlendirildiğinde amikasin (%91), seftazidim-avibaktam (%91.9), meropenem (%93.2) ve imipenemin (%93.6); 19-45 yaş aralığında ise amikasin (%91) ve seftazidim-avibaktamın (%91.9) ampirik tedavi için kullanılabilirliği tespit edilmiştir. Kırk altı yaş ve sonrası kullanılacak ampirik tedavi seçeneği önerilememiştir. Sıfır ile kırk beş yaş aralığında sınırlı ampirik tedavi seçeneği ve 46 yaş ve sonrası ise ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyal ajanın olmaması kaygı vericidir.

Çalışmamızda değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları, yoğun bakım ünitesinden izole edilen izolatlarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde diğer bölümlere göre daha fazla antimikrobiyal direncin görülmesi; yoğun bakım hastalarının hastalık yükünün fazla olması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, el hijyeni ve izolasyon önlemlerine uyumun zayıf olması ile ilişkilendirilebilir⁽¹⁴⁾. Birçok araştırmada çalışmamızda da olduğu gibi yoğun bakım ünitelerinde yüksek direnç oranları raporlanmıştır^(4,7,14).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda toplum kaynaklı enfeksiyonlara göre daha yüksek antimikrobiyal direnç oranları görülmektedir⁽²²⁾. Dirençli patojenlerin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar, hasta ölüm oranının artmasına, hastanede kalma süresinin uzamasına ve tıbbi bakım için ek maliyetlere neden olmaktadır⁽¹⁴⁾.

Seçici antibiyotik baskısı, antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve bakteriler arasında antibiyotik direnç genlerinin konjugasyonel iletimi, ÇİD *K. pneumoniae* izolatlarının ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır⁽⁶⁾. ÇİD ve YİD oranları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda izolatların %33.5'inde ÇİD ve %24.4'ünde YİD tespit edilmiştir. Aynı zamanda yoğun bakım izolatlarında ÇİD ve YİD oranları daha yüksektir. Brezilya'da %61.9 ÇİD ve %23.8 YİD, Yunanistan'da ÇİD %32.6 ve YİD %7.7 ve Polonya'da ise ÇİD oranı %79.5 olarak raporlanmıştır^(9,13,15). Ayrıca, çoklu ilaca dirençli *K. pneumoniae* izolatları hastane enfeksiyonlarıyla yüksek oranda ilişkilendirilmektedir⁽¹⁶⁾. Benzer şekilde çalışmamızda hastane kökenli izolatlarda toplum kökenli izolatlara göre ÇİD ve YİD oranı daha yüksek olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı, retrospektif bir çalışma olması ve bu nedenden dolayı risk faktörlerinin değerlendirilememesidir. Bununla beraber güçlü yönleri ise örneklem sayısının yüksek olması ve 22 antibiyotik verisinin değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak; 0-45 yaş aralığında sınırlı tedavi seçeneğinin olması ve yaş ilerledikçe (46 yaş ve sonrası) ampirik tedavi seçeneğinin olmaması kaygı vericidir. Ampirik ilaç tedavisinin belirlenmesi, akılcı antibiyotik kullanımına katkı sağlayacaktır. Yoğun bakımdan izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında ve toplum kaynaklı izolatlara göre hastane kaynaklı *K. pneumoniae* izolatlarında, ÇİD ve YİD oranı daha yüksek oranda görülmektedir. Antibiyotik direnç profillerinin bilinmesi, enfeksiyon kontrol komitelerinin izlem ve müdahalelerini kolaylaştıracaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (24.07.2024-E.556353) ile gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Pamukkale University Non-interventional Clinical Researches Ethics Committee (24.07.2024-E.556353).

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

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

KAYNAKLAR

1. Caneiras C, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Community- and hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections in Portugal: Virulence and antibiotic resistance. *microorganisms*. 2019;7(5):138. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050138>
2. Cirit OS. Changes in antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms isolated from urine cultures in the last decade. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2023;7(3):213-19.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. Available from: URL: <http://www.standard@clsi.org> (Erişim tarihi:16.08.2024)
4. Değirmenci H, Vural S, Yalçın S. İstanbul'da bir özel hastanede idrar yolu enfeksiyonu bulunan hastalardan izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *IGUSABDER*. 2022;17:426-39. <https://doi.org/10.38079/igusabder.1123454>
5. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
6. Hou XH, Song XY, Ma XB, Zhang SY, Zhang JQ. Molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Braz J Microbiol*. 2015;46(3):759-68. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246320140138>
7. Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, et al. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2023;37(1):18-27. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1283517>
8. Kao CY, Zhang YZ, Bregente CJB, et al. A 24-year longitudinal study of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with bacteraemia and urinary tract infections reveals the association between capsular serotypes, antibiotic resistance, and virulence gene distribution. *Epidemiol Infect*. 2023;151:e155. <https://doi.org/10.1017/S0950268823001486>
9. Kot B, Piechota M, Szweda P, et al. Virulence analysis and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalised patients in Poland. *Sci Rep*. 2023;13(1):4448. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31086-w>
10. Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H, Wu H. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230707. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0707>
11. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
12. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023;12(4):623. <https://doi.org/10.3390/pathogens12040623>
13. Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Iliaki-Giannakoudaki E, Kasimati A. Antimicrobial resistance trends among *Klebsiella pneumoniae* associated with urinary tract infections in Crete, Greece, 2017-2022. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2024;71(2):121-26. <https://doi.org/10.1556/030.2024.02297>
14. Moustafa NM, Mahmoud FM, Khamsin NWB, et al. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolated from intensive and non-intensive care units patients: a one-year retrospective study in a tertiary healthcare hospital, Saudi Arabia. *J Pure Appl Microbiol*. 2023;17(4):2453-66. <https://doi.org/10.22207/JPAM.17.4.43>
15. Nakamura-Silva R, Cerdeira L, Oliveira-Silva M, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective study in Manaus, Brazil. *Arch Microbiol*. 2022;204(4):202. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02813-0>
16. Russo A, Fusco P, Morrone HL, Trecarichi EM, Torti C. New advances in management and treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(1):41-55. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2151435>

17. Temoçin F, Köse H. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2018;32(3):79-86 <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.1811>
18. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf (Erişim tarihi 18.08.2024)
19. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2024 - 2028 Yılı Stratejik Planı. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/dynamicModulesAttachment/20242028YIStratejikPlan_20626b96-61a2-475d-a3b4-c7cf3abb1a4d.pdf (Erişim tarihi 16.08.2024)
20. Uçar E, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, İrden Ş. Van ili serbest eczane çalışanlarının antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. J Med App Sci. 2022;1(1):16-20.
21. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi 2017 Ankara [İnternet]. www.ulusal-saglik-hizmeti-iliskili-enf-surveyans-rehberi.pdf (Erişim tarihi: 18.08.2024)
22. Zhang H, Zhang G, Yang Y, et al. Antimicrobial resistance comparison of *Klebsiella pneumoniae* pathogens isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in different organs, hospital departments and regions of China between 2014 and 2017. J Microbiol Immunol Infect. 2021;54(4):639-48. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03>

BRUSELLOZDA OSTEOARTİKÜLER TUTULUMU OLAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat AYDIN, Nurten Nur AYDIN

M. Aydın: 0000-0002-0167-0802, N. N. Aydın: 0000-0003-4138-2490

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, ERZURUM

Öz

Bruselloz, ülkemizde önemini koruyan bir zoonozdur. Bu çalışmada bruselloz tanılı hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, osteoartiküler tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 1 Ocak 2020–1 Haziran 2022 tarihleri arasında hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü'nde bruselloz tanısı alan 350 hasta dahil edildi. Bruselloz tanısında klinik belirti ve bulguları olan hastalarda Rose Bengal testi ve Brucella standart tüp aglütinasyon testi ($\geq 1/160$) kullanıldı. Osteoartiküler sistem tutulumu olup olmasına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Osteoartiküler sistem tutulumu fizik muayene ve radyolojik görüntülemelere göre belirlendi. Çalışmaya dahil edilen 350 hastanın 115'inde (%32.9) osteoartiküler tutulum tespit edildi. En sık osteoartiküler tutulum olarak sakroileit saptandı (%18). Sakroileiti takiben spondilodiskit (%13.4), epidural apse (%4.9) ve periferik artrit (%3.4) görüldü. Osteoartiküler tutulumu olan hastalar yaş ortalaması 50.8 ± 14.1 olup, tutulum olmayan hastalara göre daha yüksekti ($p < 0.001$). Bel ağrısı ve kalça ağrısı da osteoartiküler tutulumu olan hastalarda daha sık gözlemlendi (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.003$). Laboratuvar parametrelerinden lökopeni ($< 4000/\text{mL}$) ve trombositopeni ($150000/\text{mL}$), osteoartiküler tutulum olmayan hastalarda daha sık görüldü (sırasıyla $p = 0.035$, $p = 0.049$). Osteoartiküler tutulumu olan olgulara en az üç ay medikal tedavi verildi. Bu bulgular, brusellozun osteoartiküler komplikasyonlarının yönetimi ve tedavisi açısından klinisyenlere kılavuzluk etmektedir. Bölgemizde endemik olan bu hastalık için özellikle bel ve kalça ağrısı olan hastalarda osteoartiküler bruselloz ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, Brucella, osteoartiküler tutulum, sakroileit

ABSTRACT

Evaluation of Patients with Osteoarticular Involvement in Brucellosis

Brucellosis is a zoonosis that remains important in our country. The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings of patients with brucellosis and to compare patients with and without osteoarticular involvement. The study included 350 patients diagnosed with brucellosis between January 1, 2020 and June 1, 2022 in the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Department of our hospital. Diagnosis was based on the Rose Bengal test and the Brucella standard tube agglutination test ($\geq 1/160$) in symptomatic individuals. Patients were divided into two groups based on the presence or absence of osteoarticular involvement as determined by physical examination and radiographic assessments. Osteoarticular involvement was noted in 115 (32.9%) of the 350 patients. The most common osteoarticular involvement was sacroiliitis (18%). Sacroiliitis was followed by spondylodiscitis (13.4%), epidural abscess (4.9%), and peripheral arthritis (3.4%). The average age of the patients with osteoarticular involvement was 50.8 ± 14.1 years, which was higher than that of the patients without osteoarticular involvement ($p < 0.001$). Low back pain and hip pain had a higher prevalence in patients with osteoarticular involvement ($p < 0.001$ and $p = 0.003$, respectively). Among laboratory parameters, leukopenia ($< 4.000/\text{ml}$) and thrombocytopenia ($150.000/\text{ml}$) occurred more frequently in patients without osteoarticular involvement ($p = 0.035$ and $p = 0.049$, respectively). Patients with osteoarticular involvement received medical treatment for at least three months. These results provide physicians with valuable insights to guide management and therapeutic strategies for osteoarticular complications associated with brucellosis. Osteoarticular brucellosis must be considered in the differential diagnosis, particularly in individuals with low back and hip pain in regions where this disease is endemic.

Keywords: Brucellosis, Brucella, osteoarticular involvement, sacroiliitis

İletişim adresi: Murat Aydın. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, ERZURUM
e-posta: kibamurat61@hotmail.com

Received/Geliş: 19.09.2024 Accepted/Kabul: 09.12.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

Atf/Cite as: Aydın M, Aydın NN. Brusellozda osteoartiküler tutulumu olan hastaların değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2024;38(3):104-111.

GİRİŞ

Bruselloz, çeşitli klinik belirtilerle seyreden, birçok sistemi etkileyen *Brucella* cinsi bakterilerin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır⁽¹³⁾. Bruselloz, yılda 500.000'den fazla yeni vakanın bildirildiği, dünyada en yaygın görülen zoonotik hastalıktır^(14,25). Bildirilen ülkeler arasında Akdeniz bölgesi, Orta-Güney Amerika, Orta Asya ve Arap Yarımadası ülkeleri ilk sıralarda yer almaktadır⁽²³⁾. Ülkemiz bruselloz açısından endemik bir ülkedir ve hayvancılığın, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin sık kullanılması insidansının yüksek olmasına katkı sağlamaktadır⁽¹⁶⁾. Bu durum, brusellozun önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmesine neden olmaktadır.

Brusellozun klinik belirtileri ve bulguları, ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, eklem ağrısı gibi nonspesifik olup enfeksiyonun seyri ve şiddeti değişkenlik göstermektedir⁽²⁵⁾. Primer olarak bir retiküloendotelial sistem hastalığı olan bruselloz, birçok farklı sisteme ait komplikasyonlarla ilişkilendirilebilir. Osteoartiküler sistem tutulumu, brusellozun en sık görülen komplikasyonudur ve prevalansı yaklaşık %2-77 arasında değişmektedir^(2,23). *Brucella* spondilodiskit prevalansının %2-60, sakroileit prevalansının %2-45, periferik artrit prevalansının ise %14-26 olduğu rapor edilmiştir⁽³⁰⁾. Brusellar spondilodiskit çoğunlukla lomber bölgeyi (%60) etkilerken, daha az sıklıkla torasik (%19) ve nadiren servikal bölgeyi (%12) etkiler. Multifokal tutulum daha nadir görülmektedir^(10,32). Epidural apse spondilodiskite sekonder gelişen daha ciddi bir klinik formdur⁽¹⁰⁾.

Bu çalışmanın amacı, bruselloz tanısı konan hastalardaki osteoartiküler tutulumların klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmek, osteoartiküler tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayıyla gerçekleştirildi (2024/01-04).

Çalışmaya, 1 Ocak 2020 – 1 Haziran 2022 tarihleri arasında hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde bruselloz tanısı konmuş ve takip edilen, yaşları 18 ve üzeri olan 350 erişkin hasta dahil edildi. Hastalara ait bilgilere hastane elektronik kayıtlarından erişildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi ve yaş, cinsiyet, risk faktörleri, başvuru şikayetleri, sistemlerin sorgulanması, fizik muayene bulguları, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), *Brucella* standart tüp agglütinasyon (STA) testi sonuçları, yapılan radyolojik incelemelerin sonuçları, tedavi rejimleri ve tedavi sürelerini içeren bir form dolduruldu. Bruselloz tanısı, ateş, artralji, halsizlik gibi klinik bulguların yanı sıra Rose Bengal testi ve pozitif *Brucella* Standart Tüp Agglütinasyon (STA) testi ile kondu. STA'da anlamlı titrerler $\geq 1/160$ olarak kabul edildi. Anemi için sınır değerler kadınlarda $Hb < 12$ gr/dL, erkeklerde < 13.5 gr/dL olarak belirlendi. Lökopeni < 4000 /mL, lökositoz > 10000 /mL, trombositopeni < 150000 /mL ve trombositoz > 450000 /mL olarak kabul edildi.

Brusellozun komplikasyonları, hasta bazında spesifik organ veya sistemik tutulumuna göre tanımlandı. Osteoartiküler komplikasyonlar açısından değerlendirilen hastaların tanısı, etkilenen eklemlerde ağrı, hassasiyet gibi klinik inflamatuvar bulguların yanı sıra radyolojik değişikliklerle kondu. Bel, sırtı ağrısı ve sakroiliak eklem ağrısı olan hastalara manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Periferik artrit düşünülen hastaların tanısı ise ilgili eklemden ağrı ile birlikte ısı artışı, kızarıklık, şişlik, hareket kısıtlılığı gibi klinik inflamatuvar bulguların varlığı ve direkt radyografik değerlendirme ile kondu. Hastalar, osteoartiküler tutulumun varlığına göre iki gruba ayrıldı. Hastalara verilen antibiyoterapi, güncel kılavuzlara uygun olarak klinik duruma ve komplikasyonların varlığına göre belirlendi⁽¹¹⁾. Tedavi süreleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistiklerinde, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%); sayısal değişkenler için ise ortalama ve standart sapma (SS) değerleri sunuldu. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi tercih edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı, Shapiro-Wilk W testi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılıma uyan değişkenler için Student t testi; normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada, bruselloz tanısı konmuş 350 hasta değerlendirildi. Bu hastaların 129'u (%36.9) kadın, 221'i (%63.1) erkek iken; yaş ortalaması 45.7±15.7 olarak hesaplandı. Hayvancılık ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketim öyküsü, hastaların %44'ünde bulunurken, %19.1'inde sadece pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketim öyküsü, %26.6'sında sadece hayvancılıkla uğraşma öyküsü, %1.1'inde mesleki maruziyet (veteriner, laboratuvar çalışanı vs.) tespit edildi. Hastaların %9.1'inde bulaş kaynağı belirlenemedi.

Osteoartiküler tutulum, hastaların %32.9'unda tespit edildi. Osteoartiküler tutulumu olan hastaların yaş ortalaması, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0.001$) bulundu. Ayrıca, osteoartiküler tutulumu olan hastalarda bel ve kalça ağrısı, tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda görüldü (sırasıyla, $p<0.001$, $p=0.003$) (Tablo 1).

Tablo 1. Bruselloz hastalarının demografik ve klinik özellikleri.

	Osteoartiküler tutulumu olan (n= 115)	Osteoartiküler tutulumu olmayan (n= 235)	p değeri
Yaş (ortalama ± SS)	50.8 ± 14.1	43.2 ± 15.9	<0.001
Cinsiyet			
Kadın	45 (%39.1)	84 (%35.7)	0.537
Erkek	70 (%60.9)	151 (%64.3)	
Pastörize edilmemiş süt – süt ürünleri tüketimi	65 (%56.5)	156 (%66.4)	0.072
Hayvancılık	84 (%73.0)	163 (%69.4)	0.478
Mesleki temas öyküsü	0	4 (%1.7)	0.307
Semptomlar			
Ateş	80 (%69.5)	171 (%72.8)	0.532
Artralji	89 (%77.4)	158 (%67.2)	0.050
Bel ağrısı	98 (%85.2)	108 (%46.0)	<0.001
Kalça ağrısı	37 (%32.2)	42 (%17.9)	0.003
İştahsızlık	72 (%62.6)	170 (%72.3)	0.064
Halsizlik	98 (%85.2)	205 (%87.2)	0.724
Kilo kaybı	38 (%33.0)	98 (%41.7)	0.119
Baş ağrısı	37 (%32.2)	79 (%33.6)	0.788
Myalji	53 (%46.1)	105 (%44.7)	0.804
Terleme	76 (%66.1)	157 (%66.8)	0.893

Hastalarda aynı anda birden çok semptom bulunabilir. Hastalarda aynı anda birden çok komplikasyon bulunabilir.
SS: Standart sapma

Osteoartiküler tutulumu olan hastaların %39.1'i kadın, %60.9'u erkekti ve yaş ortalaması 50.8±14.1 bulundu. Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi ile hayvancılıkla uğraşma öyküsü osteoartiküler tutulumu olan hastaların %39.1'inde pozitif iken; %17.4'ünde sadece pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi öyküsü, %33.9'unda sadece hayvancılıkla uğraşma öyküsü saptandı. Osteoartiküler tutulumu olmayan 235 hasta incelendiğinde %46.4'ünde pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi ile hayvancılıkla uğraşma öyküsü, %20'sinde sadece pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi öyküsü, %23'ünde sadece hayvancılıkla uğraşma öyküsü ve %1.7'sinde mesleki maruziyet öyküsü gözlemlendi. Osteoartiküler tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında bulaş kaynağı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Osteoartiküler tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 2. Bruselloz hastalarında laboratuvar parametreleri.

	Osteoartiküler tutulumu olan (n= 115)	Osteoartiküler tutulumu olmayan (n= 235)	p değeri
Laboratuvar değerleri ± SS			
WBC (/mm ³)	7676 ± 2674	7260 ± 2667	0.209
HGB (g/L)	13.3 ± 1.7	13.4 ± 2.0	0.729
PLT (/mm ³)	293348 ± 93240	270013 ± 106204	0,023
CRP (mg/L)	16.9 ± 25.3	11.3 ± 20.5	0.079
ESH (mm/h)	15.3 ± 14.5	16.6 ± 14.0	0.433
ALT (U/L)	44.8 ± 45.9	51.9 ± 67.5	0.382
AST (U/L)	42.3 ± 44.7	49.5 ± 52.4	0.099
Brusella STA			
1/160, n (%)	38 (%35.8)	68 (%64.2)	0.432
1/320-640, n (%)	55 (%33.3)	110 (%66.7)	0.858
1/1280, n (%)	22 (%27.8)	57 (%72.2)	0.281
Lökositoz	14 (%12.2)	21 (%8.9)	0.448
Lökopeni	7 (%6.1)	34 (%14.5)	0.035
Anemi	28 (%24.3)	60 (%25.5)	0.810
Trombositopeni	4 (%3.5)	24 (%10.2)	0.049
Transaminaz yüksekliği	30 (%26.1)	77 (%32.8)	0.203

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HGB: Hemoglobin, PLT: Platelet sayısı, SS: Standart sapma, STA: Standart tüp agglütinasyon testi, WBC: Kan beyaz küre sayısı

Her iki grup laboratuvar bulguları açısından değerlendirildiğinde, kan beyaz küre sayısı, lenfosit, hemoglobin, ESR, CRP, ALT ve AST düzeyleri ile *Brucella* STA test sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca, lökopeni ve trombositopeni osteoartiküler tutulumu olmayan hastalarda daha çok gözlemlendi (sırasıyla, $p=0.035$, $p=0.049$). Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2'de sunuldu.

Osteoartiküler tutulumu olan hastalar incelendiğinde en sık sakroileit (%18, n=63) ve en nadir periferik artrit (%3.4, n=12) tespit edildi (Tablo 3). Onaltı hastada spondilodiskit ve epidural apse, dört hastada sakroileit ve spondilodiskit saptanırken; bir hastada ise sakroileit, spondilodiskit ve epidural apse bir arada bulundu. Spondilodiskitlerin en sık görüldüğü yer lomber vertebra oldu (%70.2, n=33). Lomber tutulumların %15.2'sinde ise sakral tutulum mevcuttu. Torakal spondilodiskit sadece 14 (%29.8) hastada görüldü. Spondilodiskit hastalarında en sık tutulum görülen bölge L4-5 (%27.7, n=13) idi. Periferik artritlerin en sık tutulum gösterdiği yer ise diz eklemi idi. Osteoartiküler tutulumu olan (sakroileit, spondilodiskit, epidural apse, periferik artrit) hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 3. Bruselloz hastalarında osteoartiküler tutulumunun cinsiyet ve yaş ortalamasına göre değerlendirilmesi.

	Toplam (n= 350)	Erkek (n= 221)	Kadın (n= 129)	Yaş ortalaması ± SS
Sakroileit	63 (%18.0)	42 (%19.0)	21 (%16.3)	48.5 ± 14.8
Spondilodiskit	47 (%13.4)	30 (%13.6)	17 (%13.2)	54.0 ± 11.9
Epidural apse	17 (%4.9)	8 (%3.6)	9 (%7.0)	55.7 ± 11.6
Periferik artrit	12 (%3.4)	3 (%1.4)	9 (%7.0)	44.2 ± 14.8

SS: Standart sapma

Hastaların tedavisinde genel olarak rifampisin 600 mg/gün ve doksisisiklin 200 mg/gün; streptomisin 1 g/gün ve doksisisiklin 200 mg/gün ikili kombinasyonu veya rifampisin 600 mg/gün, doksisisiklin 200 mg/gün, streptomisin 1 g/gün (21 gün) üçlü kombinasyonun verildiği gözlemlendi. Osteoartiküler tutulumu olmayan hastalara, rifampisin, streptomisin ve doksisisiklin içeren ikili veya üçlü kombinasyonlarla antimikrobiyal tedavi verildi. Tedavi süresi 45 gün olarak uygulandı. Osteoartiküler tutulumu olan hastalardan 73 hastaya doksisisiklin (100 mg 12 saatte bir oral), rifampisin (600 mg/gün oral) kombinasyonu, 38 hastaya streptomisin (1g/gün

intramusküler, 21 gün), doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonları, ve dört hastaya streptomisin, doksisisiklin ve trimetoprim/sülfametoksazol (5 mg/kg 12 saatte bir oral) kombinasyonu ile en az üç ay süreyle tedavi verildi. Toplam 350 hastadan 16'sında (%4.6) relaps saptandı. Osteoartiküler tutulumu olmayan hastaların yedisinde, osteoartiküler tutulumu olan hastaların ise dokuzunda relaps görüldü. Her iki grup arasında relaps oranları açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.267$). Relaps olan hastalar tekrar tedavi edildi.

TARTIŞMA

Ülkemiz, bruselloz açısından endemik ülkeler arasında yer almakta ve önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bruselloz, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir⁽²²⁾. Bu durumun, mesleki olarak erkeklerin etkene daha fazla maruz kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda da literatür verilerini destekler şekilde erkeklerde brusellozun daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bruselloz herhangi bir yaş aralığında görülebilirken, genç nüfusta daha yaygın olduğu bilinmektedir⁽²²⁾. Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 45.7 olarak belirlenmiştir. Gür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁽¹⁹⁾, hastaların %63'ü 15-45 yaş arasında, %18'i 45 yaş üzerinde olduğu görülmüş ve osteoartiküler komplikasyon görülen hastalarda da yaş dağılımının tüm hastalarla benzer olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise 700 bruselloz vakasından komplikasyonla seyredenlerde yaş ortalamasının, komplikasyon görülmeyen hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Aynı çalışmada osteoartiküler tutulumu olan hastalarda ortanca yaş 50 iken, osteoartiküler tutulum olmayanlarda ise 39 saptanmıştır. Çalışmamızda osteoartiküler sistem tutulumu olan hastaların yaş ortalamasının, tutulum olmayan hastalardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir. İleri yaşta, kemik ve eklemlerde yaşa bağlı değişikliklerin ve dejenerasyonların olması, ayrıca immün sistemdeki zayıflamanın buna yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir.

Hastalık, insanlara özellikle mesleki temas (hayvancılık, veterinerlik vb.) veya kontamine süt ve süt ürünlerinin tüketimi yoluyla bulaşmaktadır⁽¹⁾. Kliniğimize başvuran hastaların bir kısmı, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerini tüketen ve hayvancılıkla uğraşan hastalardan oluşmaktadır. Çalışmamızda en sık bulaş yolunun hayvancılık ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi olduğu belirlenmiştir. Bu durum, ülkemizde hala hayvanlarda brusellozun eradikasyonunun gerçekleştirilememesi ve pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin yaygın olarak kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

Brusellozun en yaygın klinik belirtileri arasında ateş, terleme, kas-iskelet sistemi ağrıları, lenfadenopati veya hepatosplenomegali gibi nonspesifik tablolar bulunmaktadır^(20,31). Kas-iskelet sistemi özellikle etkilenmekte olup, eklem ağrısı veya bel ve kalça ağrısı gibi belirtiler görülen hastalarda osteoartiküler komplikasyonlar görülebilir. Hastalık birçok enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalığı taklit edebilmektedir⁽³¹⁾. Çalışmamızda osteoartiküler tutulumu olan grupta bel ağrısı ve kalça ağrısı anlamlı olarak daha yüksek oranda bulunmuştur.

Osteoartiküler sistem tutulumu, brusellozun en yaygın komplikasyonlarından biridir ve prevalansı yaklaşık %2 ile %77 arasında değişmektedir^(2,23). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oranlar genellikle %33.7 ile %69 arasında değişmektedir^(4,15,28). Çalışmamızda, osteoartiküler tutulum oranı %32.9 olarak bulunmuş olup, bu oran, önceki çalışmalardaki oranlarla benzerlik göstermektedir. Osteoartiküler brusellozda kas-iskelet sisteminin çeşitli kısımları etkilenebilir; genellikle sakroileit, spondilodiskit, periferik artrit, tenosinovit, bursit ve osteomyeliti içerir^(2,23). En sık tutulan bölgeler genellikle sakroiliak (%80) ve spinal (%54) eklemlerdir, ve spondilodiskit, spinal eklem tutulumunun en sık görülen komplikasyonudur. Periferik artrit, osteomyelit, diskit, bursit ve tenosinovit ise diğer osteoartiküler bulgulardır ancak daha düşük bir prevalansa sahiptir⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda, en sık rastlanan osteoartiküler tutulum sakroileit (%18) olarak belirlenmiştir, bu sonuçlar diğer araştırma sonuçları ile benzerlik göstermektedir^(19,26,29). Ancak, spondilodiskitin daha sık bildirildiği çalışma da vardır⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda spondilodiskit olan hastalarda en sık etkilenen vertebra, lomber vertebra olup, brusellozlu hastalarda en sık etkilenen vertebra bölgesidir⁽²⁸⁾. Birçok çalışmada, lomber vertebra tutulumunu sırasıyla torakal ve servikal vertebra tutulumu takip etmektedir^(26,28,29). Bizim sonuçlarımız da bu bulgulara benzerlik göstermektedir, ancak servikal tutulum hastalarımızda tespit edilmemiştir. Artritler genellikle diz ve kalça eklemi gibi büyük ve ağırlık taşıyan eklemleri etkiler⁽³²⁾. Nadiren, sternoklaviküler eklem gibi eklem tutulumu da görülebilir⁽⁸⁾. Çalışmamızda en sık periferik artrit diz eklemi bölgesinde saptanmıştır.

Bruselloz tanısının konulabilmesi için fizik muayene sonrası laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Hastalarda seroloji genellikle pozitif bulunmaktadır. Çalışmamızdaki tüm hastalar, STA testi açısından seropozitif ve her iki grup arasında STA düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Brusellozun tanısında diğer rutin laboratuvar tetkiklerinin tanısai değeri ise genellikle düşüktür. Hastalık seyri sırasında sıklıkla anemi, lökositöz, lökopeni, trombositopeni gibi hematolojik değişiklikler görülebilmektedir⁽¹⁸⁾. Biyokimyasal parametreler arasında, ESR ve CRP genellikle hafif-orta düzeyde artmıştır ve karaciğer enzimlerinde orta düzeyde yükselme saptanabilir⁽⁶⁾. Çalışmamızda, her iki grup arasında biyokimyasal parametreler açısından genel olarak fark bulunmamıştır. Osteoartiküler tutulumu olmayan grupta lökopeni ve trombositopeni daha sık görülmüştür. Kayaaslan ve ark.'nın yaptığı çalışmada⁽²⁴⁾ osteoartiküler tutulumu olan hastalarda ESR, CRP yüksekliği ve Hb düşüklüğü daha sık görülürken, trombosit ve lökosit sayıları açısından fark saptanmamıştır. İran'da yapılan prospektif bir çalışmada osteoartiküler tutulumu olan ve olmayan hastalarda trombosit ve lökosit sayıları da dahil laboratuvar değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir⁽²¹⁾. Çalışmamızda, trombositopeni açısından her iki grup arasında belirlenen istatistiksel farklılığın anlamlılık değeri $p = 0,049$ olup bu farklılık sınırdadır kalmıştır. Ayrıca osteoartiküler tutulumu olan hastalarda ortalama trombosit düzeyi $293348/\text{mm}^3$ ve diğer grupta $270013/\text{mm}^3$ saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olsa da her iki grupta ortalama trombosit düzeylerinin normal aralıkta olduğu görülmektedir. Çalışmamızda lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$) osteoartiküler tutulumu olan hastalarda daha sık görülmesine karşın her iki grupta ortalama lökosit sayılarının normal sınırlarda olduğu ve istatistiksel fark olmadığı görülmektedir (osteoartiküler tutulum olan grupta $7676/\text{mm}^3$, diğer grupta $7260/\text{mm}^3$). Dolayısıyla çalışmamızda trombositopeni ve lökopeninin osteoartiküler tutulumu olmayan hasta grubunda daha sık görülmesinin klinik pratikte önemi olmadığı ve rastlantısal bir sonuç olabileceği düşünülmektedir.

Osteoartiküler bruselloz için medikal ve cerrahi tedavi açısından standart bir tedavi rejimi bulunmamakla birlikte hekimler, klinik deneyim ve hastalığın tutulumuna göre kombine tedavi rejimleriyle birlikte tedavi süresini uzun tutmalıdır. Süresi kesin olarak belirtilmemekle birlikte yapılan çalışmalar, 3-6 aylık tedavi rejimlerinin daha başarılı olduğunu desteklemektedir^(7,12). Spondilodiskit vakaları genellikle medikal tedavi rejimlerine yanıt verirken, ciddi nörolojik defisit varlığında cerrahi tedavi düşünülmelidir⁽⁷⁾. Çalışmamızda, osteoartiküler tutulumu olan hastalar klinik durumlarına göre en az üç ay tedavi görmüştür ve hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu gelişmemiştir. Relaps oranları açısından bakıldığında, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda osteoartiküler tutulumu olan bruselloz hastalarında relaps oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır^(5,27). Makedonya'da yapılan prospektif bir çalışmada osteoartiküler tutulumu olan ve olmayan hastalarda relaps oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır⁽⁹⁾. Bazı çalışmalarda relaps açısından fark saptanmasının nedenleri; antibiyotik seçiminin tam olarak yeterli olmaması, tedavi süresinin kısa olması veya çalışmaların prospektif nitelikte olması olabilir^(3,5,27). Bu durum, osteoartiküler tutulumu olan hastaların tedavisinde daha kapsamlı ve uzun süreli araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, retrospektif bir tasarıma sahip olması nedeniyle veriler, hasta kayıtlarının doğruluğu ve eksiksizliğine dayanmaktadır. Bu durum, bazı hasta bilgilerinin eksik veya sınırlı olabileceği ve sonuçların kısmen etkilenebileceği anlamına gelmektedir. İkinci olarak, çalışma yalnızca tek bir merkeze ait hasta verileri üzerinde yapılmıştır. Bu durum, özellikle farklı coğrafi bölgelerdeki ve popülasyonlardaki osteoartiküler tutulum prevalansı ile karşılaştırıldığında, sonuçlarımızın diğer endemik bölgeler için doğrudan genellenmesini kısıtlamaktadır. Son olarak, çalışmamızda lökopeni ve trombositopeni ile osteoartiküler tutulum arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan istatistiksel analizler, anlamlı sonuçlar göstermiş olsa da ($p=0.035$ ve $p=0.049$), bu ilişkilerin gücü ve güvenilirliği sınırlıdır. Bu sonuçların rastlantısal olma ihtimali göz ardı edilemez ve daha güçlü çıkarımlar yapabilmek için daha geniş bir örneklem büyüklüğüne ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak, ülkemizde hala sık olarak görülen bruselloz, önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bölgemizde endemik olan bu hastalık için özellikle bel ve kalça ağrısı olan hastalarda osteoartiküler brusellozun ayırıcı tanıda akılda tutulması önemlidir. Tutulum oranları ve yerleri değişkenlik göstermekle birlikte, osteoartiküler tutulumun doğru bir şekilde tespit edilmesi ve tedavi edilmesi başarı oranını artırmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından (2024/01-04) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Erzurum Regional Training and Research Hospital Ethics Committee (2024/01-04).

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

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

KAYNAKLAR

1. Adesokan HK, Alabi PI, Ogundipe MA. Prevalence and predictors of risk factors for Brucellosis transmission by meat handlers and traditional healers' risk practices in Ibadan, Nigeria. *J Prev Med Hyg.* 2016;57(3):164-71.
2. Adetunji SA, Ramirez G, Foster MJ, Arenas-Gamboa AM. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of osteoarticular brucellosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(1):e0007112. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007112>
3. Ariza J, Corredoira J, Pallares R, et al. Characteristics of and risk factors for relapse of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis.* 1995;20(5):1241-249. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.5.1241>
4. Aydın M, Fuat Yapar A, Savas L, ve ark. Scintigraphic findings in osteoarticular brucellosis. *Nucl Med Commun.* 2005;26(7):639-47. <https://doi.org/10.1097/01.nmm.0000167651.52724.68>
5. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective evaluation of 480 patients. *Médecine Et Maladies Infectieuses.* 2002;32(9):485-93. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(02\)00403-1](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(02)00403-1)
6. Bal A, Gürçay E, Ünlüsoy D, Çınar C, Çakıcı A. Brusellozda Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları. *Balkan Medical Journal.* 2008;2008(1):20-5.
7. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):e26-46. <https://doi.org/10.1093/cid/civ482>
8. Berrocal A, Gotuzzo E, Calvo A, Carrillo C, Castañeda O, Alarcón GS. Sternoclavicular brucellar arthritis: a report of 7 cases and a review of the literature. *J Rheumatol.* 1993;20(7):1184-6.
9. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croat Med J.* 2004;45(6):727-33.
10. Boyacı A, Boyacı N, Tutoglu A, Dokumacı DS. Spinal epidural abscess in brucellosis. *BMJ Case Rep.* 2013. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200946>
11. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing, and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, <https://www.cdc.gov/brucellosis/pdf/brucellosi-reference-guide.pdf> (erişim tarihi: 19.11.2024)
12. Chelli Bouaziz M, Ladeb MF, Chakroun M, Chaabane S. Spinal brucellosis: a review. *Skeletal Radiol.* 2008;37(9):785-90. <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0371-x>
13. D'Anastasio R, Staniscia T, Milia ML, Manzoli L, Capasso L. Origin, evolution and paleoepidemiology of brucellosis. *Epidemiol Infect.* 2011;139(1):149-56. <https://doi.org/10.1017/S095026881000097X>
14. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(12):e1929. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001929>
15. Demiroğlu YZ, Turunç T, Alişkan H, Colakoğlu S, Arslan H. Brucellosis: retrospective evaluation of the clinical, laboratory and epidemiological features of 151 cases. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(4):517-27.
16. Doğanay M, Alp Meşe E. Bruselloz. In: Wilke T, Söyletir G, Doğanay M, editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008, p. 897-909.

17. Esmailnejad-Ganji SM, Esmailnejad-Ganji SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World J Orthop.* 2019;10(2):54-62. <https://doi.org/10.5312/wjo.v10.i2.54>
18. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):775-86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70286-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4)
19. Gür A, Geyik MF, Dikici B, ve ark. Complications of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J.* 2003;44(1):33-44. <https://doi.org/10.3349/ymj.2003.44.1.33>
20. Hasanjani Roushan MR, Ebrahimpour S, Moulana Z. Different Clinical Presentations of Brucellosis. *Jundishapur J Microbiol.* 2016;9(4):e33765. <https://doi.org/10.5812/jjm.33765>
21. Hashemi SH, Keramat F, Ranjbar M, Mamani M, Farzam A, Jamal-Omidi S. Osteoarticular complications of brucellosis in Hamedan, an endemic area in the west of Iran. *Int J Infect Dis.* 2007;11(6):496-500. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.01.008>
22. Hayoun M, Muco E, Shorman M. Brucellosis, StatPearls Publishing LLC, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441831/> (erişim tarihi: 9.12.2024)
23. Jin M, Fan Z, Gao R, Li X, Gao Z, Wang Z. Research progress on complications of Brucellosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1136674. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1136674>
24. Kayaaslan, B, Bastug A, Aydın E, ve ark. A long-term survey of brucellosis: Is there any marker to predict the complicated cases? *Infectious Diseases.* 2015;48(3):215-21. <https://doi.org/10.3109/23744235.2015.1107187>
25. O'Callaghan D. Human brucellosis: recent advances and future challenges. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):101. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00715-1>
26. Özden H, Togan T. Osteoarticular Involvement among Brucellosis Cases in Konya City. *Cukurova Medical Journal.* 2015;40(3):483-94. <https://doi.org/10.17826/cutf.42511>
27. Özger HS, Karasahin Ö, Yıldız Y, Dizbay M. Brusellozda Osteoartiküler Organ Tutulumu ve Yetersiz Tedavinin Relaps ile ilişkisi. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2020;9(1):1-7. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2020.2020.1>
28. Pourbagher A, Pourbagher MA, Savas L, et al. Epidemiologic, clinical, and imaging findings in brucellosis patients with osteoarticular involvement. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(4):873-80. <https://doi.org/10.2214/AJR.05.1088>
29. Taşova Y, Saltoğlu N, Sahin G, Aksu HS. Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol.* 1999;18(3):214-9. <https://doi.org/10.1007/s100670050087>
30. Unuvar GK, Kilic AU, Doganay M. Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis. *North Clin Istanbul.* 2019;6(4):415-20. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.05658>
31. Z, Abdollahi A, Ziaee V, Domiraei Z, et al. Prevalence of positive autoimmune biomarkers in the brucellosis patients. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2573-8. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3171-7>
32. Zorpala A, Skopelitis E, Thanos L, Artinopoulos C, Kordossis T, Sipsas NV. An unusual case of brucellar spondylitis involving both the cervical and lumbar spine. *Clin Imaging.* 2000;24(5):273-75. [https://doi.org/10.1016/s0899-7071\(00\)00226-6](https://doi.org/10.1016/s0899-7071(00)00226-6)

VANKOMİSİN DİRENÇLİ *ENTEROCOCCUS FAECALIS* İZOLATLARI ÜZERİNDE KATYONİK STEROİD ANTİBİYOTİK CSA-44'ÜN ANTİMİKROBİYAL VE ANTİBİYOFİLM AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Yamaç TEKİNTAŞ¹, İsmail ÖZTÜRK¹, Aybala TEMEL¹, Süreyya Gül YURTSEVER², Mine HOŞGÖR LİMONCU³

Y. Tekintaş: 0000-0001-9437-7527, İ. Öztürk: 0000-0002-2669-3090, A. Temel: 0000-0003-1549-7219,
S. Gül Yurtsever:0000-0002-4421-230X, M. Hoşgör Limoncu: 0000-0002-4892-8639

¹İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

³Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZ

Günümüz kliniklerinde oldukça korkulan bir etken olmaya başlayan *Enterococcus faecalis*, bu özelliklerini gösterdikleri yüksek antibiyotik direncine borçludur. Ağır antibiyotik stresine maruz kalmalarına rağmen bu direnç özellikleri sayesinde yaşamlarına devam ederek sağaltımı zor enfeksiyonlara neden olmaktadır. Sefalosporinler, penisilinler ve trimetoprim/sülfametoksazol gibi oldukça sık ve yaygın kullanılan moleküllere karşı doğal ve kazanılmış direnç gösterebilmesine ek olarak glikopeptidlere karşı ortaya çıkan kazanılmış direnç tedaviyi giderek zorlaşmasına neden olmaktadır. Son seçenek olarak kullanılacak vankomisine karşı görülen direncin son yıllarda giderek arttığı rapor edilmiştir. Yaşanan bu krizin aşılmasında antibiyotiklere alternatif olabilecek tüm metotların denenmesi bir zorunluluk haline gelmiştir.

Bu çalışmada, yeni katyonik peptid türevi bir molekül olan CSA-44'ün *E. faecalis* izolatlarına karşı antibakteriyel ve antibiyofilm etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları otomatize sistemle belirlenerek EUCAST kriterleri doğrultusunda değerlendirildi. Daha sonra seragenin CSA-44 minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK) değerleri sıvı mikrodilüsyon metoduyla saptandı. Molekülün zamana bağlı öldürme kinetikleri tespit edildi. CSA-44'ün antibiyofilm aktivitesi kristal viyole metoduyla saptandı. Biyofilme olan etkinlik ayrıca taramalı elektron mikroskopuyla (SEM) görüntüldü.

CSA-44'ün MİK değerleri 2-4 µg/mL aralığında saptandı. MİK dozları uygulandığında CSA-44'ün bakteri biyofilmlerini izolata bağlı olarak %50'ye varan oranlarda inhibe ettiği belirlendi. Moleküllerin 2MİK ve MİK konsantrasyonlarında uygulandığında 3-6 saat aralığında bakterisidal etkinlik gösterdiği gözlemlendi. Ancak, MİK konsantrasyonlarda inkübasyon uzadığında yeniden bakteri miktarında artış olduğu saptandı. Molekülün bakteriyel biyofilmi inhibe ettiği ve membranda hasara neden olduğu SEM ile görüntüldü.

Katyonik steroid antibiyotiklerin, dirençli *E. faecalis* izolatları üzerinde etkili olabileceği bu çalışma tarafından gösterdiğinden, toksikolojik ve farmakodinamik özellikleri inceleyen yeni çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Anahtar kelimeler: antibiyofilm, CSA-44, *Enterococcus faecalis*

ABSTRACT

Investigation of the Antimicrobial and Antibiofilm Activity of the Cationic Steroid Antibiotic CSA-44 on Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Isolates

Enterococcus faecalis, which has emerged as a highly feared agent in present day's clinics, possesses these attributes as a result of its high-level antibiotic resistance. Despite being exposed to significant antibiotic stress, they persist in their existence as a result of these resistance characteristics, leading to infections that are challenging to treat. In addition to the ability to display natural and acquired resistance to common and widely used molecules such as cephalosporins, penicillins, and trimetoprim/sulfamethoxazole, the acquired resistance to glycopeptides makes treatment increasingly challenging. In recent years, there has been a gradual increase in the resistance to vancomycin molecules, which can be employed as a last resort. It has become essential to explore all potential alternatives to antibiotics in order to resolve this crisis.

İletişim adresi: Yamaç Tekintaş. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
e-posta: yamactekintas@yahoo.com

Received/Geliş: 20.08.2024 Accepted/Kabul: 23.12.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

Atıf/Cite as: Tekintaş Y, Öztürk İ, Temel A, Yurtsever SG, Hoşgör Limoncu M. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecalis* izolatları üzerinde katyonik steroid antibiyotik CSA-44'ün antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitesinin incelenmesi. ANKEM Derg. 2024;38(3):112-121.

In this study, it was aimed to investigate the antibacterial and antibiofilm effects of CSA-44, a new cationic peptide derivative molecule, against E. faecalis isolates. Antimicrobial susceptibilities of these bacteria were determined with an automated system and evaluated in accordance with EUCAST criteria. Subsequently, minimum inhibitory concentration (MIC) values of ceragenin CSA-44 were determined by broth microdilution method. The time-kill kinetics of the molecule were determined. Antibiofilm activity of CSA-44 was determined by crystal violet method. The antibiofilm activity, was also imaged with scanning electron microscopy (SEM).

CSA-44 MIC values were found in the range 2-4 µg/mL. When MIC doses were administered, it was determined that CSA-44 inhibited bacterial biofilms by up to 50% depending on the isolate. The molecules exhibited bactericidal activity during the 3-6-hour period when applied at 2MIC and MIC concentrations. However, at MIC concentrations, the quantity of bacteria increased again as the incubation time prolonged. It was imaged with SEM that the molecule inhibits the bacterial biofilm and causes damage to the membrane.

Since this study shows that cationic steroid antibiotics can be effective on resistant E. faecalis isolates, it would be appropriate to conduct new studies examining the toxicological and pharmacodynamic properties.

Keywords: antibiofilm, CSA-44, *Enterococcus faecalis*

GİRİŞ

İnsan vücudunun farklı bölgelerde mikrobiyotanın bir parçası olarak bulunan *Enterococcus faecalis*, sıklıkla sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon etkeni olarak da karşımıza çıkmaktadır⁽⁴⁾. Ağır antibiyotik stresine maruz kalmalarına rağmen dirençli karakterleri sayesinde yaşamlarına devam ederek tedavisi zor enfeksiyonlara neden olmaktadır. Sefalosporinler, penisilinler ve trimetoprim/sülfametoksazol gibi oldukça sık ve yaygın kullanılan moleküllere karşı doğal ve kazanılmış direnç gösterebilmelerine ek olarak; glikopeptidlere karşı kazanılmış direnç göstermeleri, artan mortalite ve morbidite oranlarına neden olmaktadır⁽¹⁷⁾.

E. faecalis izolatları pek çok farklı virülans faktörü bulundursa da, en öne çıkan virülans mekanizması biyofilim oluşturma kapasiteleridir. Yapılan çalışmalar ile biyofilim yapısının özellikle persistan enfeksiyonlara sebep olan ve tedavi başarısızlığını beraberinde getiren birincil patojenik faktör olduğu tespit edilmiştir⁽³⁰⁾. Biyofilim kendilerini polimerik maddeler içerisine gömmüş bakteri topluluklarıdır. Total biyofilim yapısının büyük bir kısmı monosakkaritlerce zengin ekzopolisakkarit (EPS) yapısındadır. Oluşan bu yapı sayesinde bakteriler grup halinde bir yüzeye kuvvetlice tutunma yetisi kazanırlar⁽²⁴⁾. Polimerik maddeler içerisinde gömülü halde bulunmanın patojenleri, gerek antimikrobiallerin etkilerinden gerekse immün sistem hücrelerinin etkinliğinden koruduğu bilinmektedir⁽¹¹⁾. Biyofilim oluşumu genel olarak karmaşık ve farklı genlerin kontrolünde ilerleyen bir olgudur. Bununla birlikte biyofilim oluşumundaki ilk ve en kritik basamaklardan birisi, mikroorganizmaların grup halinde harekete geçebilmesidir. Bu durumun yönetilebilmesi için mikroorganizmaların çoğunluğu algılama (ÇA, "Quorum sensing-QS") adı verilen bir sistemi kullandıkları bilinmektedir. Bu sistem aslında küçük ve difüze olabileme yeteneğine sahip moleküllerin, diğer hücreler tarafından algılanması şeklinde özetlenebilir. Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler farklı ÇA sistemleri ve değişik aracı molekülleri kullandıkları bilinmektedir^(8,28).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, doğal antimikrobiyal peptitlerden yeni analogların türetilmesi ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması üzerinde çalışmalar artmaktadır⁽²⁵⁾. Bu analoglar genellikle aminoasit sekanslarının kullanılması ile tasarlanmaktadır. Katyonik steroid antibiyotik (CSA, seragenin) adı verilen kolik asidin katyonik türevleri olan moleküllerin denenmesi ile antimikrobiyal etkinlikleri oldukları saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Bununla birlikte belirli bazı özellikleri diğer moleküllerden daha fazla umut vadetmelerini sağlamaktadır. Katyonik steroid antibiyotiklerin hidrofobik kısımlarının lipid yapıda olması, bu molekülün daha dengeli olarak membranın içine yerleşmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu durum, moleküle proteolitik enzimlere daha dirençli olma özelliği kazandırmaktadır⁽¹⁶⁾. Bu moleküller, bakterilere karşı etkilerini antimikrobiyal peptidler (AMP) gibi sitoplazmik membran depolarizasyonunu etkileyerek göstermektedir⁽⁶⁾.

Katyonik steroid antibiyotik türevlerinin farklı Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde etkinliğini gösteren çalışmalar bulunduğu gibi farklı bazı türler tarafından oluşturulan spor yapılarının da redüklendiği ve spor germinasyonunun da baskılandığı çalışmalar ile ortaya konulmuştur^(3,23). Bu veriler doğrultusunda hastane enfeksiyonlarının önemli nedenlerinden birisi olan ve tedavisi gün geçtikçe zorlaşan *E. faecalis*'e karşı katyonik steroid antibiyotiklerin tedavide kullanılabilme potansiyelleri önem kazanmıştır. Bu çalışmada bir katyonik steroid antibiyotik olan CSA-44'ün *E. faecalis*'e karşı antimikrobiyal etkinliği test edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzolatlar, Kimyasallar ve Besiyerleri

Çalışmada kullanılan kimyasallar ve besiyerleri ticari olarak tedarikçilerden temin edildi ve saflaştırma yapılmadan üretici önerileri doğrultusunda kullanıldı (Sigma Aldrich, ABD; Merck, Almanya; Condalab, İspanya; Biolabs, ABD ve Tekkim, Türkiye). Çalışmada etkinliği çalışılacak CSA-44 (Toronto Research Chemicals, Kanada) ticari olarak temin edildi.

Vankomisin dirençli *E. faecalis* izolatlarının tür düzeyinde tanımlanması "Matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry" (MALDI-TOF MS) yöntemiyle (VITEK MS, BioMérieux, Fransa)", antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 Compact® (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapıldı. Vankomisin duyarlılık sonuçları "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi ve 42 adet vankomisin dirençli izolat çalışmaya alındı⁽⁷⁾.

İzole edilen bakteriler içerisinde, antibiyofilm etkinliğinin incelenecek olması nedeniyle, biyofilm oluşturan suşlar temsilci olarak seçildi. Bunun için, çalışmaya dâhil edilen 42 vankomisin dirençli *E. faecalis* izolatında biyofilm oluşumunun belirlenmesi için kristal viyole metodu kullanıldı⁽²⁶⁾. Yedi izolatta zayıf, 35 izolatta orta düzey biyofilm oluşumu gözlemlendi. Güçlü biyofilm oluşturan izolat saptanmadı. Bu veriler ışığında, orta düzey biyofilm oluşturan ve ölçümlerde en yüksek OD değerlerini gösteren 10 izolat (26, 27, 30, 32, 34, 35, 36, 38, 40 ve 42 numaralı izolatlar) çalışmanın ileri aşamaları için temsilci olarak belirlendi.

Bakteriler çalışılincaya kadar gliserinli buyyonda -80°C'de stoklandı. Kontrol kökeni olarak *E. faecalis* ATCC 29212 çalışmaya dâhil edildi.

Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

Bir önceki basamakta saptanan ve çalışmanın ileri aşamaları için seçilen kökenlerin taze kültürleri steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 McFarland bulanıklığına (1×10^8 CFU/mL) ayarlandı. Mikrodilüsyon plağındaki son inokulum konsantrasyonunun standart olabilmesi adına kullanmadan önce bakteri süspansiyonları Mueller Hinton Besiyeri (MHB) besiyeri ile 1/100 oranında dilüe edildi. Steril mikropiplardaki kuyucuklara 50 µL MHB dağıtıldı. Yukarıdan başlayarak ilk sıradaki kuyucuklara 256 µg/mL konsantrasyon olacak şekilde madde eklendi ve yan kuyucuklara aynı hacimde aktararak, çift katlı seri dilüsyonları hazırlandı. Son olarak 50 µL bakteri süspansiyonu tüm kuyucuklara ilave edildikten sonra, 35°C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda üreme görülmeyen en düşük madde konsantrasyonu minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri olarak kabul edildi. Her mikropiplakta, besiyeri ve bakteri üreme kontrollerine yer verildi. Değerlendirme EUCAST kriterlerine uygun olarak yapıldı⁽⁷⁾. Deneyler üç tekrarlı olarak çalışıldı.

Zamana Bağlı Öldürme Etkinliği

Bir önceki basamakta tespit edilen MİK değerleri üzerinden deneyler gerçekleştirildi. Başlangıç inokulum miktarları 1×10^5 CFU/ mL olacak şekilde bakteri süspansiyonları 10'ar mL MHB sıvı besiyeri içerisinde hazırlandı. Moleküllerin MİK konsantrasyonu göz önünde bulundurularak, final konsantrasyonları, 4MİK, 2MİK, MİK, MİK/2 ve MİK/4 olacak şekilde karışımlara eklendi. Bu işlemi takiben 0, 3, 6 ve 24'üncü saatte örnekler alındı ve her bir örnek, petri kabında yapılacak sayımları kolaylaştırabilmek adına dilüe edilerek triptik soya agar (TSA) besiyeri yüzeyine kantitatif ekim gerçekleştirildi. Ekim yapılan petriler 37°C'de bir gece inkübe edildi. Petrilerde sayılan koloniler dilüsyon katsayıları hesaba katılacak şekilde hesaplandı. Deneyler üç tekrarlı olarak yapıldı⁽⁹⁾.

Antibiyofilm Etkinliği

İzolatların taze kültürleri hazırlandı. İnkübasyon sonrası 3 mL'lik serum fizyolojik içerisinde 0.5 McFarland değerine ayarlandı ve bakteri süspansiyonu elde edildi. Düz tabanlı 96 kuyucuklu mikropiplaka üzerindeki kuyucuklara 155 µl %0.25 glukozlu TSB ve 20 µL 0.5 McFarland değerine ayarlanan bakteri süspansiyonu inoküle edildi. Son basamakta her bir kuyucuğa 25µL hacimde ve kuyucuklardaki final CSA-44 konsantrasyonu MİK ve MİK/2 olacak şekilde ayarlanmış CSA-44 eklendi. Negatif kontrol için kullanılan kuyucuklara sadece 180 µl %0.25 glukozlu TSB ilave edildi ve 35°C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası kuyucuklardan besiyeri mikropipet yardımıyla uzaklaştırıldı. 200 µl PBS ile iki kez yıkandı. Mikropiplakalar kurutma kâğıdı üzerine ters çevrildi ve kuruması için beklendi. Kuruyan kuyucuklara kalmış olan biyofilmleri sabitlemek için 150 µl metanol eklenerek 20 dakika bekletildi. Daha sonra metanol kuyucuklardan uzaklaştırıldı. Mikropiplakalar ters

çevrilerek kuruması beklendi. Kuyucukların iyice kurduğuna emin olduktan sonra 150 µL %0.1'lik kristal viyole çözeltisi eklendi ve 15 dakika bekletilerek boyanması sağlandı. Süre sonunda kristal viyole çözeltisi mikropipet yardımıyla kuyucuklardan uzaklaştırıldı. Musluk suyu ile kristal viyole çözeltisinin fazlası giderildi. Durulama suyu renksiz kalana kadar yıkama işlemi gerçekleştirildi. Yıkanan mikrolakalar kurutma kâğıdı üzerine ters çevrilerek kuruması beklendi. Kuruyan kuyucuklardaki kristal viyoleyi çözebilmek için 150 µL %95'lik etanol eklenerek 30 dakika bekletildi. Kuyucuklardaki absorbans değerleri 30 dakikanın sonunda mikrolaka okuyucu spektrofotometre (BMG Labtech Clariostar) yardımıyla 570 nm dalga boyunda ölçülüp değerlendirildi. Deney her köken için üç tekrarlı olarak yapıldı⁽²⁰⁾.

Taramalı Elektron Mikroskobu (Scanning Electron Microscope, SEM) ile Görüntüleme

CSA-44'ün *E. faecalis* suşlarının üzerindeki aktivitesi temsilci olarak seçilen izolatlarda Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile görüntüledi. Bu amaçla ilk olarak ilgili izolatın TSA'da taze kültürü yapıldı. Bir gecelik inkübasyon sonrasında buradan alınan taze kolonilerden steril fosfat tamponu (PBS) içerisinde 0.5 McFarland bulanıklığa sahip bakteri süspansiyonu hazırlandı. SEM çalışmaları için 6 kuyucuklu polistiren, steril, düz tabanlı hücre kültürü plakaları kullanıldı. Her kuyuya 0.13–0.16 mm (Nest, Almanya) kalınlığında on altı milimetre çapında yuvarlak lamel dikkatlice yerleştirildi. Kuyulara 1800µL hacimde %0.25 glukoz ilavesiyle triptik soya buyyonu (TSB) ilave edildi. Daha sonra her kuyuya taze hazırlanmış 200 µL bakteri süspansiyonu ilave edildi. Bileşiğin aktivitesini görselleştirmek için, son CSA-44 konsantrasyonu kuyulara MİK/2 olarak eklendi. Plakalar daha sonra 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, biyofilm oluşturan yüzeyler, ortam kalıntılarını ve biyofilm oluşturmeyen hücreleri uzaklaştırmak için üç kez PBS ile durulandı. Yıkama adımlarından sonra numuneler %2.5 glutaraldehit çözeltisi içeren kuyulara aktarıldı ve biyofilm 2 saat sabitlendi. Glutaraldehiti gidermek için lameller 3 kez PBS ile durulandı. Son olarak, numuneler artan etanol yüzdeleriyle dehidrate edildi (%35, %50, %75, %90, %95 ve %99; her çözeltide 20 dakika boyunca). Tüm lameller 30°C sıcaklıkta 18 saat kurumaya bırakıldı. Kurutma aşamasından sonra, her numune altın püskürtme ile kaplandı (Quorum Q150 Res, İngiltere) ve SEM kullanılarak görüntüledi⁽¹³⁾.

BULGULAR

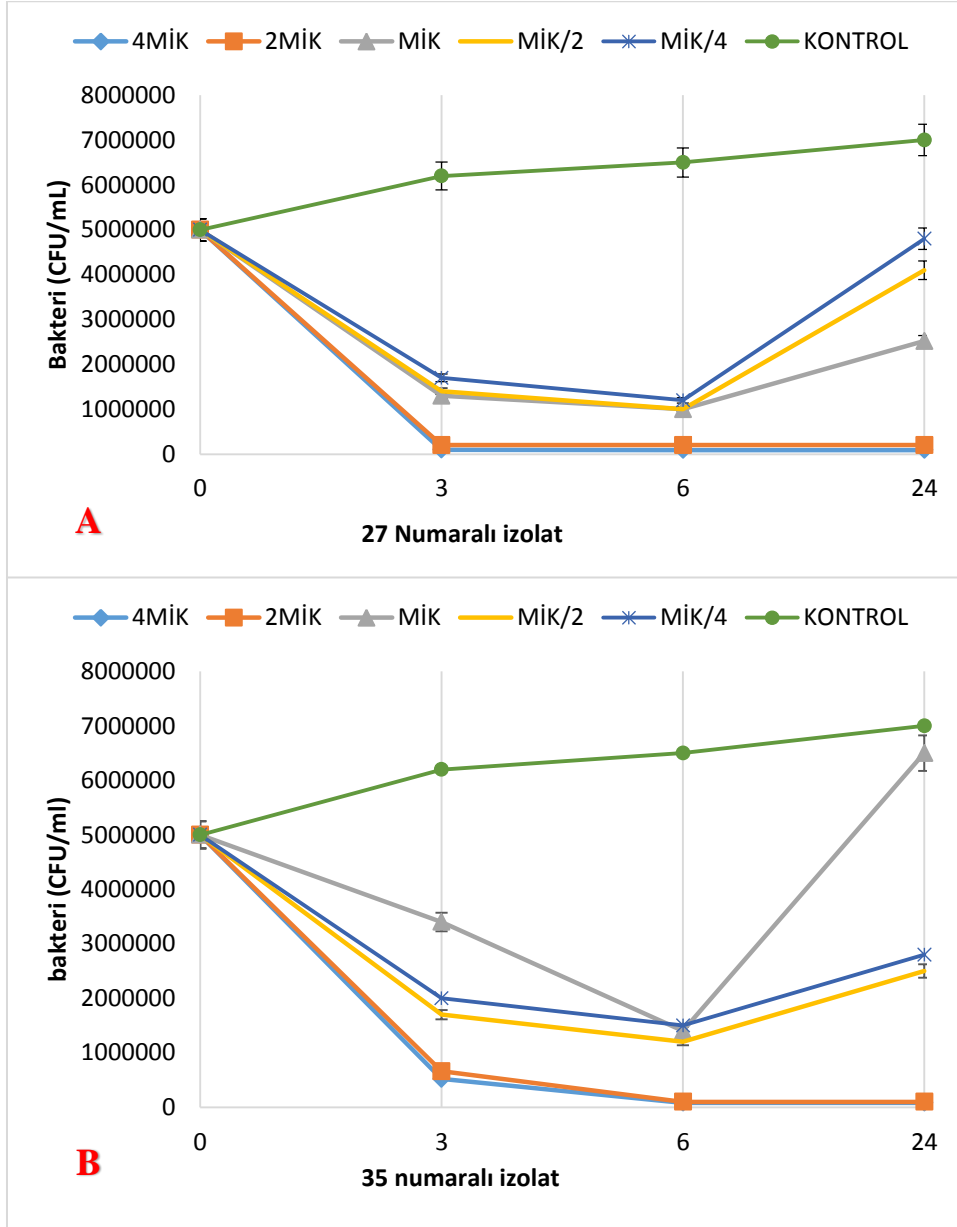
E. faecalis izolatlarında CSA-44'ün MİK değerleri 2-4 µg/mL arasında bulunmuştur (MİK₅₀= 4 µg/mL). Vankomisin direnç sınır değerinin ≤4 µg/ mL olduğu bilindiğinden test edilen izolatlarda CSA-44'ün etkili doz değerlerinin vankomisine eşit veya daha düşük konsantrasyonda olduğu saptanmıştır. MİK değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Test edilen *Enterococcus faecalis* izolatlarında CSA-44 MİK değerleri

İzolat	CSA-44 Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Değeri (µg/mL)
#26	4
#27	4
#30	4
#32	4
#34	4
#35	4
#36	4
#38	4
#40	2
#42	2
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	4

Zaman bağılı öldürme etkinlikleri

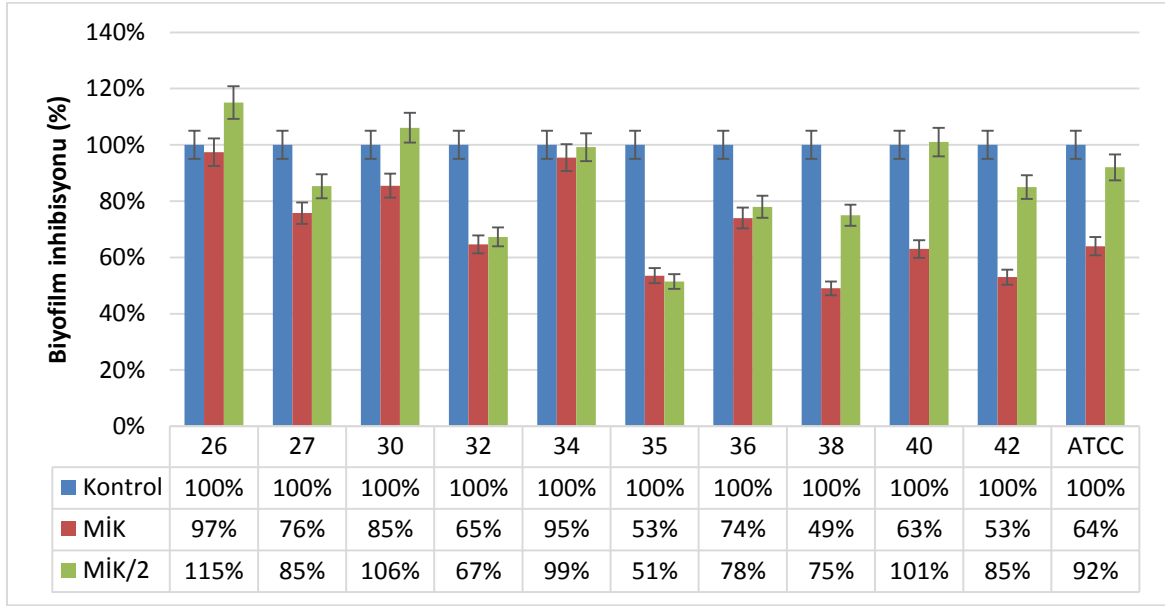
CSA-44'ün çalışmaya dâhil edilen her bir izolat için 4MİK, 2MİK, MİK, MİK/2 ve MİK/4 konsantrasyonlardaki zamana bağlı öldürme kapasiteleri incelendiğinde, 2MİK ve MİK konsantrasyonlarda 3-6 saatlik zaman aralığında, bakteri sayısında belirgin düşüş ve bakterisidal etkinlik gözlenmiştir (3 log'luk azalma). Bununla birlikte, ilginç bir şekilde, bu etkinliğin sadece 2MİK ve üzeri konsantrasyonlar için devam edebildiği saptanmıştır. Yani izolatlara MİK ve altında kalan konsantrasyonunda CSA-44 uygulandığında, 6 saatten sonra bakteri sayısında artış görülmüştür. Şekil 1'de rastgele seçilmiş iki izolata ait grafikler gösterilmiştir.



Şekil 1. Rastgele seçilen iki *Enterococcus faecalis* izolatında CSA-44'ün zamana bağlı öldürme etkinliği. A) İzolat 27, B) İzolat 35

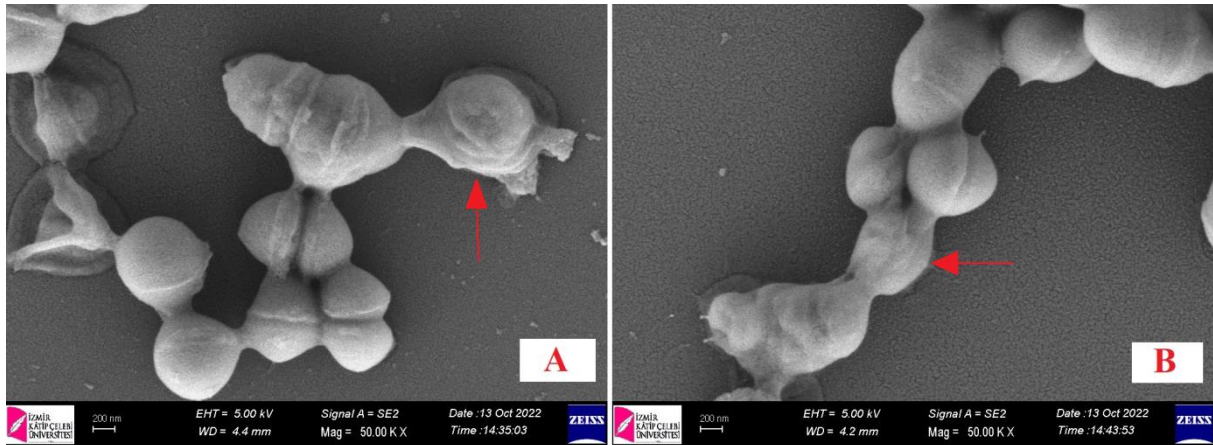
Antibiyofilim aktiviteleri

CSA-44'ün *E. faecalis*'te izolata bağlı olarak değişen oranlarda biyofilim oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır. İzolatların biyofilim oluşturma yeteneğinde MİK ve genellikle MİK/2 konsantrasyonlarında inhibisyon görülmüş, MİK konsantrasyonunda daha yüksek inhibisyon gözlenmiştir. Bazı izolatlarda (26, 30 ve 40 numaralı izolatlar), MİK/2 dozlarında uygulanan CSA-44'ün biyofilim indüksiyonuna neden olduğu görülmüştür. Molekülün antibiyofilim aktivitesi Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. CSA-44'ün *Enterococcus faecalis* izolatlarında biyofilim oluşumuna etkisi.

SEM ile görüntüleme çalışmalarında CSA-44 antibiyofilim etkinliğine en duyarlı izolatlar olan 35 ve 42 numaralı izolatlar kullanılmış, CSA-44 maruziyeti sonrasında bakterinin dış membranında belirgin deformasyon görüntülenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. CSA-44'ün *E. faecalis* suşlarındaki etkisinin SEM ile görüntülenmesi.

A) İzolat 35, B) İzolat 42

TARTIŞMA

Enfeksiyonlar yüzyıllardır insanlığın en büyük sağlık problemleri arasında yer almıştır. Antibiyotik çağının başlamasıyla hem yüzbinlerce insanın ölümü engellenmiş, hem de başta cerrahi müdahaleler olmak üzere pek çok farklı tıbbi tekniğin daha güvenli şekilde yapılımlarına olanak sağlanmıştır⁽²⁸⁾. Ne yazık ki her keşfedilen veya sentezlenen yeni antibiyotik molekülüne karşı direncin da kısa süre içerisinde gözükmesi akılcı antibiyotik kullanım ilkelerinin uygulanması kadar, bakteri eradikasyonu amacıyla bakteriyofajlar, gen susturumu, farklı doğal ve bitkisel ekstreler gibi alternatif metotların önemini artırmaktadır⁽¹⁾.

AMP'ler bu anlamda faydalı bir model olarak öne çıkmaktadır. Bu moleküller, doğada yaygın olarak bulunan ve farklı organizmaların doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan küçük peptit sınıfını oluşturmaktadırlar⁽¹²⁾. Çoğu AMP mikrobiyal patojenleri doğrudan öldürme yeteneğine sahipken; diğerleri, konak savunma sistemlerini modüle ederek dolaylı olarak hareket ederler. AMP'lerin bakteri, mantar, parazit ve virüslere karşı inhibe edici etkileri farklı çalışmalarla gösterilmiş olsa da; proteazlara duyarlılıkları, yüksek maliyetleri ve stabilite sorunları gibi temel dezavantajlar, yakın zamanda klinik kullanıma girmelerinin çok mümkün olmadığına dair kanıyı güçlendirmektedir⁽²⁾. Ancak, seragenin adı verilen ve antimikrobiyal peptitleri taklit edecek şekilde tasarlanan bir grup kimyasal molekülün farklı mikroorganizmalar üzerinde etkinlikleri olduğu görülmektedir. Seragenin moleküllerinin etkinliklerini araştıran çalışmalara bakıldığında genellikle Gram negatif bakteriler üzerinde yoğunlaştıkları görülmektedir. Dirençli Gram negatif hastane enfeksiyon etkenlerinde farklı serageninlerin etkinlik gösterdiği belirlenmiştir^(18,29). Bu çalışmalar dâhilinde CSA-44 haricinde farklı seragenin türevlerinin de etkinliği de araştırılmıştır. Genel olarak, CSA-13 molekülünün özellikle Gram negatif bakterilerde en yüksek aktiviteye sahip seragenin olduğu görülmektedir. Buna ek olarak, *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında CSA-44 MİK aralığının 0.5-8 µg/mL aralığında seyrettiği saptanmıştır⁽²²⁾. Benzer şekilde CSA-44 MİK aralığının *Acinetobacter* spp. ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında sırasıyla 8-16 µg/mL ve 0.5-32 µg/mL değerlerinde seyrettiği görülmektedir⁽¹⁴⁾. Kan dolaşımı enfeksiyonlarıyla ilişkili çoklu ilaca dirençli Gram negatif patojenlere karşı serageninlerin tek başına ve antibiyotiklerle kombinasyon halinde etkinliğinin değerlendirildiği bir başka araştırmada; CSA-44 ve CSA-131'in kolistin ve meropenem dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarına karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca CSA-44'ün meropenem ve tigesiklinle kombinasyonunun sinerjistik etki gösterdiği dikkat çekmiştir⁽³¹⁾.

Bizim çalışmamızda *E. faecalis* için CSA-44 MİK değerleri 2-4µg/mL olarak saptanmış, bu etkin doz değerlerinin vankomisin direnç sınır değerinin altında olması dikkati çekmiştir. Farklı bakteriler ve farklı seragenin molekülleri arasındaki etkinlik farkının süstitüsyon yapılan yan zincirlerdeki karbon sayıları veya bu yapılar çift bağ ile eklenmiş olan oksijen ile ilişkili olması muhtemeldir. Bu nedenle, kimyasal yapı ile antimikrobiyal aktivite ilişkilerinin daha detaylı aydınlatılması, yeni türevlerin sentezlenmesi için yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada kullanılan CSA-44'ün Gram pozitif izolatlarda etkinliğini araştıran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Hacıoğlu ve ark.⁽¹⁰⁾ çeşitli serageninlerin (CSA-13, CSA-44, CSA-90, CSA-131, CSA-138, CSA-142 ve CSA-192) klinik *Enterococcus* spp. izolatları üzerine antimikrobiyal etkinliklerini değerlendikleri çalışmalarında, CSA-44 ve CSA-192'nin en düşük MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerine sahip olduklarını saptamışlardır. Aynı çalışmada yapılan kombine etkinlik ve in vivo etkinlik değerlendirmeleri sonucunda, CSA-44 ve CSA-192'nin enterokok enfeksiyonlarının tedavisi için iyi birer aday olabileceği rapor edilmiştir. CSA-44 ve *E. faecalis* ile yapılan literatürdeki bir çalışmada 10 ve 20 µg/ml'lik uygulamaların standart tek bir *E. faecalis* suşunda biyofilm inhibisyonu yaptığı rapor edilmiştir. İlgili çalışmada kullanılan CSA-44 dozu bizim çalışmamızda kullanılan dozlardan çok daha yüksektir. Bu nedenle daha yüksek inhibisyon oranları elde etmeleri beklenen bir sonuçtur. Bu çalışmanın ilgi çekici bir diğer bulgusu, CSA-44'ün dış yüzeyleri gibi farklı yüzeylerde uygulanarak başarılı sonuçlar verebileceğinin gösterilmiş olmasıdır⁽²⁷⁾. Czarnowski ve ark.⁽⁵⁾ serageninlerin ağız boşluğunda yaygın olarak yer alan mikroorganizma türlerine karşı antimikrobiyal ve antibiyofilm etkinliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında CSA-13, CSA-44, CSA-131 ve CSA-255'in etkinliklerini farklı patojenlere (*Candida*, *Streptococcus*, *Enterococcus* ve *Bacteroides* türlerine karşı test etmişlerdir. En zayıf antimikrobiyal aktivitenin CSA-44 için kaydedildiği belirtilmiş, yüksek MİK değerleri dikkat çekmiştir. Aynı çalışmada, ilginç şekilde CSA-44'ün özellikle *Candida* izolatlarının oluşturduğu biyofilmlere karşı diğer serageninlerden daha yüksek etkinliğe sahip olduğu, 20 µg/mL CSA-44'e maruziyette ~%10'dan fazla biyofilm canlılığı olmadığı rapor edilmiştir.

E. faecalis, hastane enfeksiyonlarının üçüncü en yaygın nedenidir ve hastanede yatan hastalardaki enfeksiyonların çoğu venöz ve idrar sondaları vb. kalıcı tıbbi cihazların kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu tarz patogenezlere en kritik basamak, bahsi geçen bu yüzeylerin kolonizasyonudur. Biyofilm oluşumu gösteren *E. faecalis* izolatlarını bu alanlardaki tutulumu daha yüksektir. Ayrıca biyofilm içerisine kendisini âdeta gömen bakteriler, antimikrobiyal maddelerden daha az etkilenerek tedavisi daha zor enfeksiyonlara neden olurlar. Dolayısıyla biyofilm tabakalarının oluşumunun önüne geçilebilmesi hem enfeksiyon oluşumunu, hem de tedavide yaşanan zorlukların azalmasını sağlayacaktır⁽²¹⁾. Bu çalışma kapsamında yapılan deneyler sonucunda, CSA-44'ün biyofilm inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir. Bu etkinlik MİK ve sub-MİK dozlarında saptanmış olup, inhibisyonun düzeyi izolata göre değişmektedir. Bununla birlikte CSA-44'ün grafiklerde görülebileceği üzere normal koşullarda oluşturulan biyofilmi %50-60 aralığında inhibe edebilme potansiyeli bulunmaktadır.

Zaman bağlı öldürme kinetikler incelendiğinde, ilginç şekilde MİK konsantrasyonunda uygulanması durumunda 6. saatten sonra tekrar üreme gözükmemektedir. Bu durum beklenmeyen bir durum gibi gözükmeyle birlikte, literatürde farklı bakteriler üzerine yapılmış çalışmalarda benzer durumların ortaya çıkabildiği görülmüştür⁽¹⁹⁾. Bu durum ilk etapta olumsuz bir özellikle gibi gözükmeyle birlikte *in vitro* testin bir doğası olarak oluşmuş olabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyon modeli uygulaması yapılması durumunda, canlılığın immün sisteminin de işin içerisine dahil olacağı düşünüldüğünde, seragenin ve immün sistem arasındaki olası sinerji durumu sayesinde yeniden üreme gözlemlenmeyebilir. Bununla birlikte MİK dozunun üzerinde konsantrasyonlar uygulandığında bu tarz bir etki saptanmamaktadır.

Sonuç olarak, CSA-44, *E. faecalis*'in vankomisin dirençli suşlarına karşı hem antimikrobiyal hem de antibiyofilm aktivite gösterebilecek potansiyel bir ajan olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, klinik uygulamalarda etkinliğinin ve güvenliğinin tam olarak belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle doğru dozaj ve tedavi süresinin belirlenmesi, CSA-44'ün klinikte kullanımını optimize etmek için kritik öneme sahiptir. Bu çalışma, CSA-44'ün *E. faecalis* ile mücadelede potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmekte ve bu alandaki araştırmaların devam etmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2019-GAP-ECZF-0006 numaralı projeye desteklenmiştir.

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

Financial Support: This study was supported by Izmir Kâtip Çelebi University Scientific Research Projects Coordination Unit with the project number 2019-GAP-ECZF-0006.

KAYNAKLAR

1. Alaoui Mdarhri AH, Benmessaoud R, Yacoubi H, et al. Alternatives therapeutic approaches to conventional antibiotics: Advantages, limitations and potential application in medicine. *Antibiotics* (Basel). 2022;11(12):1826. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121826>
2. Bahar AA, Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals* (Basel). 2013;6(12):1543-75. <https://doi.org/10.3390/ph6121543>
3. Bozkurt-Guzel C, Savage PB, Akcali A, Ozbek-Celik B. Potential synergy activity of the novel ceragenin, CSA-13, against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from bacteremia patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:710273. <https://doi.org/10.1155/2014/710273>
4. Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Euro Surveill*. 2021;26(45):2001628. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.45.2001628>
5. Czarnowski M, Słowińska M, Sawieljew M, et al. Efficacy of ceragenins in controlling the growth of oral microorganisms: Implications for oral hygiene management. *Pharmaceuticals*. 2024;17(2):204. <https://doi.org/10.3390/ph17020204>

6. Epanand RF, Pollard JE, Wright JO, Savage PB, Epanand RM. Depolarization, bacterial membrane composition, and the antimicrobial action of ceragenins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3708-13. <https://doi.org/10.1128/AAC.00380-10>
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://www.eucast.org>.
8. Gambello MJ, Iglewski BH. Cloning and characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* lasR gene, a transcriptional activator of elastase expression. *J Bacteriol.* 1991;173(9):3000-09. <https://doi.org/10.1128/jb.173.9.3000-3009.1991>
9. Greco I, Emborg AP, Jana B, et al. Characterization, mechanism of action and optimization of activity of a novel peptide-peptoid hybrid against bacterial pathogens involved in canine skin infections. *Sci Rep.* 2019; 9:3679. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39042-3>
10. Hacıoğlu M, Yılmaz FN, Oyardı O, PB et al. Antimicrobial activity of ceragenins against vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus* spp. *Pharmaceuticals.* 2023;16(12):1643. <https://doi.org/10.3390/ph16121643>
11. Højby N, Ciofu O, Bjarnsholt T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Future Microbiol.* 2010;5(11):1663-74. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.125>
12. Huan Y, Kong Q, Mou H and Yi H. Antimicrobial peptides: Classification, design, application and research progress in multiple fields. *Front Microbiol.* 2020;11:582779. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.582779>
13. Kahraman Vatanserver S, Tekintas Y, Cilli FF, Hosgor Limoncu M. Effect of predator bacteria *Bdellovibrio bacteriovorus* on clinical pathogens and biofilms. *Indian J Microbiol.* 2023;63:139-45. <https://doi.org/10.1007/s12088-023-01071-y>
14. Karasiński M, Wnorowska U, Durnaś B, et al. Ceragenins and ceragenin-based core-shell nanosystems as new antibacterial agents against Gram-negative rods causing nosocomial infections. *Pathogens.* 2023;12(11):1346. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111346>.
15. Lai XZ, Feng Y, Pollard J, et al. Ceragenins: cholic acid-based mimics of antimicrobial peptides. *Acc Chem Res.* 2008;41(10):1233-40. <https://doi.org/10.1021/ar700270t>
16. Li C, Lewis MR, Gilbert AB, et al. Antimicrobial activities of amine- and guanidine-functionalized cholic acid derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(6):1347-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.6.1347>
17. Marothi YA, Agnihotri H, Dubey D. Enterococcal resistance-Overview. *Indian J Med Microbiol.* 2005;23(4),214-9. [https://doi.org/10.1016/S0255-0857\(21\)02524-X](https://doi.org/10.1016/S0255-0857(21)02524-X)
18. Oyardı O, Savage PB, Akcalı A, Erturan Z, Bozkurt-Guzel C. Ceragenins exhibiting promising antimicrobial activity against various multidrug resistant Gram negative bacteria. *Istanbul J Pharm* 2018;48(3):68-72. <https://doi.org/10.26650/IstanbulJPharm.2018.400730>
19. Ozbek-Celik B, Damar-Celik D, Mataraci-Kara E, Bozkurt-Guzel C, Savage PB. Comparative in vitro activities of first and second-generation ceragenins alone and in combination with antibiotics against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. *Antibiotics (Basel).* 2019;27:8(3):130. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030130>
20. Öztürk İ, Tekintaş Y, Temel A, Ermertcan Ş, Kurutepe S, Hoşgör Limoncu M. In vitro effects of antibiofilm agents and antibiotics on coagulase-negative staphylococci. *J Res Pharm.* 2020;24(6):821-32. <https://doi.org/10.35333/jrp.2020.241>
21. Paganelli FL, Willems RJ, Jansen P, et al. *Enterococcus faecium* biofilm formation: identification of major autolysin AtlAEfm, associated Acm surface localization, and AtlAEfm-independent extracellular DNA Release. *mBio.* 2013;4(2):e00154. <https://doi.org/10.1128/mBio.00154-13>
22. Paprocka P, Durnaś B, Mańkowska A, et al. New β -lactam antibiotics and ceragenins - a study to assess their potential in treatment of infections caused by multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Drug Resist.* 2021;25(14):5681-98. <https://doi.org/10.2147/IDR.S338827>.

23. Piktel E, Pogoda K, Roman M, et al. Sporicidal activity of ceragenin CSA-13 against *Bacillus subtilis*. *Sci Rep*. 2007;7:44452. <https://doi.org/10.1038/srep44452>
24. Rasamiravaka T, Labtani Q, Duez P, El Jaziri M. The formation of biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: A review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms. *Biomed Res Int*. 2015;2015:759348. <https://doi.org/10.1155/2015/759348>
25. Som A, Vemparala S, Ivanov I, Tew GN. Synthetic mimics of antimicrobial peptides. *Biopolymers*. 2008;90(2):83-93. <https://doi.org/10.1002/bip.20970>
26. Stepanović S, Vuković D, Hola V, et al. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS*. 2007;115(8):891-9. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x
27. Tokajuk J, Deptuła P, Chmielewska SJ, et al. Ceragenin CSA-44 as a means to control the formation of the biofilm on the surface of tooth and composite fillings. *Pathogens*. 2022;11(5):491. <https://doi.org/10.3390/pathogens11050491>
28. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *PT*. 2015;40(4):277-83.
29. Vila-Farrés X, Callarisa AE, Gu X, Savage PB, Giralt E, Vila J. CSA-131, a ceragenin active against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(5):568-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.08.003>
30. Yang Y, Li W, Hou B, Zhang C. Quorum sensing LuxS/autoinducer-2 inhibits *Enterococcus faecalis* biofilm formation ability. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:e20170566. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0566>
31. Yılmaz FN, Öksüz L, Demir ES, Döşler S, Savage PB, Güzel ÇB. Efficacy of ceragenins alone and in combinations with antibiotics against multidrug-resistant Gram negative pathogens from bloodstream infections. *Curr Microbiol*. 2023;80:327. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03443-5>

YOĞUN BAKIM KLİNİĞİMİZDE YATAN HASTALARIN KAN KÜLTÜRLERİNDE EN SIK ÜREYEN GRAM NEGATİF ÇOMAKLARIN DUYARLILIK TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: SEKİZ YILLIK VERİ

Rıza ADALETİ¹, Neslihan ARICI¹, Nilgün KANSAK¹, Recep BALIK², Sebahat AKSARAY³

R. Adaleti: 0000-0001-9576-6794, N. Arıcı: 0000-0003-4788-0044, N. Kansak: 0000-0002-1117-3906, R. Balık: 0000-0003-2942-2525, S. Aksaray: 0000-0002-0552-1337

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İSTANBUL

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

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

ÖZ

Gram negatif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları, yoğun bakım kliniklerinde önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Bu çalışmada, 2016 ve 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* bakterilerinin antibiyotiklere karşı duyarlılıkları araştırılmış ve duyarlılık oranlarında anlamlı değişim olup olmadığı irdelenmiştir. *E. coli* (n= 811) için en düşük duyarlılık oranları ampisilin, amoksisilin/klavulanat (AMC) ve seftazidim; en yüksek duyarlılık oranları karbapenem grubu antibiyotikler için saptanmıştır. Bu bakteride, sekiz senelik dönemde piperasilin/tazobaktam (TZP), gentamisin ve siprofloksasin için duyarlılık oranları anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ($p \leq 0.05$). *K. pneumoniae*'da (n= 612) en düşük duyarlılık oranı AMC, en yüksek duyarlılık oranları aminoglikozidlere karşı saptanmıştır. Bu izolatlarda duyarlılık oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). *A. baumannii*'de (n= 327) en düşük duyarlılık oranları karbapenem ve florokinolonlar için, en yüksek duyarlılık oranları aminoglikozidlere karşı saptanmıştır. Bu bakteride aminoglikozidlere karşı duyarlılık oranlarında anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p \leq 0.05$). *P. aeruginosa* (n= 270) kökenlerinde, en düşük duyarlılık oranları TZP, en yüksek duyarlılık oranları amikasinine karşı saptanmıştır. Bu izolatlarda, duyarlılık oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Değerlendirilen bakterilerde antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları yıllar içinde dalgalı seyir izlene de genelde azalma eğilimi gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: antibiyotik duyarlılık testi, Gram negatif çomak, yoğun bakım servisi

ABSTRACT

Evaluation of Susceptibility Test Results of Gram Negative Bacilli Most Frequently Grown in Blood Cultures of Patients Hospitalized in Our Intensive Care Clinic: Eight-Year Data

Bloodstream infections caused by Gram-negative bacteria are important causes of morbidity and mortality in intensive care clinics. In this study, the antibiotic susceptibilities of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from blood cultures of patients hospitalized in the intensive care unit between 2016 and 2023 were investigated and whether there was a significant change in susceptibility rates was examined. The lowest susceptibility rates for *E. coli* (n=811) were found for ampicillin, amoxicillin/clavulanate (AMC) and ceftazidime; the highest susceptibility rates were found for carbapenem group antibiotics. In this bacterium, the susceptibility rates for piperacillin/tazobactam (TZP), gentamicin and ciprofloxacin were significantly different ($p \leq 0.05$). In *K. pneumoniae* (n=612), the lowest susceptibility rates were found against AMC and the highest susceptibility rates were found against aminoglycosides. There was no significant difference in susceptibility rates in these isolates ($p > 0.05$). In *A. baumannii* (n=327), the lowest susceptibility rates were found for carbapenems and fluoroquinolones and the highest susceptibility rates were found against aminoglycosides. There was a significant difference in susceptibility rates against aminoglycosides in this bacterium ($p \leq 0.05$). In *P. aeruginosa* isolates (n=270), the lowest susceptibility rates were found against TZP and the

İletişim adresi: Rıza Adaleti, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İstanbul Haydarpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İSTANBUL

e-posta: rizaadaleti@gmail.com

Received/Geliş: 25.11.2024 Accepted/Kabul: 24.12.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

Atf/Cite as: Adaleti R, Arıcı N, Kansak N, Balık R, Aksaray S. Yoğun bakım kliniğimizde yatan hastaların kan kültürlerinde en sık üreyen Gram negatif çomakların duyarlılık test sonuçlarının değerlendirilmesi: Sekiz yıllık veri. ANKEM Derg. 2024;38(3):122-131.

highest susceptibility rates were found against amikacin. There was no significant difference in susceptibility rates in these isolates ($p>0.05$). Although the antibiotic susceptibility rates of the bacteria evaluated fluctuated over the years, a general decreasing trend was observed.

Keywords: antibiotic susceptibility test, Gram-negative bacilli, intensive care unit

GİRİŞ

Yoğun bakım servislerinde, morbidite ve mortalite artışına neden olan en önemli faktörlerden biri kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyon etkeni olarak izole edilen bakterilerde, antibiyotiklere karşı giderek artan oranlarda direnç saptanmaktadır^(6,10). Bununla birlikte yeni antibiyotiklerin keşfindeki azalma, tedaviyi zorlaştırmaktadır. Hastanelerin yoğun bakım ünitelerinde diğer servislere nazaran daha fazla antibiyotik kullanılmakta ve sonuç olarak bu servislerde yerleşik mikroorganizmaların antimikrobiallere karşı direnci daha yüksek oranda olmaktadır⁽¹⁾. Antibiyotiklere karşı giderek artan oranlarda gelişen direncin etkisini azaltmak için geliştirilen politikalardan biri antimikrobiyal yönetimidir⁽⁹⁾. Yoğun bakım servislerinde etken olarak izole edilen Gram negatif çomaklar ve bu bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç verilerinin saptanması antimikrobiyal yönetimi açısından kritik öneme sahiptir. Yoğun bakım servislerinde kan kültürleri en önemli örneklerden biri olduğundan, bu örneklerde üreyen bakterilerin direnç profilleri hakkında bilgi edinilmesi enfeksiyon kontrol açısından da yol göstericidir. Kan kültürlerinde etken olarak izole edilen Gram negatif çomaklar içinde *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* en sık izole edilen ve en önemli etkenlerdendir. Bu nedenle çalışmamızda, 2016-2023 yılları arasında UAMDSS (Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi) kapsamında bildiride bulunduğumuz, bu bakterilerin antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarında değişimin olup olmadığı ve değişim olduğu takdirde farkın anlamlı olup olmadığı istatistiksel açıdan irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016 ve Aralık 2023 yılları arasında hastanemizin yoğun bakım servisindeki erişkin hastalardan laboratuvarımıza gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen ve *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* olarak tanımlanan bakteriler çalışmaya alındı. Her hastanın ilk izolatu çalışmaya dahil edildi ve tekrarlayan üremeler çalışmaya dahil edilmedi. Kan örnekleri, BacT/ALERT (BioMérieux, Fransa) otomatize sisteminde inkübe edildi. Beş günlük inkübasyon süresince pozitiflik sinyali veren örneklerden Gram boyama yapıldı ve sonuç kritik değer kapsamında ilgili kliniğe bildirildi. Ayrıca, çikolatamsı agar, koyun kanlı agar ve MacConkey agar besiyerine ekim yapılarak inkübe edildi. Üreyen mikroorganizmaların tanımlaması konvansiyonel yöntemler ve Matriks Destekli Lazer Desorbsiyon İyonizasyon- Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi ("Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization- Time of Flight Mass Spectrometry", MALDI-TOF MS) yöntemiyle (VITEK MS, BioMérieux, Fransa) ile yapıldı.

Çalışmaya alınan mikroorganizmaların duyarlılıkları VITEK 2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile çalışıldı ve gerekli durumlarda disk difüzyon ve/veya gradiyent test ile doğrulama yapıldı. Duyarlılık sonuçları EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi⁽⁶⁾. Bakterilerinin antibiyotik minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri saptanarak MİK50, MİK90 ve duyarlılık oranları belirlendi. EUCAST kriterlerine göre değerlendirilen antibiyotikler için, 2019 yılından itibaren arttırılmış dozda duyarlı ("Susceptible, increased exposure", I) kavramı hayata geçirildi. Çalışmamızda bu yıldan itibaren arttırılmış dozda duyarlı olan mikroorganizmalar, hassas olarak kabul edildi. Otomatize sistemin yazılımına bağlı olarak bazı yıllarda bazı antibiyotikler için duyarlılık testi sonucu verilmediğinden, ilgili tabloda bu antibiyotikler için duyarlılık oranı boş bırakıldı. Ayrıca, aynı yıl içinde bazı antibiyotiklere karşı izolatların tamamında duyarlılık testi yapılmadığından antibiyogram yapılan izolat sayısı tablolarda parantez içinde belirtildi⁽⁵⁾. Laboratuvarımızda, rutin koşullarda, sadece yaygın ilaca dirençli (YİD) ve tüm ilaçlara dirençli ("pan-drug resistant", PDR) izolatlarda kolistin ve/veya seftazidim/avibaktam duyarlılığı test edildiğinden söz konusu antibiyotiklerle ilgili veri sunulmadı.

Merkezimizde Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) kapsamında olan bakterilere ait yorumsuz antibiyotik MİK değerleri 2012 yılından itibaren düzenli olarak Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'ne gönderilmektedir. Bu çalışma için elimizde mevcut olan bu verilerden yararlanarak planlama yapılmış, 2016 yılından itibaren geçmiş sekiz yıllık dönem değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), ortanca (IQR) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. Antibakteriyel direncin yıllar içindeki seyrinin değerlendirilmesinde lineer regresyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2016 ve Aralık 2023 arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürü örneklerinden etken olarak izole edilen 811 (%40.1) *E. coli*, 612 (%30.3) *K. pneumoniae*, 270 (%13.4) *P. aeruginosa* ve 327 (%16.2) *A. baumannii* çalışmaya dahil edildi. İzolatların elde edildiği hastaların yaş aralığının 18-98 arasında olduğu görüldü.

E. coli için en düşük duyarlılık oranları ampisilin (AMP), amoksisilin/klavulanat (AMC) ve seftazidim (CAZ); en yüksek duyarlılık oranları karbapenem grubu antibiyotiklere karşı saptandı. Bu bakteride 2016- 2023 yılları arasında piperasilin/tazobaktam (TZP), gentamisin (GEN) ve siprofloksasin (CIP) için duyarlılık oranları anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p \leq 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. 2016- 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları.

Antibiyotik		2023 (n=108)	2022 (n=112)	2021 (n=94)	2020 (n=99)	2019 (n=111)	2018 (n=123)	2017 (n=108)	2016 (n=56)	p
Ampisilin	MİK50 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	0.356
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	15.7	32.1	34.8	(95)	(108)	(112)	(71)	17.0	
Amoksisilin/ klavulanat	MİK50 (mg/L)	16	16	8	>32	8	≥8	≥32	≥32	0.152
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥32	≥32	≥32	≥32	≥8	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	46.3	48.2 (85)	50.5	(95)	(102)	(76)	(43)	25.9	
Piperasilin/ tazobaktam	MİK50 (mg/L)	≤4	≤4	≤4	≤4	≤4	8	≤4	≤4	0.031
	MİK90 (mg/L)	≤4	16	≥128	64	≥128	≥128	≥128	≥128	
	Duyarlılık%	83.3	84.8	86.0	85.7	72.1	63.9	78.5	65.5	
Seftazidim	MİK50 (mg/L)	8	0.5	0.25	8	8	8	8	0.5	0.362
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	41.7	78.6	77.7	48.0	42.3	45.9	42.1	53.7	

Seftriakson	MİK50 (mg/L)	≤0.25	≤0.25	2	32	≥64	≥64	0.25	
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	64.5 (31)	63.9 (86)	51.5	45.5	36.6 (112)	39.3 (89)	52.7	0.233
Sefepim	MİK50 (mg/L)	≤0.12	≤0.12	8	8	8	4	≤0.12	
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	75	75	46.9	45.1	50.4	47.1 (102)	55.6	0.072
Gentamisin	MİK50 (mg/L)	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	88.2 (85)	89.2	72.7	83.8	70.5	62 (71)	66.7	0.013
Amikasin	MİK50 (mg/L)	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	
	MİK90 (mg/L)	4	8	4	4	4	≥16	8	
	Duyarlılık%	95.3	92.0	93.5	94.5	95.5	81.3	98.9 (88)	91.1
Siprofloksasin	MİK50 (mg/L)	≤0.25	≤0.25	0.5	1	≥4	2	≥4	
	MİK90 (mg/L)	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	
	Duyarlılık%	61.6	57.4	48.5	46.4	39.3	41.1	40.0	0.002
İmipenem	MİK50 (mg/L)	≤0.25	≤0.25				≤0.2	≤1	
	MİK90 (mg/L)	≤0.25	≤0.25				≤0.2	≤1	
	Duyarlılık%	99.1	100 (27)				97.1 (34)	100	0.715
Meropenem	MİK50 (mg/L)	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	
	MİK90 (mg/L)	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	0.5	≤0.25
	Duyarlılık%	99.1 (31)	100	100		100	99.2 (119)	98.1	100
Ertapenem	MİK50 (mg/L)	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	
	MİK90 (mg/L)	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	
	Duyarlılık%	99.1	98.2	98.9	100	99.0 (105)	95.7 (115)	97.8 (92)	97.4

NOT: Parantez içinde belirtilen sayılar ilgili antibiyotik için duyarlılık testi çalışılan izolat sayısını göstermektedir.

K. pneumoniae'de en düşük duyarlılık oranı AMC, en yüksek duyarlılık oranları GEN ve amikasinine (AK) karşı belirlendi. Çalışma süresince antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarında anlamlı bir değişim gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. 2016- 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları.

Antibiyotik		2023 (n=113)	2022 (n=116)	2021 (n=71)	2020 (n=70)	2019 (n=66)	2018 (n=80)	2017 (n=75)	2016 (n=21)	p
Amoksisilin/ klavulanat	Mik50 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	16	8	≥8	≥32	≥32	0.557
	Mik90 (mg/L)	≥32	≥64	≥32	≥32	≥32	≥8	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	38.9	29.3	38.0	42.0 (69)	41.2	31.6 (38)	24.0 (25)	40.5	
Piperasilin/ tazobaktam	Mik50 (mg/L)	32	≥128	16	16	16	64	≥128	16	0.795
	Mik90 (mg/L)	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	
	Duyarlılık%	41.6	33.6	46.5	48.6	54.5	36.7 (79)	29.3 (75)	46.5	
Seftazidim	Mik50 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	8	≥32	≥32	≥64	≥32	0.619
	Mik90 (mg/L)	≥32	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	33.6	30.2	39.4	38.6	25.8	27.5 (80)	24.0 (75)	38.6	
Seftriakson	Mik50 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	0.287
	Mik90 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	35.1	33.8 (74)	33.8	39.1	22.7	22.8 (79)	24.2 (66)	40.0	
Sefepim	Mik50 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	8	≥32	≥32	≥32	≥32	0.262
	Mik90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	8	≥32	≥32	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	42.1	32.8	41.7 (36)	42.0 (69)	24.2	26.2 (80)	23.5 (68)	39.5	
Gentamisin	Mik50 (mg/L)		≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	≤1	0.451
	Mik90 (mg/L)		≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%		61.7 (85)	69.0	84.1	57.6	55.0 (66)	51.8 (56)	66.7	
Amikasin	Mik50 (mg/L)	≤1	≤2	≤2	≤2	≤2	8	≤2	≤2	0.707
	Mik90 (mg/L)	32	≥64	≥64	16	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	75.9 (112)	69.8	70.4	85.7	60.6	55.0 (80)	64.4 (73)	81.8	
Siprofloksasin	Mik50 (mg/L)		≥4	1	1	≤0.5	≥4	1	2	0.164
	Mik90 (mg/L)		≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	
	Duyarlılık%		31.0	43.7	44.3	43.9	35.0 (80)	44.6 (74)	50	

İmipenem	MİK50 (mg/L)	≤0.5	≤0.25					1	≤0.25	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16					≥16	4	
	Duyarlılık%	66.1 (112)	72.2 (36)						52.4 (21)	72.7
Meropenem	MİK50 (mg/L)	≤0.25					≤0.25	≤0.25		
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	57.9 (57)	57.8	67.6	81.4	75.8	57.0 (79)	55.4 (74)	86.4	0.388
Ertapenem	MİK50 (mg/L)	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	≤0.12	
	MİK90 (mg/L)	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	
	Duyarlılık%	59.8 (112)	47.4	66.8	72.5 (69)	64.5 (62)	50 (39)	54.5 (66)	71.4	0.673

NOT: Duyarlılık oranlarında parantez içinde belirtilen sayılar ilgili antibiyotik için duyarlılık testi çalışılan izolat sayısını göstermektedir.

P. aeruginosa kökenlerinde, en düşük duyarlılık oranları TZP, en yüksek duyarlılık oranları amikasinine karşı görüldü (Tablo 3). Duyarlılık oranlarında 2016- 2023 yılları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 3. 2016- 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları.

Antibiyotik		2023 (n=41)	2022 (n=37)	2021 (n=35)	2020 (n=43)	2019 (n=26)	2018 (n=34)	2017 (n=33)	2016 (n=21)	p
Piperasilin/tazobaktam	MİK50 (mg/L)	≥128	≥128	8	16	16	16	32	≥128	0.549
	MİK90 (mg/L)	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	
	Duyarlılık%	24.4	37.8	65.7	71.4	50	64.7	51.6 (31)	38.1	
Seftazidim	MİK50 (mg/L)	≥32	16	2	2	2	2	2	≥64	0.877
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥64	≥64	32	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	39.0	44.4	71.4	79.1	65.4	73.5	54.5	38.1	
Sefepim	MİK50 (mg/L)	≥16	8	2	2	4	2	8	≥16	0.727
	MİK90 (mg/L)	≥32	≥32	≥32	16	≥32	≥32	≥32	≥32	
	Duyarlılık%	36.6	48.6	78.6 (14)	79.1	64	73.5	62.5	42.9	
Amikasin	MİK50 (mg/L)	8	16	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	16	0.616
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≤2	4	16	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	70.7	62.2	82.9	95.5	100	97.0	67.7 (31)	38.1	

Siprofloksasin	MİK50 (mg/L)	≤0.5	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	
	MİK90 (mg/L)	≥4	≥4	≥4	≥4	1	≥4	≥4	≥4	
	Duyarlılık%	53.7	62.2	71.4	79.1	84.6	82.4	68.8	76.2	0.091
Levofloksasin	MİK50 (mg/L)		1	1	0.5	1	1	1	–	
	MİK90 (mg/L)		≥8	≥8	4	4	≥8	≥8	–	
	Duyarlılık%	–	64.7	69.2 (13)	79.3 (29)	76	82.4	69.2 (26)	–	0.359
İmipenem	MİK50 (mg/L)	≥16	≥16	2	2	2	2	2	8	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	31.7	48.6	67.6	79.1	80	79.4	65.6 (32)	31.6 (19)	0.686
Meropenem	MİK50 (mg/L)	≥16	4	0.5	≤0.25	0.5	0.5	1	8	
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	48.8	51.4	74.3	85.4 (41)	88.5	78.8	71.0 (31)	41.2 (17)	0.814

NOT: Duyarlılık oranlarında parantez içinde belirtilen sayılar ilgili antibiyotik için duyarlılık testi çalışılan izolat sayısını göstermektedir.

A. baumannii'de en düşük duyarlılık oranları karbapenem ve florokinolonlara, en yüksek duyarlılık oranları aminoglikozidlere karşı belirlendi. Bu bakteri için 2016- 2023 yılları arasında AK ve GEN'e karşı duyarlılık oranlarında anlamlı düzeyde fark saptandı ($p \leq 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. 2016- 2023 yılları arasında yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde üreyen *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları.

Antibiyotik		2023 (n=55)	2022 (n=42)	2021 (n=30)	2020 (n=33)	2019 (n=34)	2018 (n=36)	2017 (n=66)	2016 (n=30)	p
Gentamisin	MİK50 (mg/L)		≥16	≥16	≥16	≥16	4	8	2	0.044
	MİK90 (mg/L)		≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%		26.7	23.3	27.3	17.6	50	44.2 (43)	50 (16)	
Amikasin	MİK50 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥16	≥16	4	0.037
	MİK90 (mg/L)	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64	
	Duyarlılık%	30.9	19.0	23.3	12.1	38.2	41.7	37.9	66.7	
Siprofloksasin	MİK50 (mg/L)	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	0.125
	MİK90 (mg/L)	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	≥4	
	Duyarlılık%	5.5	0.0	0.0	3.0	0.0 (30)	2,8	9.1	9.7	
Levofloksasin	MİK50 (mg/L)	–	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	–	0.272
	MİK90 (mg/L)	–	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	≥8	–	
	Duyarlılık%	–	0 (31)	0.0 (16)	3.4 (29)	14.8 (27)	3.2 (31)	7.0 (57)	–	
İmipenem	MİK50 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	0.190
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	7.3	2.4 (41)	0.0	7.1 (28)	13.8 (29)	3.3 (30)	7.8 (64)	13.8 (29)	
Meropenem	MİK50 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	0.195
	MİK90 (mg/L)	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	≥16	
	Duyarlılık%	7.3	2.4	0.0 (28)	6.1	11.8	2.8	12.1	9.7	

NOT: Duyarlılık oranlarında parantez içinde belirtilen sayılar ilgili antibiyotik için duyarlılık testi çalışılan izolat sayısını göstermektedir.

TARTIŞMA

Klinik laboratuvarlarda antimikrobiyal direnç verilerinin sistematik olarak toplanması, analizi ve sunumu ile, sağlık politikası belirleyicileri, enfeksiyon kontrol komiteleri, antimikrobiyal yönetim komiteleri ve epidemiyologlara uygun eylem planlarını geliştirmeyi sağlamaktadır. Bu sebeple, UAMDSS kapsamında bildirmiş olduğumuz verilerden yararlanan çalışmamızda, sekiz yıllık süre içinde yoğun bakım servisinde yatan hastaların kan kültürlerinde en sık üreyen dört Gram negatif çomakın antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları ve geçen süre içinde duyarlılık oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda, *E. coli* izolatlarında karbapenem dışı beta-laktam antibiyotiklerde en yüksek duyarlılık oranı TZP'ye karşı saptanmış; ancak, genelde bu grup antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları değişken seyretmiştir. *E. coli* izolatlarında COVID- 19 salgını döneminde TZP ve CAZ duyarlılık oranları belirgin olarak artmıştır. Bu duruma ilave olarak, 2020 – 2022 yılları arasında seftriakson MİK50 değerlerinin önemli oranda düştüğü görülmüştür. Bu duruma 2022 yılında az sayıda izolatta seftriakson duyarlılık testi yapılmış olmasının etkisinin olabileceği düşünülmüştür. *E. coli* TZP, GEN ve CIP duyarlılık oranlarında anlamlı düzeyde artış gözlenmesi dikkat çekici olmuştur. *E. coli*'de sadece AK ve karbapenem grubu antibiyotiklere karşı yüksek oranlarda duyarlılık saptanması, tedavi seçeneğinin kısıtlı olduğunu göstermektedir. Aygar ve ark.'nın⁽³⁾ 2018-2022 yıllarını kapsayan çalışmada yoğun bakım servisi hastalarının kan kültürü örneklerinden izole edilen *E. coli* izolatlarında bazı yıllarda direncin artış eğiliminde olduğu, sonraki yıllarda ise önce azalışa geçip sonra tekrar yükselişe geçtiği bildirilmiştir. Benzer durum çalışmamızda da gözlenmiştir.

Çalışmamızda yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında, karbapenemlere karşı %50-75 aralığında duyarlılık oranı saptanmış diğer beta-laktamlara duyarlılık oranı genelde %50'nin altında olmuştur. *K. pneumoniae*'de beta-laktam grubu antibiyotiklere ve diğerlerine karşı düşük duyarlılık oranları bulunması, yoğun bakım servisimizde etken olan *K. pneumoniae* izolatlarının ampirik tedavisinde kombinasyon tedavilerinin tercih edilmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Bu bakteride aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlılık, yıllara göre değişken olmuştur. Bununla birlikte COVID- 19 salgını döneminde, diğer yıllara göre, bazı antibiyotiklerde duyarlılık oranları belirgin bir biçimde yükselmiştir. 2016- 2023 döneminde CIP duyarlılık oranları anlamlı düzeyde olmasa da düzenli bir biçimde düşmüştür. Ancak, *K. pneumoniae*'de yıllar içinde antibiyotiklere karşı duyarlılıkta anlamlı fark saptanamamıştır.

Akman ve ark.'nın⁽²⁾ 2015- 2020 yıllarını kapsayan, bir yaş altındaki çocukların kan kültürü örneklerinden en sık izole ettikleri Gram negatif çomakın *K. pneumoniae* olduğunu bildirmişlerdir. *K. pneumoniae* izolatlarında sefepim (FEP), CAZ ve sefotaksime (CTX) karşı %57.7 ve karbapenemlere karşı %18.3 oranında direnç bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, *E.coli*'ye karşı FEP ve CTX direnci %36.5 iken, karbapenem direnci %7.6 bulunmuştur. Kalyoncu ve ark.⁽⁸⁾ 2017-2021 yıllarını kapsayan çalışmalarında yoğun bakım kliniğinde yatan hastaların idrar örneklerinde üreyen *E. coli*'lerde karbapenemlere %1'in altında, *K. pneumoniae*'de ise %30-44 aralığında direnç saptamışlardır. Aynı çalışmada, tüm kliniklerin verilerini kapsayan değerlendirmede, antibiyotik direnç oranlarının *E. coli*'de inişli çıkışlı olmakla birlikte genelde artış yönünde olduğu, *K. pneumoniae* izolatlarında da ağırlıklı olarak artış eğiliminde olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda, *K. pneumoniae* izolatları karbapenem grubu ilaçlara direnç, Kalyoncu ve ark.'nın⁽⁸⁾ bildirdiği oranlara göre daha yüksek olmakla birlikte, veriler arasında benzerlik görülmektedir.

Çalışmamız kapsamında, 2016 yılında diğer yıllara göre daha az sayıda *P. aeruginosa* izole edilmiş, 2016 yılında antibiyotiklere duyarlılık oranlarının daha düşük olduğu göze çarpmıştır. Bu durum, izolat sayısının azlığının elde edilen duyarlılık oranlarına yanıltıcı şekilde yansiyebileceğini akla getirmektedir⁽¹¹⁾. *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotiklere duyarlılığının COVID- 19 salgının etkili olduğu yıllarda, COVID öncesi ve sonrasına göre arttığı görülmüştür. Bu duruma, COVID- 19 pandemisi sırasında yoğun bakım servisine yatışı yapılan hastaların öncesinde sağlıklı olmaları ve herhangi bir hastaneye yatış öykülerinin olmamasının neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, hastanemizdeki rutin yoğun bakım servisi dışındaki klinik servislerin de COVID-19 hastaları için yoğun bakım ünitesi olarak hizmete açılmasının, daha duyarlı *P. aeruginosa* izolatlarının saptanmasında etkisi olabileceği de göz ardı edilmemelidir. *P. aeruginosa*'da, antibiyotik direnci yıllara göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiş olmakla birlikte, COVID-19 salgınının sonuna doğru ve 2022 ve 2023 yıllarında önemli ölçüde artmıştır. Aykan ve ark.⁽⁴⁾ 2003-2013 yıllarını kapsayan bir metaanaliz çalışmada, ülkemizden bildirilen 48 makaleyi incelemiş ve *P. aeruginosa*'da antibiyotik direncinin artış eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışma sonrası dönemi kapsayan verilerimiz, *P. aeruginosa*'da, yıllara göre değişkenlik gösterse de, antibiyotik duyarlılık oranlarının düşme eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın kapsadığı sekiz yıllık sürede kandan etken olarak izole edilen Gram negatif çomaklar içinde, *A. baumannii* en dirençli bakteri grubu olmuştur. Bu bakteride karbapenem ve florokinolonlara karşı duyarlılık oranı %10'un altında kalmıştır. En yüksek duyarlılık, (2016 hariç) %40-50 aralığında AK'e karşı saptanmıştır. *A. baumannii* izolatlarında direnç oranlarının artmasıyla birlikte tedavi giderek zorlaşmaktadır. Kalyoncu ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptıkları çalışmada 2017- 2021 yıllarında yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa*'larda en yüksek duyarlılık kolistin ve aminoglikozidlere; en düşük duyarlılık TZP, levofloksasin ve meropeneme karşı belirlenmişti. Aynı çalışmada *A. baumannii* izolatlarında

kolistine direnç %6.7, aminoglikozidler hariç diğer antibiyotiklere direnç %90'nın altında bulunmuştur. Kalyoncu ve ark.'nın⁽⁸⁾ çalışmasında bildirilen *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* duyarlılık oranları, genelde verilerimiz ile paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* bakterilerinde direnç oranlarında yıllar içinde artma eğilimi olması endişe vericidir. Merkezimizde de, bu önemli patojenlerde değişkenlik göstermekle birlikte, antibiyotik direncinin 2016-2023 arasında artış eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Tedavi seçeneklerimizin sınırlı kalmaması için antimikrobiyal kullanımın yönetiminde insanlar, hayvanlar ve çevre bir bütün olarak ele alınmalı; çok yönlü akılcı antibiyotik kullanımı için geliştirilen politikaların etkin bir şekilde uygulanması sağlanmalıdır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma T. C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından, HNEAH- KAEK 2024/68/4346 nolu karar ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ministry of Health Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital ethics committee, with decision number HNEAH-KAEK 2024/68/4346.

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

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

KAYNAKLAR

1. Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalın H, Altay AF. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates over the past 10 years in Turkey: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;18:64-70. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.032>
2. Akman N, Sağıroğlu P, Atalay A. Süt çocukluğu dönemi kan dolaşımı enfeksiyon etkenlerinin ve antimikrobiyal duyarlılıklarının araştırılması. *Abant Med J*. 2021;10(3):369-79. <https://doi.org/10.47493/abantmedj.2021.936378>
3. Aygar İS, Yapalak ZL, Akyüz AK, Atılan K, Teki K. yoğun bakım ünitelerinden beş yıllık bir analiz: Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* antibiyotik direnci ne durumda? *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2023;53(4):265-71. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2023.40412>
4. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Meta-analiz: Türkiye'de *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının son 11 yıldaki antibiyotik direnç değişimi. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49(3):352-65. <https://doi.org/10.5578/mb.9734>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data; Approved guideline. 4th ed. CLSI Document 39-4. ISBN: 1-5638-899-1. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA (2014).
6. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, Jones RN. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(7):e00355-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-19>
7. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 14.0. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf, (Erişim tarihi 07.01.2024)
8. Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, Biçer RT, Aydın G, Önder N, Özmen M. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2023;37(1):18-27. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1283517>
9. Lanckohr C, Bracht H. Antimicrobial stewardship. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(5):551-6. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000967>
10. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial Resistance (AMR). *Br J Biomed Sci*. 2023;80:11387. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
11. Tran C, Hargy J, Hess B, Pettengill MA. Estimated impact of low isolate numbers on the reliability of cumulative antibiogram data. *Microbiol Spectr*. 2023;11(1):e0393922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03939-22>

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU OLAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nuri ÇAKIR¹, Işıl ÇAKIR²

N. Çakır: 0000-0002-9935-7397, I. Çakır: 0000-0001-5728-4671

¹Bünyan Devlet Hastanesi, KAYSERİ

²Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, KAYSERİ

ÖZ

Üriner sistem enfeksiyonları diyabetik hastalarda sıklıkla görülmekte ve anormal böbrek fonksiyonlarına neden olabilmektedir. İnflamasyon ve immün yanıt bu hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Diyabette enfeksiyonu ve inflamasyonu tetikleyen birçok mekanizma aydınlatılmıştır. Ancak yeni bir inflamasyon belirteci olan sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ile idrar kültürü pozitif olan diyabetik hastalar arasındaki ilişki henüz değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda SII ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ile kültür pozitif üriner enfeksiyonlar (ÜE) arasındaki tahmini ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya ÜE olan 48 diyabetik hasta ve ÜE olmayan 42 diyabetik hasta dahil edildi. Tam kan sayımı parametreleri ve hsCRP düzeyleri kaydedildi ve SII hesaplandı. Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ve SII, ÜE olan DM'de ÜE olmayan DM'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (her ikisi için $p < 0.01$). İlaveten SII, hasta grubunda hsCRP ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdi ($p = 0.001$). Ardından, "receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi analizi yapıldı ve SII'nin %63 duyarlılık ve %78 özgüllük ile 746.25'lik bir kesim seviyesi kullanarak T2DM grubunda ÜE varlığını tahmin ettiği gösterildi. Bu çalışmada, ÜE'li T2DM hastalarında ÜE varlığının tahmin edilmesi için SII'nin kullanımı değerlendirilmiş ve değerli bir enfeksiyon ve inflamasyon biyobelirteci olan hsCRP ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre T2DM hastalarında yüksek SII kabulünün ÜE saptamada faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Üriner Sistem Enfeksiyonları, Diabetes Mellitus, İnflamasyon, Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein, Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi

ABSTRACT

Evaluation of Systemic Immune-Inflammation Index in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Urinary Tract Infections

Urinary system infections are frequently seen and may cause abnormal renal functions in diabetic patients. Inflammation and the immune response may have the role in the pathophysiology of this disease. Many mechanisms that trigger infections and inflammation in diabetes have been elucidated. But the relation between a novel inflammation marker, systemic immune-inflammation index (SII), and diabetic patients with positive urinary culture hasn't been evaluated yet. Our study aimed to investigate the estimated relation with SII and type 2 diabetes mellitus (T2DM) with culture positive urinary infections (UTI). Forty-eight diabetic patients with UTI and forty-two diabetic patients without UTI were included. Complete blood count analysis was done and hsCRP levels were recorded. SII was calculated. High sensitive C-reactive protein (hsCRP) and SII were statistically significantly higher in DM with UTI group than DM without UTI ($p < 0.01$, for both). Additionally, SII statistically significantly and positively correlated with hsCRP in patients group ($p = 0.001$). Then, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed and presented that SII predicted UTI in T2DM group using a cut-off level of 746.25 with 63% sensitivity and 78% specificity. In this study, we evaluated the use of SII to predict the presence of UTI in T2DM patients with UTI and compared it with hsCRP, a valuable biomarker of infection and inflammation. Our results suggest that high SII acceptance may be useful in detecting UTI in T2DM patients.

Keywords: Urinary Tract Infections, Diabetes Mellitus, Inflammation, High Sensitive C-Reactive Protein, Systemic Immune-Inflammation Index

İletişim adresi: Işıl Çakır, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, KAYSERİ
e-posta: isilscakir@gmail.com

Received/Geliş: 19.12.2024 Accepted/Kabul: 24.12.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

Atıf/Cite as: Çakır N, Çakır I. Üriner sistem enfeksiyonu olan Tip 2 Diabetes mellitus hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeksinin değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2024;38(3):132-137.

GİRİŞ

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) insülin direnci, insülin sekresyonunun yetersizliği ve kan glukoz düzeylerinin yüksekliğinin de dahil olduğu bir grup hastalığı tanımlar⁽⁴⁾. T2DM hastalarında otonomik nöropati ve zayıf metabolik kontrol mesanenin tam olarak boşaltılamamasına ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olarak üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) riskinde artışa sebep olmaktadır. Bu hastaların idrarlarında patojenik bakterilerin üremesini kolaylaştıran yüksek glukoz konsantrasyonları mevcuttur⁽¹⁾. Diyabet aynı zamanda uzun süreli hastanede kalış ve ÜSE'ye bağlı mortalitenin artmasıyla da ilişkilidir⁽¹⁰⁾. Çalışmalar diyabetik kadın ve erkek hastalarda ÜSE tanısının diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir⁽¹⁴⁾. Ayrıca enfeksiyon prevalansının artması hastalığın süresiyle de ilişkili bulunmuştur⁽²⁾.

Diyabetik hastalarda ÜSE riski diğer popülasyonlara göre daha yüksektir ancak enfeksiyon etkenleri farklılık göstermemektedir⁽¹³⁾. Ayrıca klinik veriler diyabetli hastalarda ÜSE tedavisinin daha zor olduğunu ortaya koymaktadır. ÜSE'nin tedavi stratejileri diyabetik olmayan hastalarla aynıdır. Ancak; ÜSE, diyabetes mellitus (DM) olan hastalarda diyabetik ketoasidoz, sepsis, perinefrik apse, piyelonefrit ve papiller nekroza yol açabildiğinden bu hastaların yakından takip edilmesi önem arz etmektedir⁽⁸⁾.

Çoğu ÜSE'ye bağırsak mikrobiyotasında bulunan mikroorganizmalar neden olur. *Escherichia coli*, idrar yolu enfeksiyonları etkenleri arasında ilk sırada yer almakta olup, *E. coli*'yi *Pseudomonas* türleri, *Grup B streptokoklar*, *Candida* türleri ve diğer enterik bakteriler takip etmektedir⁽⁸⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sistemik immün-inflamasyon indeksinin (SII) çeşitli hastalıklarda ve kanserlerde tanısız ve prognostik değerleri rapor edilmiştir. Ancak ÜSE'li T2DM hastalarında SII'nin rolü açık değildir. Yüksek SII düzeylerinin T2DM hastalarında artan ÜSE olasılığı ile ilişkili olabileceği hipotezi ile bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya poliklinik tanı kodu ÜSE olan diyabet hastaları dahil edildi. Ayrıca, ÜSE olmayan T2DM hastaları kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik test sonuçları Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) tam otomatik kan sayımı cihazından, tam idrar analizi sonuçları ise Dirui FUS-200 (Dirui Industrial Co., Çin) otomatik idrar analizöründen elde edildi. SII değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$SII = \text{Platelet (PLT)} \times \text{nötrofil} / \text{lenfosit} (10^9/L).$$

Lökosit varlığı, idrar analiz cihazının mikroskopik görüntülerine ek olarak şüpheli görüntülerin mikroskopla doğrudan incelenmesiyle doğrulandı. Hastaların eş zamanlı tam idrar tetkiki ve tam kan sayımı parametreleri geriye dönük olarak laboratuvar veri otomasyon sisteminden elde edilerek kayıt altına alındı.

İstatistiksel analizler

Veriler istatistiksel olarak SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Parametrik değerler için Student's- t testi ve parametrik olmayan değerler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerler medyan (%25-%75 yüzdeler dilim) veya ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Araştırılan parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Eğri altındaki alanlar, hsCRP ve SII için receiver operating characteristics eğrisi (ROC) analizi ile hesaplandı. P değerleri $\leq 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubuna, idrar kültürü pozitif olan ve tam idrar tetkikinde (TİT) lökositüri görülen 48 T2DM hastası (36 kadın, 12 erkek) dahil edildi. Kontrol grubu ise idrar kültürü negatif olan ve TİT değerlendirilmesinde lökositüri bulunmayan T2DM'li 42 hastadan (23 kadın, 19 erkek) oluştu. T2DM'li 90 hastadan oluşan her iki çalışma grubunun demografik, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1. Üriner sistem enfeksiyonu olan ve olmayan tip 2 diyabetes mellitus hastalarının demografik verileri ve laboratuvar bulguları.

	Üriner Sistem Enfeksiyonu		P
	Var	Yok	
Yaş (yıl)	53 ± 15	48 ± 10	0.068
Cinsiyet (kadın/erkek)	36/12	23/19	-
Lökosit sayısı (10 ³ /µL)	8.46 ± 3.19	7.16 ± 1.53	^b 0.031
Nötrofil sayısı (10 ³ /µL)	5.43 ± 2.86	4.14 ± 1.20	^b 0.024
Lenfosit sayısı (10 ³ /µL)	2.32 ± 0.87	2.47 ± 0.71	0.47
Platelet (10 ³ /µL)	312.12 ± 55.7	278.12 ± 61.9	0.02
hsCRP (mg/L)	^a 9.57 (3.45-17.4)	^a 3.76 (3.43-5.26)	^b 0.004
SII	^a 1.1 (0.40-3.2)	^a 0.35 (0.10-0.60)	^b 0.001

hsCRP: Yüksek duyarlı C-reaktif protein; SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi.

Student's t-testi kullanıldı ve veriler ortalama ± SD olarak verildi.

^aMann-Whitney U testi kullanıldı, veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75) olarak verildi.

^bp<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.

Hasta grubundaki 48 hastanın yaş ortalamasının 53±15, kontrol grubundaki 42 hastanın yaş ortalamasının 48±10 olduğu görüldü. Her iki grubun yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.068). Hasta grubunun lökosit (WBC) değeri, nötrofil ve lenfosit sayıları, platelet (PLT) değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek ortalamalara sahip olduğu, ortalamalar arasındaki farkların lenfositler hariç istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi (sırasıyla p=0.031, p=0.024, p=0.47, p=0.02). Hastaların ortalama lenfosit değeri kontrol grubunun ortalama değerinden sayısal olarak düşük iken aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.47). Her iki gruptaki katılımcıların SII değerleri hesaplanarak ve hsCRP değerleri kaydedilerek medyan değerleri hesaplandı. Hasta grubunun medyan SII ve hsCRP değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05). Bu değerlendirmeler sonucunda enfeksiyon ve inflamasyon belirteçleri olan hsCRP ve SII açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (sırasıyla p=0.004, p=0.001).

ÜSE'li T2DM hasta grubunda hsCRP düzeylerinin bir diğer inflamasyon belirteci olan SII ile korele olup olmadığını değerlendirmek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Hastaların SII ile hsCRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlemlendi (p=0.01) (Tablo 2).

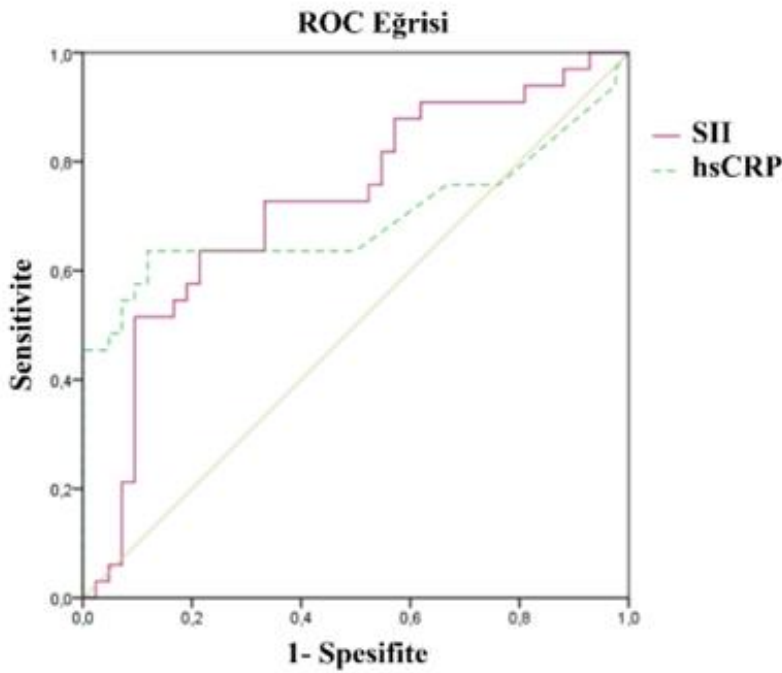
Tablo 2. Üriner sistem enfeksiyonu olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) değerleri arasındaki korelasyonun Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmesi.

	SII	hsCRP
Korelasyon katsayısı		1.000
p		<0.01

ÜSE'li T2DM hastalarında SII'nin tanısal değerini belirlemek için ROC eğrisi çizildi. SII için optimum kesim değeri 746.25 bulundu (AUC ("Area under the curve"): 0.95, sensitivite %63, spesifite %78) (Tablo 3) (Şekil 1).

Tablo 3. Üriner sistem enfeksiyonu olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) düzeylerinin ROC analizi.

Değişkenler	Alan	Std. Hata	Sig.	% 95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
SII	0.95	0.03	0.00	0.89	1.00
hsCRP	0.89	0.04	0.00	0.81	0.97



Şekil 1. Üriner sistem enfeksiyonu olan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ROC eğrileri.

TARTIŞMA

Diyabet insidansı dünya çapında belirgin bir şekilde artmaktadır⁽¹¹⁾ ve diyabetin idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Çalışmamız, ÜSE olan T2DM hastalarında hsCRP ve SII düzeylerinin ÜSE olmayan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca >746,25 SII düzeyi, ÜSE'li T2DM hastalarını %63 sensitivite ve %78 spesifite ile öngörmüştür. Bu sonuçlar, bir immün-inflamatuvar biyobelirteci olarak yüksek değerlerdeki SII'nin, diyabetin kronik inflamasyonuna ve ÜSE'nin ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Önceki çalışmalarda sistemik inflamatuvar belirteç olan hs-CRP'nin T2DM hastalarında diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Ancak, literatürde yalnızca Guo ve ark.⁽⁵⁾ tarafından bildirilen bir çalışma diyabetik böbrek hastalığı olan T2DM hastaları ve SII arasındaki ilişkiyi değerlendirmektedir. Sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), periferik platelet, lenfosit ve nötrofil sayımlarına dayalı olarak hesaplanmaktadır. Hem sistemik inflamasyonu hem de lokal immün yanıtı

yansıtan yararlı bir indeks olarak onaylanmıştır. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle kanserlerde SII'nin prognostik bir faktör olduğu bildirilmektedir^(7,3,6). CRP, akut sistemik inflamasyonun bir polipeptit molekülüdür, dolayısıyla inflamasyonun değerli bir belirteci olarak kabul edilmektedir⁽⁹⁾. Ancak SII'nin ÜSE'li T2DM'de değerlendirilmesi literatürde henüz bildirilmemiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, ÜSE'li T2DM hastalarında hem hsCRP'yi hem de SII'yi değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızın sınırlamaları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması nedeni ile verilerimiz yaygın bir genelleme yapmak için yeterli değildir. İkincisi, çalışmadaki hastaların henüz tedavi almamış ÜSE tanısı olan hastalar olmaları nedeniyle hastaların tedavi öncesi ve sonrası SII seviyelerini değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada ÜSE'li T2DM hastalarında SII ve hsCRP düzeylerinin ÜSE ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamız yüksek SII düzeylerinin ÜSE'li T2DM hastaları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Basit, yaygın olarak bulunabilen ve diğer inflamasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığında ucuz bir test olan SII seviyelerinin belirlenmesinin, ÜSE açısından daha yüksek risk altındaki T2DM hastalarını tanımlayabileceği düşünülmüştür. Bu hastalarda SII'nin prediktif değerini değerlendirebilmek için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (11.12.2019-2019/839). Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak tasarlandı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics approval: Ethical approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Erciyes University (11.12.2019-2019/839). Our study was designed to be compatible with the Declaration of Helsinki.

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

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

KAYNAKLAR

1. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2018;41(3):513-21.
2. Carrillo-Larco RM, Anza-Ramírez C, Saal-Zapata G, et al. Type 2 diabetes mellitus and antibiotic-resistant infections: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2022;76(1):75-84.
3. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6261-72.
4. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):373-81.
5. Guo W, Song Y, Sun Y, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011- 2018. *Front Endocrinol*. 2022;13:1071465.
6. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
7. Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune- Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):3284.
8. Mnif MF, Kamoun M, Kacem FH, et al. Complicated urinary tract infections associated with diabetes mellitus: Pathogenesis, diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(3):442-5.
9. Moutachakir M, Lamrani Hanchi A, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. *Ann Biol Clin*. 2017;75(2):225-29.
10. Orna N, Mazen E, Bibiana C, Walid S. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:129-36.

11. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. Idf diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.
12. Tang M, Cao H, Wei XH, et al. Association between high-sensitivity c-reactive protein and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol.* 2022;13:885516.
13. Vinken JEM, Mol HE, Verheij TJM, et al. Antimicrobial resistance in women with urinary tract infection in primary care: no relation with type 2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes.* 2018;12(1):80-6.
14. Wilke T, Boettger B, Berg B, et al. Diabetes Complications. Epidemiology of urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus patients: An analysis based on a large sample of 456,586 German T2DM patients. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1015-23.

BİLİMSEL HAKEMLERE TEŞEKKÜR

ANKEM Dergisinin 38.cildindeki (2024) makaleleri bilimsel hakem olarak inceleyen, zaman ve emek harcayarak ANKEM Dergisinin kalitesinin artmasına yardımcı olan adları aşağıda belirtilen değerli meslektaşlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

ANKEM Dergisi Editörleri
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Sebahat AKSARAY
Selda HANÇERLİ TÖRÜN
Tutku SOYER
Esra KAZAK

Rıza ADALETİ
Nida AKAR
D. Bahar AKGÜN KARAPINAR
Fikret AKYÜREK
Sevil ALKAN
Cem ARTAN
Mustafa Altay ATALAY
Selahattin ATMACA
Gülçin BAYRAMOĞLU
Aslıhan CANDEVİR
Yeşim ÇAĞLAR
Bekir ÇELEBİ
Yeliz ÇETİNKOL
Güle ÇINAR

Demet DEMİRKOL
Murat DİZBAY
Koray ERGÜNAY
Gülşen HAZIROLAN
Neşe İNAL
Emine Manolya KARA
Oğuz KARABAY
Esra KOÇOĞLU
Tuğba KULA ATİK
Arzu MİRZA
İpek MUMCUOĞLU
Duygu ÖCAL
Şükrü ÖKSÜZ
Sinem ÖKTEM OKULLU

Nefise ÖZTOPRAK
Ceylan POLAT
Ayşe SAĞMAK TARTAR
Suat SARI
Zümrüt ŞAHBUDAK BAL
Pakize Eylem ŞEKER ARI
M. Cem ŞİRİN
Yeliz TANRIVERDİ ÇAYCI
Nazmiye Ülkü TÜZEMEN
Ayşegül ULU KILIÇ
Güliz UYAR GÜLEÇ
Zuhal YEŞİLBAĞ
Emel YILMAZ

ANKEM Dergisi Cilt 38 (2024)**KONU İNDEKSİ**

İndeks yazarların verdiği anahtar sözcüklere göre hazırlanmış ve makalenin ilk sayfa numarası ile gösterilmiştir.
Sayı 1:1-29, Sayı 2:30-89, Sayı 3:90-137

ALT normalizasyonu	1	Kan kültürü	53
Anadolu	30	Kandidemi	53
Antibakteriyel aktivite	37	Karbapenem	71
Antibiyofilm	112	Klebsiella pneumoniae	96
Antibiyotik direnci	18,90	Kronik Hepatit B	1
Antibiyotik duyarlılık testi	122		
Antifungal duyarlılık	53	MAMA-PZR	12
Antimikrobiyal direnç	71	Microtus	30
Apodemus	30	Mikrofiber örtüler	37
Brucella	104	Nörosifiliz	24
Bruselloz	104		
		Ortohantavirüs	30
Campylobacter	84	Osteoartiküler tutulum	104
Campylobacter türleri	12		
Candida	53	Öğrenci	62
Crocidura	30		
CSA-44	112	Palyatif servis	18
		Poli (3-hidroksibutirat-ko-3-hidroksiheksanoat	37
Çoklu ilaç direnci	96	Pseudomonas aeruginosa	71
Diabetes mellitus	132	Sakroileit	104
Direnç oranı	90	Sepsis	84
		Serratia marcescens	90
Eğitim	62	Siprofloksasin	12
Enfeksiyon	18	Sistemik immün-inflamasyon indeksi	132
Enflamasyon	132	Streptococcus pyogenes	79
Enterococcus faecalis	112		
Eritromisin	12	Tedaviye naif	1
		Tenofovir alafenamid	1
Farkındalık	62	Treponema pallidum	24
		Türkiye	30
Görme bozukluğu	24		
Gram negatif çomak	122	Üriner sistem enfeksiyonları	132
Hipoestezi	79	Virolojik yanıt	1
İdrar yolu enfeksiyonu	96	Yaygın ilaç direnci	96
İmmünsüpresyon	84	Yoğun bakım servisi	122
İn vitro direnç	12	Yumuşak doku enfeksiyonu	79
İnsan papilloma virüsü	62	Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein	132
		Yüzme	79
Jelatin	37		

ANKEM Dergisi Cilt 38 (2024)

YAZARLAR İNDEKSİ

Sayı 1:1-29, Sayı 2:30-89, Sayı 3:90-137

ADALETİ	Rıza	122	KALELİ	İlknur	96
AFŞAR	Yusuf	84	KANSAK	Nilgün	122
AKSARAY	Sebahat	122	KAYA	Derya	24
AKTEPE	Oktay Halit	84	KİRİŞÇİ	Özlem	53
AKYÖN YILMAZ	Yakut	12	KURTOĞLU	Muhammet	84
ARICI	Neslihan	122	KUTLU	Ece	37
AVCIOĞLU	Fatma	84	KUTLU	Emine	37
AYDIN	Elif	62			
AYDIN	Murat	104	METE	Ergun	96
AYDIN	Nurten Nur	104	OLGUNER	Cansu	37
AYDOĞAN CİHAN	Zeynep	90			
			ÖKSÜZOĞLU	Muhammet	79
BALIK	Recep	122	ÖKTEM	İbrahim Mehmet Ali	30
BAYAT	Sevda	90	ÖNER	Sedef Zeliha	96
BEDER	Duygu	71	ÖZDEMİR	Metin	18
BEHÇET	Mustafa	84	ÖZDEMİR	Tecem	90
			ÖZDOĞAN	Fadime Meryem	90
ÇAĞLAR	Yeşim	79	ÖZEKİNCİ	Tuncer	90
ÇAKIR	Işıl	132	ÖZTÜRK	İsmail	112
ÇAKIR	Nuri	132			
ÇALIŞKAN	Ahmet	96	POLAT	Ceylan	30
			PULLUKÇU	Hüsnü	24
DEMİR	Melek	96			
DEMİRSOY	Şeyma	12	SEMET	Cihan	1
DEMİRTAŞ	Bilal	90	SÖZEN	Mustafa	30
DOĞAN	Metin	71	SUDESH	Kumar	37
EKİZ	Gizem	12	ŞAHİN	İrem	90
EMEN	Fatih Mehmet	37	ŞENOL	Hande	96
ERGİN	Çağrı	96	ŞENTÜRK	Ersin	84
ERKAN	Naciye	37			
ESENKAYA TAŞBENT	Fatma	71	TEKİN	Esmâ	90
			TEKİNTAŞ	Yamaç	112
GÜR	Hazal	12	TEMEL	Aybala	112
			TOL	Cansu	24
HAZİROLAN	Gülşen	12	TOSUN	Mehmet İlker	53
HOŞGÖR LİMONCU	Mine	112	TÜĞDÜR CEYLAN	Meltem	24
			ÜNAL	Çisil Doğa	90
IRMAK	Sercan	30	YAMAZHAN	Tansu	24
İŞIKGÖZ TAŞBAKAN	Meltem	24	YENİYAPI	Aslıhan	62
			YURTSEVER	Süreyya Gül	112