

Cilt 34

Sayı 3

Antibiyotik ve Kemoterapi
(ANKEM) Derneği

2020

Bulletin of Antimicrobial
Chemotherapy

ANKEM

DERGİSİ

İçindekiler

Contents

Sayfa (page)

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Sahibi / Owner

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

Editör / Editor

Prof. Dr. Derya AYDIN

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Doç. Dr.
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Uzm. Dr.
D. Bahar AKGÜN KARAPINAR

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Prof. Dr. Derya AYDIN
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

- **Kan kültürlerinde tespit edilen *Candida* izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılıkları** 77
Distribution and antifungal sensitivity of Candida isolates detected in blood cultures
Araş Gör Dr Duygu BEDER, Dr Öğr Üyesi Fatma ESENKAYA TAŞBENT,
Doç Dr Metin DOĞAN
- **Kronik Hepatit C olgularında doğrudan etkili antiviral tedavi öncesi ve sonrası non-invaziv skorların değerlendirilmesi** 86
Evaluation of non-invasive scores before and after direct-acting antiviral treatment in patients with chronic Hepatitis C
Dr Öğr Üyesi Aziz Ahmad HAMİDİ, Dr Öğr Üyesi Cüneyt KURU
- **Cerrahi alan infeksiyonlarının değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin analizi** 91
Evaluation of surgical site infections and analysis of risk factors
Uzm Dr Özgür DAĞLI, İnf Kont Hem Fatma TOSUN, İnf Kont Hem Arife KILIÇ
- ***Acinetobacter baumannii*'nin bazı antibiyotiklere karşı direnç oranları: 2018 ve 2006 yılları sonuçlarının karşılaştırılması** 99
Resistance rates of Acinetobacter baumannii against some antibiotics: Comparison of 2018 and 2006 results
Araş Gör Dr Nurullah UZUNER, Prof Dr Selahattin ATMACA,
Araş Gör Dr Muhammet ÇELİK, Araş Gör Dr Handan KANGÜL

Hazırlık ve Baskı:



LOGOS YAYINCILIK TİC. A. Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36
D.63/64 34349 Gayrettepe-Istanbul
Tel: (0212) 288 05 41-(0212) 288 50 22
Faks: (0212) 211 61 85
e-mail: logos@logos.com.tr
http://www.logos.com.tr

Yılda 1. sayı Nisan, 2. sayı Ağustos,
3. sayı Aralık olmak üzere üç sayı (dört
ayda bir) yayınlanır.

ISSN 1301 - 3114
e-ISSN 2667 - 7652

Yayın türü: Yerel süreli

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

ANKEM Dergisi Serbest Erişimli
(Open Access) bir dergidir.
www.ankemderneği.org.tr

- **Rektal tarama örnekleri ile klinik örneklerde üreyen vankomisine dirençli enterokokların irdelenmesi: Yedi yıllık sürveyans, retrospektif kesitsel bir çalışma** 105
An investigation of vancomycin resistant Enterococcus grown in rectal screening samples and clinical samples: Seven-years surveillance, a retrospective cross-sectional study
Dr Öğr Üyesi Özlem KİRİŞÇİ, Doç Dr Ahmet ÇALIŞKAN

-
- **34. Cilt (2020) Bilimsel Hakemlere Teşekkür** III
 - **34. Cilt (2020) Konu İndeksi** IV
 - **34. Cilt (2020) Yazarlar İndeksi** V

-
- **ANKEM Dergisi Yazım Kuralları** 2020;34(1)'e
Editorial Rules of Bulletin of ANKEM bakınız

Kan Kültürlerinde Tespit Edilen *Candida* İzolatlarının Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Duygu Beder ©
Fatma Esenkaya Taşbent ©
Metin Doğan ©

Distribution and Antifungal Sensitivity of Candida Isolates Detected in Blood Cultures

Öz

Candidemi mortalite ile sonuçlanabilen ciddi bir klinik tablodur. Bu tablo özellikle yoğun bakım hastalarında sık görülmektedir. Bu retrospektif çalışmada, kan kültürlerinden izole edilmiş Candida suşlarının tanımlanması ve antifungal duyarlılık paternlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla izole edilen Candida türleri identifiye edilmiş; amfoterisin B, kaspofungin, flusitozin, flukonazol, mikafungin ve vorikonazole duyarlılıkları araştırılmıştır. Ocak 2014-Aralık 2018 tarihlerinde kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarına Gram boyama ve germ tüp testi uygulanmış, Candida türlerinin tanımlanması ve antifungal duyarlılığının tespitinde VITEK 2 otomatize sistem kullanılmıştır. Candida spp. en sık yoğun bakım ünitelerinde (n=157, % 64,9) saptanmış, bunu dahili servisler (n=64, % 26,5) ve cerrahi servisler (n=21, % 8,6) izlemiştir. En sık izole edilen türler Candida albicans (100/242, % 41,3) ve Candida parapsilosis'tir (92/242, % 38). Özellikle yoğun bakım hastalarında, Candida türlerinin hızla tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının tespit edilmesi, tedavi planlaması için önemlidir. Bölgesel direnç durumunu yansıtan verilerin belli aralarla toplanmasının tedavi yaklaşımları açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: antifungal duyarlılık, *Candida*, kan kültürü, kandidemi

ABSTRACT

Candidemia is a serious clinical condition that can result in mortality. This condition is particularly common in intensive care patients. This retrospective study aimed to identify Candida strains isolated from blood cultures and to determine antifungal susceptibility patterns. For this purpose, isolated Candida species were identified and, their susceptibility to amphotericin B, caspofungin, flucytosine, fluconazole, micafungin and voriconazole were investigated. VITEK 2 automated system was used to identify and detect antifungal susceptibility of Candida species that were subjected to Gram staining and germ tube tests on Candida species detected from blood cultures sent to our laboratory between January 2014 and December 2018. Candida spp. isolation rate was found most frequently (n=157; 64.9 %) in intensive care units; followed by internal clinics (n=64; 26.5 %) and surgical clinics (n=21; 8.6 %). The most frequently isolated species among these Candida isolates are Candida albicans (100/242; 41.3 %) and Candida parapsilosis (92/242; 38 %). Especially in intensive care patients, rapid identification of Candida species and determination of their antifungal susceptibilities are important for planning treatment. It is thought that collecting data reflecting regional resistance status at certain intervals will be guiding in terms of treatment approaches.

Keywords: antifungal susceptibility, blood culture, *Candida*, candidemia

Received/Geliş: 03.06.2020
Accepted/Kabul: 07.09.2020
Published Online/Online Yayın: 31.12.2020

Atf/Cite as: Beder D, Esenkaya Taşbent F, Doğan M. Kan kültürlerinde tespit edilen *Candida* izolatlarının dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2020;34(3):77-85.

Fatma Esenkaya Taşbent
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Konya - Türkiye
✉ fesentas@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-4190-5095

D. Beder 0000-0001-5647-8458
M. Doğan 0000-0003-3471-4768
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Konya - Türkiye



GİRİŞ

Candida türleri deri, mukoza, gastrointestinal sistem ve vajende normal flora elemanı olmakla birlikte aynı zamanda önemli fırsatçı enfeksiyon etkenlerindedir. Geçmişte genellikle immünsupresif tedavi alan hastalarda görülen *Candida*'lar, günümüzde farklı hasta gruplarında giderek artan oranlarda bildirilmektedir^(16,20,22). *Candida*, özellikle yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda önemli bir enfeksiyon etkenidir. Kan kültürlerinde tespit edilen en sık kandidemi etkeni *Candida albicans* olmasına rağmen, albicans-dışı *Candida*'ların sıklığı da her geçen gün artmaktadır^(1,33,36).

Candida enfeksiyonuna yol açan en sık risk faktörleri hastanın antibiyotik kullanma hikayesi, kan transfüzyonu yapılması, total parenteral beslenme ve üretral kateter varlığı olarak belirtilmektedir⁽⁴²⁾. İnvaziv *Candida* enfeksiyonu görülme olasılığını artıran diğer faktörler ise solunum yollarına uygulanan tedavi ve hastanın kolonizasyon durumudur⁽¹⁾. Hastalara uygulanan invaziv girişimlere bağlı olarak fırsatçı mantar enfeksiyonları artmaktadır. Bununla birlikte son yıllarda tedavide kullanılan antifungalaların direnç durumunda da önemli değişiklikler meydana gelmiştir⁽⁶⁾.

Flukonazol, triazol grubuna ait, etkili, maliyeti düşük bir antifungal ajan olup, maya kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde sık kullanılmaktadır. *Candida krusei* flukonazole intrinsik dirençlidir ve flukonazolün *Candida glabrata*'ya karşı etkisi ise oldukça sınırlıdır⁽⁴⁰⁾. Vorikonazol flukonazolden türetilen triazol grubu bir antifungal olup, sentetik yapıdadır ve geniş spektrum göstermektedir. Flukonazolün etkisinin sınırlı olduğu *C.krusei* ve *C.glabrata* türleri başta olmak üzere diğer *Candida* türlerine de etkilidir⁽³⁷⁾.

Flusitozinin klinik kullanımı toksisitesi yüksek bir antifungal olması nedeniyle oldukça sınırlıdır⁽³⁴⁾. Ekinokandinler kaspofungin, anidulafungin ve mikafunginden oluşan bir antifungal grubu olup, 1,3-β-D-glukan sentez inhibisyonu ile etki etmektedirler⁽³⁹⁾. Bu glikol polimerleri memeli hücrelerinde görülmediğinden tedavi uygulanan hastalarda önemli bir

hücre toksisiteye neden olmazlar⁽²⁴⁾. Ekinokandinler, son geliştirilen antifungal ilaçlardan olup, flukonazol dirençli suşlar ve *Aspergillus* türüne karşı bir miktar aktivite de dahil olmak üzere *Candida* türlerine karşı geniş spektrumda etki göstermektedirler⁽²⁵⁾.

Hekimlerin hastane enfeksiyonlarını engelleme-leri ve etkin bir tedavi uygulamaları için; sık görülen bu mikroorganizmaların direnç paternlerini ve zaman içindeki değişimlerini bilmeleri gerekir^(12,36). Hastanelerde izole edilen *Candida* suşlarında antifungal direnç oranlarının belirlenmesi, ampirik tedavi planlamasına katkı sağlayacaktır^(12,44). Bu çalışmanın temel amacı enfeksiyon etkeni olan *Candida* türlerinin hastanemizdeki dağılımını tespit etmek ve hastane enfeksiyonlarının engellenmesine katkıda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2014-2018 tarihleri arasındaki beş yıllık süreçte üçüncü basamak bir üniversite hastanesi tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürlerinde tespit edilen 242 *Candida* izolatı araştırılmıştır. Retrospektif gerçekleştirilen bu çalışma, mikrobiyoloji laboratuvarının hastane kayıtları temel alınarak yapılmıştır. Aynı suş 18 hastadan iki kez, 7 hastadan üç kez, 3 hastadan ise 4 kez izole edilmiştir ancak bu hastaların ilk izolatı sonrası tekrarlayan suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Kan örnekleri otomatize kan kültür sistemi vasatlarına (BACTEC PLUS Aerobic/F, BACTEC 9120, ABD) ekilip inkübe edilmiştir. Pediatrik popülasyon için BACTEC Peds Plus ve erişkin hasta grubu için BACTEC Plus aerobik besiyeri şişeleri kullanılmıştır. Bu besiyeri şişeleri 5-7 gün süreyle cihazda izlenmiş ve süre içerisinde pozitif sinyal veren kan kültürü örneklerinden Gram boyama yapılarak değerlendirilmiştir. Gram boyamada maya morfolojisinde görünen örnekler, Sabouraud dekstroz agar (SDA) ve % 5 koyun kanlı agara ekim yapılarak 37°C'de iki gün inkübe edilmiştir. Besiyerlerine yapılan ekimler ertesi gün değerlendirilmiş ve üreme olan örneklerden yeniden Gram boyama

yapılmıştır. Gram boyama ile maya oldukları belirlenen mikroorganizmalara geleneksel mikolojik fenotipik yöntemlerden biri olan germ tüp testi yapılmıştır. SDA ve kanlı agar besiyerinde üreyen maya izolatları, VITEK 2 Compact System (bioMérieux, Fransa) kullanılarak identifiye edilmiş ve antifungal duyarlılıkları araştırılmıştır. Bu amaçla identifikasyon kartları (YST) ve antifungal duyarlılık kartları (AST-YS08) kullanılmıştır. Böylece *Candida* izolatlarının amfoterisin B, kaspofungin, flusitozin, flukonazol, mikafungin ve vorikonazole karşı duyarlılıkları belirlenmiştir.

Bu duyarlılık yorumlamaları *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* olarak tanımlanan beş tür için yapılmıştır. Sonuçlar Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kılavuzlarında antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirilmiştir. *Candida* izolatlarının amfoterisin B ve flusitozine karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde CLSI M27-S3'te belirtilen sınır değerler kullanılırken; mikafungin, kaspofungin, flukonazol ve vorikonazole karşı duyarlılığın belirlenmesinde CLSI M27-S4'te belirtilen türe özgü sınır değerler kullanılmıştır^(7,32). Kullanılan antifungaller için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri; amfoterisin-B için $\leq 0,25$ µg/mL, kaspofungin için $\leq 0,25$ µg/mL, flukonazol için ≤ 1 µg/mL, flusitozin için ≤ 1 µg/mL, mikafungin için $\leq 0,06$ µg/ mL ve vorikonazol için $\leq 0,12$ µg/mL'dir.

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (22.11.2019/2170).

BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında izole edilen 242 *Candida* suşu dahil edilmiştir. Suşların izole edildiği olguların 109'u (% 45) kadın, 133'ü (% 56) erkektir. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında, 63'ü (% 26) çocuk, 179'u (% 74) ise erişkin hastalardan oluşmaktadır. İzole edilen farklı *Candida* türlerinin servislere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Sekiz olguda iki farklı *Candida* türü (5 olguda *C. albicans* ve *C. parapsilosis*, bir olguda *Candida lusitanae* ve *C. parapsilosis*, bir olguda *C. albicans* ve *Candida dubliniensis*, bir olguda *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*), bir olguda üç farklı *Candida* türü (*C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*) tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan *Candida* türlerinin % 64,9'u yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiş olup, yoğun bakım ünitelerinde *C. parapsilosis*'in *C. albicans*'tan daha sık izole edilmesi dikkati çekicidir (Tablo 1).

Çalışmada *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* izolatlarını içeren 221 suş için antifungal duyarlılık araştırılmış ve sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çalışmada izole edilen tüm *Candida* türlerinin % 78'i 18 yaş ve üzeri erişkin hastalara ait iken, % 22'sini 18 yaş altı hastalar oluşturmaktadır. İzole edilen türlerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan

Tablo 1. İzole edilen *Candida* türlerinin klinik bölümlere göre dağılımı [n (%)].

	Yoğun Bakım Üniteleri	Dahili Servisler	Cerrahi Servisler
<i>C. albicans</i>	58 (24)	30 (12,4)	12 (5)
<i>C. parapsilosis</i>	72 (29,8)	16 (6,6)	4 (1,6)
<i>C. tropicalis</i>	10 (4,1)	6 (2,5)	-
<i>C. glabrata</i>	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (1,6)
<i>C. krusei</i>	3 (1,2)	2 (0,8)	-
* Diğer	12 (4,9)	8 (3,3)	1 (0,4)
Toplam	157 (64,9)	64 (26,4)	21 (8,6)

**C. kefyr*, *C. spherica*, *C. dubliniensis*, *C. lusitanae*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. haemulonii*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*

Tablo 2. İzole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları [n (%)].

Antifungal	<i>C.albicans</i>			<i>C.parapsilosis</i>			<i>C.tropicalis</i>			<i>C.glabrata</i>			<i>C.krusei</i>		
	S	DBD	R	S	DBD	R	S	DBD	R	S	DBD	R	S	DBD	R
Amfoterisin B	92 (92)	3 (3)	5 (5)	89 (96,7)	2 (2,1)	1 (1,1)	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	4 (80)	1 (20)	-
Kaspofungin	96 (96)	1 (1)	3 (3)	92 (100)	-	-	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	4 (80)	1 (20)	-
Flusitozin	99 (99)	-	1 (1)	92 (100)	-	-	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	1 (20)	4 (80)	-
Flukonazol**	87 (87)	4 (4)	9 (9)	86 (93,5)	1 (1,1)	5 (5,4)	15 (93,8)	1 (6,2)	-	-	8 (100)	-	-	-	5 (100)
Mikafungin	97 (97)	-	3 (3)	91 (99)	1 (1,1)	-	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	5 (100)	-	-
Vorikonazol	93 (93)	-	7 (7)	89 (96,7)	2 (2,1)	1 (1,1)	16 (100)	-	-	8 (100)	-	-	5 (100)	-	-

*S: Duyarlı, R: Dirençli, DBD: Doza Bağlı Duyarlı, **C.krusei flukonazole doğal dirençli

Tablo 3. İzole edilen *Candida* türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı [n (%)].

	<i>C.albicans</i>	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C.tropicalis</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.krusei</i>	*Diğer	Toplam
0-18 yaş	17 (32)	18 (34)	4 (7,6)	1 (1,9)	3 (5,7)	10 (18,8)	53 (22)
18 yaş ve üzeri	83 (44)	74 (39,1)	12 (6,4)	7 (3,7)	2 (1)	11 (5,8)	189 (78)

**C.kefyr*, *C.spherica*, *C.dubliniensis*, *C.lusitanae*, *C.famata*, *C.guilliermondii*, *C.haemulonii*, *C.inconspicua*, *C.lipolytica*, *C.pelliculosa*

kandidemilerde, mortalite oranları % 20-30 arasında değişmektedir. Fırsatçı mikozlar, aynı zamanda hastanede yatış süresinin uzamasına ve maliyetin artmasına neden olmaktadır^(8,43). İnsanlarda görülen *Candida* enfeksiyonlarının % 95'inden fazlasında etken olarak beş tür tespit edilmiştir. Bunlar *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* ve *C.krusei*'dir^(13,38).

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde intravasküler kateter, endotrakeal entübasyon ve yoğun antibiyotik uygulamalarının kandidemiye neden olabileceği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir^(12,45). Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapılan bir çalışmada kandidemi olgularının % 34'ünü yoğun bakım servislerinde yatan hastaların oluşturduğu bildirilmiştir⁽²²⁾. Erdem ve ark.'ları yaptıkları çalışmada invaziv *Candida* enfeksiyonu görülen hastaların % 87,3'nün yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalar olduğunu tespit etmişlerdir⁽¹²⁾. Yine bir başka çalışmada kandidemi olgularının % 78'inin yoğun bakım servislerinde yatan hastalarda görüldüğü vurgulanmıştır⁽⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise kandidemi olgularının % 64,9'u yoğun bakım servislerinde yatan hastalardır. *Candida* enfeksiyonunun yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda görülme sıklığının daha fazla oluşunun, yatış süresinin uzama-

sına paralel olarak artan invaziv işlemler nedeniyle doğal savunma sisteminin kırılmasına ve enfeksiyon oluşumuna zemin hazırlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Görülen bu yüksek oranlar yoğun bakım servislerinde yatan hasta grubunun kandidemi oluşma riski açısından yakın takip edilmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda intravasküler kateter, hiperalimentation sıvıları ve prostetik materyaller ile bulaştığı bilinen *C.parapsilosis*'in yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda en sık tespit edilen *Candida* türü olduğu ve albicans-dışı *Candidalar* arasında ise en sık saptanan tür olduğu görülmektedir. *C.parapsilosis* el florasında yer almaktadır ve biyofilm oluşturarak tıbbi aletlere kolayca tutunabilmektedir. Bu nedenle albicans-dışı *Candida* türleri arasında en fazla nozokomiyal enfeksiyona yol açan tür olduğu bildirilmektedir⁽²⁸⁾. Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde *C.parapsilosis*'in, *C.albicans*'dan daha sık tespit edilmesi ile ilgili olarak; hastaların hastane içindeki transferleri, hastalar ve sağlık personelinin yol açtığı çapraz bulaşlar sonucu suşların hastane içerisinde kolayca yayıldığı ve buna bağlı olarak uzun süre varlığını sürdürdüğü tespit edilmiştir.

Candida türlerinin görülme sıklıkları ile ilgili ola-

rak, farklı coğrafik bölgelere ve ülkelere göre farklı oranlar bildirilmektedir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda, *C.albicans*'ın kan kültürlerinde en sık tespit edilen *Candida* türü olduğu ifade edilmekte, bazı çalışmalarda ise ilk sırayı *C.parapsilosis* almaktadır^(26,41). *Candida*'larla ilgili dünya geneli verileri analiz eden bir çalışmada en sık tespit edilen *Candida* türü Orta ve Kuzey Avrupa ve ABD'de *C.albicans*; Güney Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da albicans-dışı *Candidalar* olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Ülkemizden bildirilmiş kandidemi olgularında ise genellikle *C.albicans* birinci sırada, *C.parapsilosis* ise ikinci sırada bulunmuştur^(8,13).

Kan kültürlerinden yapılan bir çalışmada izole edilen 97 *Candida* suşunun % 68'i *C.albicans*, kalan % 32'lik kısmının ise başta *C.parapsilosis* (% 14.5) olmak üzere albicans-dışı *Candida* olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. Grandesso ve ark.⁽¹⁵⁾ yaptıkları bir çalışmada kan kültürlerinden izole ettikleri *Candida* türlerinin % 48'nin *C.albicans*, % 23'nün *C.parapsilosis* olduğunu rapor etmişlerdir. Güney Kore'de yapılan bir başka çalışmada⁽¹⁹⁾ *C.albicans* % 38, *C.parapsilosis* % 26, *C.tropicalis* % 20 olarak bulunmuştur. Öztürk ve ark.⁽³⁰⁾ kan kültürlerinde *C.albicans*'ı % 53, *C.parapsilosis*'i % 30, *C.tropicalis*'i % 5,5 sıklıkta izole etmişlerdir. Şahiner ve ark.⁽³⁶⁾ yaptıkları çalışmada ise *Candida*'nın etken olduğu hastane enfeksiyonlarında, *C.parapsilosis* % 38,5, *C.tropicalis* % 30,8 ve *C.albicans* % 26,9 sıklıkta izole edilmiştir. Söz konusu çalışmada irdelenen suşların hastane enfeksiyonu etkeni olması ve bu suşlar arasında *C.albicans*'ın üçüncü sırada olup en sık izole edilen iki türün albicans-dışı *Candida* olması dikkat çekicidir. Günümüzde özellikle immünsüprese hastalardan izole edilen suşlarda, albicans-dışı *Candida* türlerinde artış görüldüğü birçok merkezden bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. Albicans-dışı *Candida* türlerinin dağılımında birtakım farklılıklar göze çarpmaktadır. Bazı araştırmacılar *C.albicans*'dan sonra ikinci sırada *C.glabrata*'nın olduğunu vurgularken, bazıları ise *C.parapsilosis*'in en sık tespit edilen albicans dışı *Candida* türü olduğunu ifade etmektedirler^(12,21). Erdem ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada albicans dışı en

sık saptanan *Candida* türü *C.glabrata* iken, *C.parapsilosis* *Candida* türleri arasında dördüncü sıklıkta bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda tüm örnekler baz alındığında birbirine oransal olarak yakın olmakla birlikte en sık *C.albicans*, ikinci sırada *C.parapsilosis* tespit edilmiştir. Yoğun bakım hastalarında ise en sık etken *C.parapsilosis* iken, *C.albicans* ikinci sıklıktaki etken olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda tespit edilen *Candida* türleri arasında *C.pelliculosa*, *C.guilliermondii*, *C.haemulonii*, *C.inconspicua* gibi nadir görülen türler de bulunmaktadır. Nadir etkenlerden olan *Candida auris* otomatik sistemlerde birçok tür ile karıştırılabilmektedir. Genom analizleri *C.auris*'in; *C.haemulonii*, *C. duobus-haemulonii* ve *C.pseudohaemulonii* ile genetik olarak yakınlığını tespit etmiştir⁽²⁷⁾. Bu sebeple *C.auris*, genellikle biyokimyasal testlerin kullanıldığı rutin tanı laboratuvarlarında, sıklıkla *C.haemulonii* olarak yanlış raporlanabilmektedir. Bunun yanı sıra API AUX 20C, VITEK-2 YST, BD Phoenix, and MicroScan gibi biyokimyasal özellikleri temel alan ticari testlerde; *C.famata*, *C.sake*, *Rhodotorula glutinis*, *R.mucilaginosa*, *Saccharomyces*, *C.catenulata*, *C.lusitaniae*, *C.guilliermondii* ve *C.parapsilosis* gibi hatalı tanımlama sonucu verdiği bildirilmiştir. Matris aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF), *C.auris*'i diğer *Candida* türlerinden ayırt etmede güvenilirdir. Ancak, MALDI-TOF cihazlarının referans veri tabanlarının tümü bu ayrımı gerçekleştirememektedir. Ayrıca MALDI-TOF cihazı maliyeti nedeniyle birçok mikrobiyoloji laboratuvarında bulunmamaktadır⁽⁴⁾. Yine, 28s rDNA'nın D1-D2 bölgesinin veya rDNA'nın internal transkribe bölgesinin dizilimine dayanan polimeraz zincir reaksiyonu bazlı moleküler yöntemler doğru ve güvenilir sonuç verse de bu yöntemler maliyet etkin değildir ve rutin tanıda kullanılmamaktadır⁽¹⁸⁾. Nadir görülen bu türlerin sekans analizi veya önerilen MALDI TOF MS yöntemi ile tanımlanması, duyarlılıklarının belirlenmesi ve dirençli türlerin saptanması klinik olarak önem taşımaktadır. Ancak çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan bu tanımlamalar yapılamamıştır ve

bu durum çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Antifungal duyarlılık testlerinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi, CLSI ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından belirlenmiş ve referans yöntem olarak kabul edilmiştir^(8,31). Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulamada, sonuçların raporlanması 48 saati bulabilmekte ve bu süre iş akışı yönünden birtakım problemlere yol açabilmektedir. Antifungal duyarlılık testlerinde tekrarlanabilirliğinin iyi olması ve bazı çalışmalarda CLSI'nin referans yöntem olarak belirttiği sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle % 90'dan fazla uyum göstermesi nedeniyle laboratuvarımızda rutin çalışmalarda VITEK 2 Compact® otomatize sistem kullanılmaktadır⁽⁵⁾. Çalışmanın retrospektif bir çalışma olmasından dolayı, antibiyotik duyarlılıkları sıvı mikrodilüsyon ile doğrulanamamıştır.

Çalışmamızda sekiz olguda, iki farklı *Candida* türü, (5 olguda *C.albicans-C.parapsilosis*, 1 olguda *C.lusitaniae-C.parapsilosis*, 1 olguda *C.albicans-C.dubliniensis*, 1 olguda *C.parapsilosis-C.tropicalis*), bir olguda üç farklı *Candida* türü (*C.albicans-C.parapsilosis-C.tropicalis*) tespit edilmiştir. Bourgeois ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hastaların % 4,6'sında iki farklı tür *Candida* izole edilmiş olup, görülen polifungal infeksiyonlarda geniş spektrumlu antifungal tedavi gerekliliğinin önemi vurgulanmaktadır^(5,13).

Günümüzde kandidemi insidansında artış görülmele birlikte *Candida* türlerinin sık kullanılan antifungal ajanlara karşı duyarlılıklarında da birtakım değişiklikler meydana gelmiş ve direnç oranlarında belirgin artış tespit edilmiştir⁽²¹⁾. Bu nedenle tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarında antifungal duyarlılık profilinin belirlenmesi tedavi seçimi ve enfeksiyon kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır⁽¹³⁾. Son yıllarda *Candida* türlerinin sık rastlanan mikroorganizmalar olması, özellikle yoğun bakım servislerinde profilaktik antifungal kullanımına neden olmakta, bu durum antifungallere dirençli ya da orta derecede duyarlı suşların oluşmasına yol açmaktadır⁽⁸⁾. Fungal patojenlerin dirençli suşlarının görülme sıklığındaki bu artış, in vitro antifungal duyarlılık testlerine olan

ihtiyacın artmasına neden olmuştur⁽¹²⁾.

Literatür verilerine bakıldığında antifungal direnç oranları ile ilgili olarak farklı merkezlerden farklı oranlar bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda amfoterisin B direnci ya tespit edilmemiş ya da birkaç suş için bildirilmiştir^(2,9,29,30). Bu çalışmada otomatize sistemle beş *C.albicans* ve bir *C.parapsilosis* suşunda amfoterisin B direnci tespit edilmiştir. Ancak bu suşların direncinin sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanması gerekmektedir. Çalışmamızla benzer olarak amfoterisin B direncini, Erdem ve ark.⁽¹²⁾ 114 *Candida* suşunun 5'inde (% 4,4) bildirirken, Savcı ve ark.⁽³⁴⁾ 28 *C.albicans* suşunun bir tanesinde (% 3,5) raporlamışlardır. Antifungal duyarlılığın sıvı mikrodilüsyonla bakıldığı yurt dışından bir çalışmada, 23 *Candida* suşundan 9'unda (% 39,1) amfoterisin B direnci bulunmuştur. Amfoterisin B direnci olan bu dokuz suşun 7'si *C.albicans*, 2'si *C.parapsilosis* izolatı olarak bildirilmiştir⁽²³⁾.

Çalışmamızda direnç oranı yüksek bulunan antifungallerden biri de flukonazol direncidir. Flukonazol direnci bu çalışmada *C.albicans* için % 9, *C.parapsilosis* için % 5,4 olarak bulunurken; *C.glabrata*'nın tüm suşları doza bağlı duyarlı bulunmuştur. Yenidoğanlarda yapılan 54 olguyu içeren bir çalışmada⁽²⁾ flukonazole direnç oranı % 5,5 olarak tespit edilirken, Özbek ve ark.'nın⁽²⁹⁾ 55 *Candida* olgusunda yaptığı çalışmada % 1,8, Çiçek ve ark.'nın⁽⁹⁾ kan kültüründen izole ettikleri 1238 *Candida* olgusunda % 2,2, Erdem ve ark.'nın⁽¹²⁾ 114 *Candida* olgusunda % 7 oranında flukonazol direnci bildirilmiştir.

Ekinokandin grubu ilaçlara direnç ilk kez 2005 yılında tanımlanmış olup, referans yöntemlerle ekinokandinlerde direnç gelişimi nadirdir. Kolorimetrik mikrodilüsyon ile çalışılan bir çalışmada 102 *Candida* suşunun hiçbirinde ekinokandin direnci tespit edilmemiştir⁽¹⁰⁾. Sütçü ve ark.⁽³⁵⁾ 54 *Candida* suşunda E test ile antifungal duyarlılık çalışmışlar ve bir *C.parapsilosis* suşunda kaspofungin direnci, bir *C.lusitaniae* suşunda anidulafungin direnci bildirmişlerdir. Bir diğer çalışmada CLSI ve EUCAST sıvı mikrodilüsyon yöntemleri karşılaştırılmış ve *C.albicans*'ta CLSI sıvı mikrodilüsyon ile bir, EUCAST ile iki izolatta

anidulafungin direnci tespit edilmiştir. Aynı çalışmada *C.parapsilosis* izolatlarının ikisinde EUCAST mikrodilüsyon ile anidulafungin direnci bulunmuştur⁽¹¹⁾. Postmortem otopsi örneklerinden yapılan bir başka çalışmada VITEK 2 otomatize sistem ile *Candida* suşlarının hepsinde mikafungin direnci tespit edilmiştir⁽⁴⁶⁾. Diğer yandan antifungal duyarlılığın sıvı mikrodilüsyonla çalışıldığı yurt dışı bir çalışmada, 23 *Candida* suşu arasında 4 (% 17,4) *C.albicans* izolatında kaspofungin direnci rapor edilmiştir⁽²³⁾. Çalışmamızda ise *C.albicans* izolatlarının üçünde kaspofungin, üçünde mikafungin direnci bulunmuş olup, referans yöntemle doğrulanmamıştır. Araştırılan diğer antifungallerden vorikonazol direnci % 3,5, flusitozin direnci % 0,4 olarak bulunmuş olup genel olarak literatür verilerine yakındır. Direnç profilleri, alınan örnek türü ve kliniklere göre değişmektedir. Kandidemilerde ve yoğun bakımdan gelen örneklerde direnç oranlarının arttığı görülmektedir.

Bir diğer önemli husus ise direnç durumunun *C.albicans* ve albicans-dışı *Candida*'lardaki değişimidir. Çalışmamızda antifungallere direnç daha ziyade *C.albicans* suşlarında görülmüş, albicans-dışı *Candida*'larda direnç beklenenden düşük bulunmuştur. *C.parapsilosis* için ise, yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerin çoğu bu türe ait olmasına rağmen yalnız yedi *C.parapsilosis* suşunda antifungallerden en az birine direnç tespit edilirken, altı suşta da doza bağlı duyarlılık görülmüştür. Dirençli suşlar ağırlıklı olarak yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerde tespit edilmiştir.

Sonuç olarak gerek yoğun bakım ünitelerinde, gerekse diğer dahili yada cerrahi klinik birimlerde ortaya çıkan *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde klinisyeni yönlendirecek bu tip çalışmaların her merkezde ve belli periyotlar ile yapılması büyük önem taşımaktadır. *Candida* enfeksiyonlarında tür identifikasyonu ve antifungal duyarlılık testleri, tanı ve etkene uygun erken tedavinin başlatılmasında yararlı olacaktır. Her merkezin kendi tür dağılımını ve direnç durumunu tespit etmesi ve yıllar içindeki değişimini izlemesi enfeksiyon kontrolüne katkı sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (22.11.2019/2170).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was carried out with the approval of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Medicine and Non-Medical Device Research Ethics Committee (22.11.2019/2170).

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

KAYNAKLAR

1. Ağca H, Cilo BD, Özmerdiven GE, Sağlam S, Ener B. *Candida* türlerini tanımlayan bir gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin geliştirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2015;49(1):56-65. <https://doi.org/10.5578/mb.8889>
2. Altuncu E, Bilgen H, Çerikçioğlu N, et al. Neonatal kandida enfeksiyonları ve etkenlerinin antifungal duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul. 2010;44(4):593-603.
3. Atalay MA, Sav H, Demir G, Koç AN. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve amfoterisin B ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. Selçuk Tıp Derg. 2012;28(3):149-51.
4. Ayhancı T, Altındış M. Hızla yayılan çoklu ilaca dirençli maya mantarı: *Candida auris*. Turk Hij Den Biyol Derg. 2020;77(1):123-36. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.26879>
5. Bourgeois N, Dehandschoewercker L, Bertout S, Bousquet PJ, Rispail P, Lachaud L. Antifungal susceptibility of 205 *Candida* spp. isolated primarily during invasive candidiasis and comparison of the Vitek 2 system with the CLSI broth microdilution and Etest methods. J Clin Microbiol. 2010;48(1):154-61. <https://doi.org/10.1128/JCM.01096-09>
6. Bozkurt-Güzel Ç, Tüysüz M, İnan N, Savage PB. Katyonik steroid antibiyotiklerden olan Csa-8, Csa-13, Csa-44, Csa-131 ve Csa-138'in, kan kültürlerinden izole edilen *Candida albicans* suşlarına karşı antifungal etkilerinin araştırılması. ANKEM Derg. 2014;28(1): 8-13. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.008>
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; fourth informational

- supplement. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012 (Document M27-S4).
8. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. ANKEM Derg. 2013;27(1):25-30. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.025>
 9. Çiçek B, Yılmaz H, Mutlu Yılmaz E, Esen Ş, Birinci A. *Candida* epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2015;49(3):423-31. <https://doi.org/10.5578/mb.9647>
 10. Çiçek-Kolak Ç, Erman-Daloğlu A, Özhak B, Ögünç D, Günseren F. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde izlenen yetişkin hastalarda kandidemi epidemiyolojisi, *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları ve mortalite üzerine etkileri. Klimik Derg. 2019;32(3):250-8. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.71>
 11. Dalyan Cilo B, Topaç T, Agca H, Sağlam S, Efe K, Ener B. *Candida* izolatlarının antifungal duyarlılığının belirlenmesinde Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST) sıvı mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2018; 52(1):35-48. <https://doi.org/10.5578/mb.63991>
 12. Erdem F, Tuncer Erdem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2012;46(4):637-48.
 13. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2015;29(3):105-13.
 14. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of *albicans* and the various non-*albicans* *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. International Journal of Infectious Diseases. 2010;14(11):e954-e66. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.04.006>
 15. Grandesso S, Sapino B, Mazzuccato S, et al. Study on in vitro susceptibility of *Candida* spp. isolated from blood culture. Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive. SJR. 2012;20(1):25-30.
 16. Gültekin B, Eyigör M, Tiryaki Y, Kırdar S, Aydın N. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarında antifungal duyarlılığın ve bazı virülans faktörlerinin araştırılması ve RAPD-PCR ile genotiplendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2011;45(2):306-17.
 17. Hazirolan G, Saribas Z, Arıkan Akdaglı S. Comparison of microdilution and disk diffusion methods for the detection of fluconazole and voriconazole susceptibility against clinical *Candida glabrata* isolates and determination of changing susceptibility with new CLSI breakpoints. Mikrobiyol Bul. 2016;50(3): 628-37. <https://doi.org/10.5578/mb.26544>
 18. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al. *Candida auris*: a review of the literature. Clin Microbiol Rev. 2018;31(1):e00029-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-17>
 19. Jung SI, Shin JH, Song JH, et al and Korean Study Group for Candidemia. Multicenter surveillance of species distribution and antifungal susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates in South Korea. Med Mycol. 2010;48(4):669-74. <https://doi.org/10.3109/13693780903410386>
 20. Karabıçak N, Altun HU, Karatuna O, ve ark. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında maya türlerinin tanımlanmasında sık kullanılan ticari sistemlerin değerlendirilmesi: çok merkezli bir çalışma. Mikrobiyol Bul. 2015;49(2):210-20. <https://doi.org/10.5578/mb.9370>
 21. Keçeli Özcan S, Mutlu B, DüNDAR D, Willke A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* spp. suşlarının antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının belirlenmesinde buyyon mikrodilüsyon ile E test yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):263-71.
 22. Koçak BY, Kuloğlu F, Çelik AD, Akata F. Bir üçüncü basamak hastanesinde erişkin kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2011;45(3):489-503.
 23. Kooshki P, Rezaei-Matehkolaei A, Mahmoudabadi AZ. The patterns of colonization and antifungal susceptibility of *Candida*, isolated from preterm neonates in Khorramabad, South West of Iran. J de Mycol Med. 2018;28(2):340-4. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.02.010>
 24. Maede Y, Ibara S, Nagasaki H, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against fungal infections in premature infants. Pediatr Int. 2013;55(6):727-30. <https://doi.org/10.1111/ped.12157>
 25. Manzoni P, Wu C, Tweddle L, Roilides E. Micafungin in premature and non-premature infants: a systematic review of 9 clinical trials. The Pediatr Infect Dis J. 2014;33(11):e291. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000434>
 26. Medrano DJA, Brilhante RSN, Cordeiro RdA, Rocha MFG, Rabenhorst SHB, Sidrim JJC. Candidemia in a Brazilian hospital: the importance of *Candida parapsilosis*. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2006;48(1):17-20. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652006000100004>
 27. Munoz JF, Gade L, Chow NA, et al. Genomic basis of multidrugresistance, mating, and virulence in *Candida auris* and related emerging species. bioRxiv.

- 2018;299917.
<https://doi.org/10.1101/299917>
28. Oktay E, Gülbudak H, Özgür D, Otağ F. Yoğun bakım ünitesi hastaları kan kültürlerinden izole edilen *Candida* parapsilosis suşlarının mini epidemiler bakımından araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015;45(1):41-7.
<https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.041>
29. Özbek E, Tekay F, Pirinççioğlu HÇ. Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen *Candida* izolatlarında antifungal direnç. *Dicle Tıp Derg.* 2012;39(2):207-12.
<https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.02.0128>
30. Öztürk T, Özseven AG, Çetin ES, Selçuk K. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Kocatepe Tıp Derg.* 2013;14(1):17-22.
31. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn Microbiol and Infect Dis.* 2011;69(1):45-50.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.08.013>
32. Rex JH. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard M27-A3- 3rd Ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; (2008).
33. Sardi J, Scorzoni L, Bernardi T, Fusco-Almeida A, Giannini MM. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J Med Microbiol.* 2013;62(1):10-24.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.045054-0>
34. Savcı Ü, Yılmaz N. Çeşitli örneklerden izole edilen *Candidalar*ın tür dağılımı ve antifungal direnç oranları. *Turk J Clin Lab.* 2017;8(3):85-90.
<https://doi.org/10.18663/tjcl.340562>
35. Sütçü M, Acar M, Genç GE, ve ark. Pediatrik invaziv kandidiyazis olgularında *Candida* türleri'nin ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Turk Pediatri Ars.* 2017;52(3):145-53.
36. Şahiner F, Ergünay K, Özyurt M, Ardıç N, Hoşbul T, Haznedaroğlu T. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Candida* suşlarının genotipik ve fenotipik olarak tanımlanması. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):478-88.
37. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Kandida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Okmeydanı Tıp Derg.* 2015;31(1):13-7.
<https://doi.org/10.5222/otd.2015.013>
38. Tsekoura M, Ioannidou M, Pana ZD, et al. Efficacy and safety of echinocandins for the treatment of invasive candidiasis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(1):42-9.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002032>
39. Wagener J, Loiko V. Recent insights into the paradoxical effect of echinocandins. *Journal of Fungi.* 2018;4(1):5.
<https://doi.org/10.3390/jof4010005>
40. Wang H, Xiao M, Chen SC-A, et al. In vitro susceptibilities of yeast species to fluconazole and voriconazole as determined by the 2010 National China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net study. *JCM.* 2012;50(12):3952-9.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01130-12>
41. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Jpn J Med Mycol.* 2007;48(1): 1-12.
<https://doi.org/10.3314/jjmm.48.1>
42. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study. *Med Mycol.* 2011;49(1):26-31.
<https://doi.org/10.3109/13693786.2010.501344>
43. Yesil E, Çelebi S, Sezgin Evim M, ve ark. Çocuklarda Mikafungin kullanımının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(1):120-34.
44. Yüksekaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların idrarlarından izole edilen *Candida* türlerinin moleküler epidemiyolojisi ve antifungal duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(1):137-49.
45. Zhang XB, Yu SJ, Yu JX, Gong YL, Feng W, Sun FJ. Retrospective analysis of epidemiology and prognostic factors for candidemia at a hospital in China, 2000-2009. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(6):510-5.
<https://doi.org/10.7883/yoken.65.510>
46. Ziyade N, Elgörmüş N, Arslan MN. Çeşitli Postmortem örneklerden izole edilen maya türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg.* 2019;49(3):147-53.

Kronik Hepatit C Olgularında Doğrudan Etkili Antiviral Tedavi Öncesi ve Sonrası Non-invaziv Skorların Değerlendirilmesi

Aziz Ahmad Hamidi 

Cüneyt Kuru 

Evaluation of Non-invasive Scores Before and After Direct-acting Antiviral Treatment in Patients with Chronic Hepatitis C

Öz

Doğrudan etkili antiviral (DEA) tedavi kullanan kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda kalıcı virolojik yanıt sağlanmaktadır. Ancak karaciğer fibrozu düzeyinde gerileme olup olmadığı bilinmemektedir. Non-invaziv serum skorları, tedavi öncesi karaciğer fibrozu düzeyini saptamada başarılıdır. Bu skorların tedavi sonrası kullanımı konusunda literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, non-invaziv skorları kullanarak tedavi sonrası inflamasyon ve fibroz düzeyindeki değişimi belirlemeyi amaçlamıştır.

Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne, Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında başvurup DEA tedavi kullanan erişkin hastalar çalışmaya alınmıştır. Olgularının klinik ve laboratuvar bulguları, hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası (24. hafta) Fibrosis-4 (FIB-4), aspartat aminotransferaz (AST) - trombosit oranı indeksinin (APRI), γ glutamat peptidaz-trombosit oranı (GPR) ve AST/ALT oranı skorları hesaplanmıştır.

Yaş ortalaması 56,4 olan 42 hasta incelenmiştir. Bu hastaların % 52'si kadın idi. Tüm hastalarda kalıcı virolojik yanıt gelişmiştir. En sık (% 67) genotip 1b saptanmıştır. En çok kullanılan tedavi rejiminin (% 60) paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir olduğu belirlenmiştir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, ortalama AST değeri 24,69'dan 20,67'ye, ortalama ALT değeri 20,57'den 15,31'e ve APRI 0,33'den 0,29'a azalmıştır (sırasıyla $p=0,01$; $p=0,03$; $p=0,01$). İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da FIB-4 de tedavi sonrası düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, DEA tedavi kullanan kronik hepatit C olguların takibinde, non-invaziv serum biyobelirteç skorlarının kullanımı yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: doğrudan etkili antiviral, genotip, kronik hepatit C, non-invaziv skorlar

ABSTRACT

The sustained virological response is achieved in patients with chronic hepatitis C infection using direct-acting antiviral (DAA) therapy. However, it is not known whether there is a decrease in liver fibrosis level. Non-invasive serum scores are successful in determining the level of liver fibrosis before treatment. There are no adequate studies in the literature about the use of these scores after treatment. This study aimed to determine the change in inflammation and fibrosis levels after treatment by using non-invasive scores.

Adult patients who applied to the Karabük University Training and Research Hospital between January 2019 and January 2020 and used DAA treatment were included in the study. Clinical and laboratory findings of the cases were recorded retrospectively from the hospital information system. Fibrosis-4 (FIB-4), aspartate aminotransferase (AST)-platelet ratio index (APRI), γ glutamate transpeptidase-platelet ratio (GPR) and AST / ALT ratio scores were calculated before and after (24th week) treatment.

Forty-two patients with a mean age of 56.4 were evaluated. 52% of these patients were women. All patients developed a sustained virological response. Genotype 1b was the most common (67 %). The most commonly used treatment regimen (60 %) was paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir. After treatment compared to pretreatment, mean AST value decreased from 24.69 to 20.67, mean ALT value decreased from 20.57 to 15.31 and APRI from 0.33 to 0.29 ($p=0.01$; $p=0.03$; $p=0.01$, respectively). Although not statistically significant, FIB-4 was low after treatment.

In conclusion, the use of non-invasive serum biomarker scores may be useful in the follow-up of chronic hepatitis C cases using DAA treatment.

Keywords: chronic hepatitis C, direct-acting antiviral, genotype, non-invasive scores

Received/Geliş: 12.06.2020

Accepted/Kabul: 30.09.2020

Published Online/Online Yayın: 31.12.2020

Atf/Cite as: Hamidi AA, Kuru C. Kronik hepatit C olgularında doğrudan etkili antiviral tedavi öncesi ve sonrası non-invaziv skorların değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2020;34(3):86-90.

Aziz Ahmad Hamidi

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KBÜ

Karabük EAH

Karabük - Türkiye

✉ azizahmadhamidi@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4108-0847

C. Kuru 0000-0002-8055-0891

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

KBÜ Karabük EAH

Karabük - Türkiye

GİRİŞ

Hepatiti C virüsü (HCV) *Flaviviridea* ailesinden tek sarmallı RNA virüsüdür. Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinomaya neden olmaktadır⁽²¹⁾. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, ülkemiz düşük endemik bölgeler arasında olup, 1b genotipi en yaygın olan genotiptir⁽¹⁹⁾. Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde, daha etkili olan ve daha kısa süreli kullanımı olan doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaçların devreye girmesiyle önemli bir mesafe katedilmiştir. DEA ilaçlarla hemen hemen tüm hastalarda kalıcı virolojik yanıt sağlanmaktadır⁽¹²⁾. Ülkemizde 2016 yılından beri sosyal güvenlik kurumu tarafında DEA ilaçlar geri ödeme kapsamına alınmıştır. Tedavi öncesi yüksek olan HCV-RNA tedaviden sonraki 24 haftada negatif saptandığında kalıcı virolojik yanıt olarak değerlendirilmektedir⁽⁶⁾. Non-invaziv serum skorları fibroz düzeyini öngörmeye başarılı bulunmuş ve Fibrozis-4 (FIB-4) ile aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksinin (APRI) kullanımı kılavuzlar tarafından da salık verilmiştir⁽⁸⁾. Antiviral tedavi sonucunda hepatik inflamasyon inhibe edilmektedir. Yani sıra ekstraselüler matriksin hücresel kaynaklarının modülasyonu, ekstraselüler matriksteki azalmanın uyarılması ve çapraz kolajen bağların oluşumunun önlenmesi gerçekleşmektedir. Bu anti-fibrotik etki DEA tedavilerle de gösterilmiştir⁽⁷⁾. Tedavi sonrası fibroz düzeyini saptamak için biyopsiye göre daha kolay ve invaziv olmayan yöntemlere gereksinim vardır. Non-invaziv skorların bu amaçla bazı çalışmalarda kullanılmışsa da literatürde konuyla ilgili çalışmalar kısıtlıdır^(1,9).

Bu çalışmada, DEA ilaçlarla tedavi olan kronik HCV enfeksiyonu olan olguların laboratuvar değerlerinin incelenmesi ve tedavi öncesi ve sonrası dönemde FIB-4, APRI, γ glutamil transpeptidaz-trombosit oranı (GPR) ve AST/ALT oranı skorların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Karabük

Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran kronik HCV enfeksiyonu olan erişkin (> 18 yaş) olguların kayıtları hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak incelenmiştir. Olguların yaşı, cinsiyeti, aldığı tedavi, ultrasonografi bulguları ve laboratuvar değerleri not edilmiştir. Anti-HCV tayini için kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik yöntemi (Architect i2000sr, Abbott, A.B.D.) kullanılmıştır. HCV-RNA ve HCV genotip tayini gerçek zamanlı PCR yöntemiyle (Montania 4896 analyzer, Anatolia Geneworks, Türkiye) yapılmıştır. FIB-4 [(Yaş \times AST)/Trombosit \times (ALT)^{1/2}] formülüyle, APRI [(AST/AST normalin üst sınırı)/Trombosit \times 100] formülüyle, GPR skoru ise GGT/trombosit oranından ve AST/ALT oranından hesaplanmıştır. Olguların tedavi öncesi non-invaziv skorları, tedaviye başlanmadan hemen önceki kan tetkiklerinden hesaplanırken 24. haftada bakılan kan tetkiklerinden tedavi sonrası non-invaziv skorları hesaplanmıştır. Görüntüleme veya karaciğer biyopsisi sonucunda siroz tanısı konulan; ancak asit, hiperbilirubinemi, portal hipertansiyon ve özofagus varis kanaması gibi dekompanzasyon bulguları olmayan olgular kompanse siroz olarak tanımlanmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS for Windows, Version 15.0. (SPSS Inc., Chicago, ABD) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi, normal dağılım gösteren değişkenler için Student t-testi kullanılmıştır. Dağılımı normal olmayan sürekli varyasyon gösteren değişkenlerde Mann Whitney U istatistiksel analizleri yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 olgunun ortalama yaşının 56,4 (ortanca 64,5) ve % 52'sinin kadın olduğu gözlenmiştir. Yirmi sekiz (% 67) olgunun 60 yaşın üstünde olduğu belirlenmiştir. Olguların % 67'sinde genotip 1b saptanmıştır. En çok kullanılan tedavi rejiminin % 60 ile paritaprevir + ritonavir + ombitasvir

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Hasta özellikleri	
Cinsiyet n (%)	
Kadın	22 (52)
Erkek	20 (48)
Yaş (Ortalama±Standart sapma)	56,4±21,6
Laboratuvar bulguları (Ortalama±Standart sapma)	
AST(IU/L)	24,69±7,93
ALT(IU/L)	20,57 ±19,97
ALP(IU/L)	98,86±25,39
GGT(IU/L)	28,26±26,08
PLT(10 ³ /L)	204,571±59,674
INR	1,09±0,22
Genotip: n (%)	
1a	5 (12)
1b	28 (67)
3	3 (7)
4	6 (14)
Ortanca HCV-RNA (IU/ml)	574200
*Tedavi n (%)	
PROD	25 (60)
PROD+R	4 (9)
SO+LD	7 (17)
SO+R	2 (5)
GL+PIB	4 (9)
Histopatoloji (n=12) (Ortanca)	
Fibroz evresi	2
Histopatolojik aktivite indeksi	8,5
USG (Hepatosteatoz): n (%)	
Evre 0	27 (64)
Evre 1	13 (31)
Evre 2	2 (5)
**Non-invaziv testler	
FIB-4 (Ortalama±Standart sapma)	1,93±1,34
APRI (Ortalama±Standart sapma)	0,33±0,17
GPR (Ortalama±Standart sapma)	0,16±0,21
AST/ALT oranı (Ortalama±Standart sapma)	1,46±0,51

*PROD: Paritaprevir/Ritonavir/ombitasvir/dasabuvir, PROD-R: Paritaprevir/Ritonavir/ombitasvir/dasabuvir+ribavirin, SO+LD: Sofobuvir+ledipasvir, So+R: Sofobuvir+ribavirin, GL+PIB: Glekaprevir+pibrentasvir ** FIB-4: Fibrosis-4, APRI: Age-platelet ratio index, GPR: GGT-platelet ratio

ve dasabuvir (PROD) rejimi olduğu görülmüştür. Karaciğer biyopsisi yapılan 12 olguda ortalama fibroz düzeyi 2, ortalama histolojik aktivite indeksi 8,5 olarak saptanmıştır. En yüksek fibroz düzeyi (düzey 5) iki olguda, en düşük (düzey 2) dört hastada belirlenmiştir. İki olguda evre 2 düzeyinde hepatosteatoz saptanmıştır. Olguların laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan olgulardan dördünde kompense siroz görülmüştür.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ortalama AST değeri 24,69'den 20,67'ye ve ortalama ALT değeri 20,57'den 15,31'e düştüğü saptanmıştır (sırasıyla p=0,01; p=0,03). Ayrıca APRI değeri 0,33'den 0,29'a azalmıştır (p=0,01). Tedavi öncesi ve sonrası dönemdeki farklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, DEA kullanan kronik HCV olgularında, 24 haftalık kalıcı virolojik yanıtın sonra APRI skorunun tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da FIB-4 skorunda da azalma saptanmıştır. İnvaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisi ve erişim imkanı görece zor olan transiyent elastografi testi ile kıyaslandığında, serum non-invaziv skorların kronik HCV olgularında fibroz düzeyini belirlemede iyi bir performans göstermiştir^(16,22). Non-invaziv serum testleri arasında FIB-4 ve APRI en yaygın olarak kullanılan skorlardır. İnterferon tedavisiyle kalıcı viroloji yanıt sağlanmış hastalarda yapılan bir çalışmada, non-invaziv serum

Tablo 2. Kronik HCV olgularında tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar non-invaziv testler.

Laboratuvar testi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Aspartat aminotransferaz (IU/L) (ortalama)	24,69	20,67	0,01
Alanin aminotransferaz (IU/L) (ortalama)	20,57	15,31	0,03
Gama glutamil transpeptidaz (IU/L) (ortalama)	28,26	28,65	0,60
Platelet (10 ³ /L) (ortalama)	203	204	0,89
*FIB-4 (Ortalama)	1,93	1,75	0,08
**APRI (Ortalama)	0,33	0,29	0,01
***GPR (Ortalama)	0,16	0,17	0,70
AST/ALT oranı (Ortalama)	1,46	1,40	0,56

*: Fibrosis-4, **: Age-platelet rate index, ***: GGT-platelet rate

skorları biyopsiyle karşılaştırıldığında fibrozu saptamada başarılı bulunmamıştır⁽⁴⁾. Lu ve ark.⁽¹⁵⁾ tarafından yapılan bir çalışmada DEA tedavi öncesine göre tedavi sonrası FIB-4 değeri belirgin olarak azalmıştır. Yine son yıllarda yapılan başka bir çalışmada, DEA tedavi sonrası hem FIB-4 hem APRI skorlarında belirgin düşme saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Bu açıdan çalışma bulgularımız literatürle kısmen benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda, FIB-4 ve AST/ALT oranında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bir azalma saptandığı halde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta sayısının görece az olması bunun nedeni olabilir. DEA tedaviden önce ve bir yıl sonraki skorların karşılaştırıldığı bir çalışmada, FIB-4 indeksinin karaciğer fibrozunun gerilemesini izlemede önemli bir yöntem olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾. DEA tedavinin sonunda FIB-4 ve APRI skorunun belirgin olarak düşmesi, gerçekten fibrozun gerilediğini göstermesi açısından kesin bir gösterge olmayabilir. Bunun için seri takiplerde bu düşmenin devam edip etmediğinin izlenmesi önerilmektedir⁽³⁾.

Çalışmamızda DEA tedavisi sonrası trombosit sayısında artış anlamlı bulunmazken AST ve ALT değerinde belirgin azalma saptanmıştır. Çalışmamıza benzer olarak Tada ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ yaptığı çalışmada tedaviden sonra ALT değerinde belirgin azalma saptandığı halde trombositteki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Farklı olarak Sayyar ve ark.⁽¹⁷⁾ tarafından yapılan çalışmada tedavi sonrası trombosit sayısında belirgin artış saptanmıştır. Karaciğer nakilli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise tedavi sonrası trombosit sayısındaki artma, AST ve ALT değerlerindeki azalma anlamlı bulunmuştur⁽²⁾. Çalışmamızdaki trombosit artışının (tedavi öncesi: 203, tedavi sonrası: 204) anlamlı olmamasının sebeplerinden biri hasta sayımızın görece düşük olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık sağlanamaması olabilir. Olgularımızda tedavi öncesinde trombositopeninin (ortalama 204,571±59,674) belirgin olmaması diğer bir nedenin olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, tedavi sonrası APRI skoru belirgin azalmış ancak trombosit

sayısında anlamlı artış olmamıştır. Bunun nedeni, tedavi öncesinde olgularımızın ortalama trombosit değerlerinin düşük olmaması ve APRI skorundaki düşüşün daha çok APRI formülünde bulunan AST/AST normalin üst sınırı komponentinin değişimidir.

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda insülin direncinin yüksek oranda bulunduğu ve hepatositlerde yağ depolanmasına neden olarak hepatosteatoza sebebiyet verdiği saptanmıştır^(10,11). Kronik HCV enfeksiyonu olanlarda ileri derecede hepatosteatozun eşlik etmesi ALT değerinde ve ALT/AST oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. Çalışma olgularımızda, ileri derecede hepatosteatoz saptanmazken sadece olguların % 5'inde orta derecede (evre 2) hepatosteatoz saptanmıştır. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda, genotip 1b'nin en yaygın genotip olduğunu göstermiştir⁽²⁰⁾. Çalışmamızda da benzer olarak en sık genotip 1b saptanmıştır.

Olgu sayısının görece az olması, olgularının hepsinde karaciğer biyopsisi yapılmamış olması ve çalışmanın retrospektif karakterde olması çalışmamızın kısıtlayıcılarından.

Sonuç olarak; çalışmamız, DEA kullanan kronik HCV olgularında APRI skoru, AST ve ALT değerinin tedavi sonrası 24. haftada belirgin olarak düştüğünü göstermiştir. Non-invaziv skorların DEA tedavisi sonrasında hastaların takibinde kullanılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik Kurulu Onayı: 29.05.2020 tarihli ve 2020/233 no'lu Karabük Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulu onayı alınmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: The approval of the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Karabük University dated 29.05.2020 and numbered 2020/233 was obtained.

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

KAYNAKLAR

1. Abdel Alem S, Elsharkawy A, El Akel W, et al. Liver stiffness measurements and FIB-4 are predictors of response to sofosbuvir-based treatment regimens in 7256 chronic HCV patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(10):1009-16. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1653183>
2. Alem SA, Said M, Anwar I, et al. Improvement of liver stiffness measurement, acoustic radiation force impulse measurements, and noninvasive fibrosis markers after direct-acting antivirals for hepatitis C virus G4 recurrence post living donor liver transplantation: Egyptian cohort. *J Med Virol*. 2018;90(9):1508-15. <https://doi.org/10.1002/jmv.25210>
3. Bachofner JA, Valli PV, Kroger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int*. 2017;37(3):369-76. <https://doi.org/10.1111/liv.13256>
4. D'Ambrosio R, Degasperis E, Aghemo A, et al. Serological tests do not predict residual fibrosis in hepatitis C cirrhotics with a sustained virological response to interferon. *PLoS One*. 2016 ;11(6):e0155967. doi: 10.1371/journal.pone.0155967. PMID: 27304619; PMCID: PMC4909284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155967>
5. Ghoneim S, Butt MU, Trujillo S, Asaad I. FIB-4 Regression with direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C infection: a safety-net hospital experience. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:359. PMID: 32793612; PMCID: PMC7387643. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00359>
6. Gutierrez JA, Lawitz EJ, Poordad F. Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2015;22(11):861-70. <https://doi.org/10.1111/jvh.12422>
7. Jaroszewicz J, Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn D, Flisiak R. Current drugs in early development for treating hepatitis C virus-related hepatic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(9):1229-39. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1057568>
8. European Association for Study of L and Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
9. Holmberg SD, Lu M, Rupp LB, et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):240-6. <https://doi.org/10.1093/cid/cit245>
10. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1695-704. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.08.032>
11. Kotronen A and Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(1):27-38. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.147538>
12. Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, Fazel Y and Younossi ZM. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(5):298-312. <https://doi.org/10.1177/1756283X15587481>
13. Lin MS, Lin HS, Chung CM, et al. Serum aminotransferase ratio is independently correlated with hepatosteatosis in patients with HCV: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2015;5:e008797. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008797>
14. Lledo GM, Carrasco I, Benitez-Gutierrez LM, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS*. 2018;32(16):2347-52. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001966>
15. Lu M, Li J, Zhang T, et al. Serum biomarkers indicate long-term reduction in liver fibrosis in patients with sustained virological response to treatment for HCV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(7):1044-55 e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.009>
16. Preveden T, Veres B, Ruzic M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in HCV patients compared to liver biopsy: the experience of tertiary level Hospital in Serbia. *Minerva Med*. 2019. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06109-3>
17. Sayyar M, Saidi M, Zapatka S, Deng Y, Ciarleglio M and Garcia-Tsao G. Platelet count increases after viral elimination in chronic HCV, independent of the presence or absence of cirrhosis. *Liver Int*. 2019;39(11):2061-5. <https://doi.org/10.1111/liv.14203>
18. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(12):1982-8. <https://doi.org/10.1111/jgh.13788>
19. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
20. Tuzuner U GB, Ozdemir M, Feyzioglu B, Baykan M. Seven-year genotype distribution among hepatitis C patients in a city in the central Anatolia region of Turkey. *Viral Hepatitis Journal*. 2018;24(1):12-7. <https://doi.org/10.4274/vhd.0013>
21. Wang LS, D'Souza LS and Jacobson IM. Hepatitis C-a clinical review. *J Med Virol*. 2016;88(11):1844-55. <https://doi.org/10.1002/jmv.24554>
22. Zhao Y, Thurairajah PH, Kumar R, Tan J, Teo EK and Hsiang JC. Novel non-invasive score to predict cirrhosis in the era of hepatitis C elimination: a population study of ex-substance users in Singapore. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019;18(2):143-8. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.12.002>

Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Risk Faktörlerinin Analizi

Özgür Dağlı ©

Fatma Tosun ©

Arife Kılıç ©

Evaluation of Surgical Site Infections and Analysis of Risk Factors

öz

Cerrahi alan enfeksiyonları (CAİ) hastanın yatış süresini uzatıp, gereksiz komplikasyonlara yol açmakta ve mortalite, morbidite ve maliyet artışına neden olmaktadır. Her hastanede bu enfeksiyonlar hastane enfeksiyon surveiansında yer almakta ve hastanelere özgü değişiklikler göstermektedir. Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi cerrahi kliniklerinde 2016 ve 2018 yılları arasında yatan 402 hastanın dosyaları retrospektif olarak CAİ, hasta profili, yatış süreleri, altta yatan hastalıklar, risk faktörleri ve etken mikroorganizmalar açısından incelenmiştir. Çalışmaya enfeksiyon kontrol komitesi kararları gereği prosedür bazında takip edilen ameliyatlardaki kadın hastalıkları ve doğum servisi, çocuk cerrahisi, kalp damar cerrahisi, ortopedi, genel cerrahi, üroloji, beyin cerrahi servislerindeki hastalar dahil edilmiştir. CAİ'de en sık izole edilen etkenler koagülaz negatif stafilocoklar (% 14,7) *Escherichia coli* (% 11,7), *Staphylococcus aureus* (% 6) *Klebsiella spp.* (% 7) ve *Pseudomonas spp.* (% 3,5) olarak saptanırken; kültür negatif CAİ vakalarının oranı ise % 41,5 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistik analizlerde yabancı cisim protez varlığı, koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hemodiyaliz, H2 reseptör antagonisti kullanımı, göğüs tüpü, periferik arter kateteri, santral venöz kateter (SVK), nazogastrik sonda (NG), ameliyat dreni, transfüzyon, üriner kateter, periferik venöz kateter, mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon varlığının CAİ gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Yatış süresi üzerine yapılan analizlerde, CAİ sınıflandırmasında derinlik arttıkça yatış süresinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı tespit edilmiştir. CAİ için risk faktörlerinin belirlenmesi, CAİ insidansını azaltmak ve postoperatif enfeksiyon için daha fazla surveians gerektirebilecek yüksek riskli hasta popülasyonlarını belirlemek ve kalite iyileştirme stratejileri ve enfeksiyon kontrol müdahalelerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: cerrahi alan enfeksiyonu, etkenler, risk faktörü, yatış süresi

ABSTRACT

Surgical site infections (SSI) extend the patient's length of stay, causing unnecessary complications and increase mortality, morbidity and cost. In each hospital, these infections take place in hospital infection surveillance and show changes specific to hospitals. In this study, the files of 402 patients hospitalized between 2016 and 2018 in the surgical clinics of the Health Sciences University Bursa High Specialization Training and Research Hospital were analyzed retrospectively in terms of SSI, patient profile, length of stay, underlying diseases, risk factors and causative microorganisms. In the study, patients in gynecology and obstetrics, pediatric surgery, cardiovascular surgery, orthopedics, general surgery, urology, and neurosurgery services were included in the surgeries that were followed up on the basis of the procedures in accordance with the decisions of the infection control committee. The most frequently isolated microorganisms in SSI were coagulase negative staphylococci (14.7 %) *Escherichia coli* (11.7 %), *Staphylococcus aureus* (6 %) *Klebsiella spp.* (7 %) and *Pseudomonas spp.* (3.5 %), while the rate of culture negative SSI cases was determined as (41.5 %). In statistical analysis; presence of a foreign body prosthesis, coronary artery disease, diabetes mellitus, hypertension, hemodialysis, H2 receptor antagonist use, chest tube, peripheral artery catheter, central venous catheter, nasogastric catheter, surgical drain, transfusion, urinary catheter, peripheral venous catheter, mechanical ventilation and endotracheal intubation were statistically significant in the development of SSI. In the analyzes on length of stay, it was found that the length of stay significantly increased as the depth increased in the SSI classification. Identifying risk factors for SSI is critical to reduce the incidence of SSI and identify high-risk patient populations that may require more surveillance for postoperative infection and to develop quality improvement strategies and infection control interventions.

Keywords: length of stay, microorganisms, risk factor, surgical site infection

Received/Geliş: 01.08.2020

Accepted/Kabul: 09.10.2020

Published Online/Online Yayın: 31.12.2020

Atf/Cite as: Dağlı Ö, Tosun F, Kılıç A. Cerrahi alan enfeksiyonlarının değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin analizi. ANKEM Derg. 2020;34(3):91-8.

Özgür Dağlı

SBÜ. Bursa Yüksek İhtisas ve Eğitim ve

Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

Mimarsinan Mah. Emniyet Cad.

16310 Bursa - Türkiye

✉ drozgurdagli@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-6978-8671

F. Tosun 0000-0002-6455-7276

A. Kılıç 0000-0001-9513-6290

SBÜ. Bursa Yüksek İhtisas ve Eğitim ve

Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bursa - Türkiye

GİRİŞ

Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) göre cerrahi alan infeksiyonları (CAİ), cerrahi girişimi takiben 30 veya 90 gün içinde gelişebilen (cerrahi girişim günü birinci gün olarak alınır), ameliyat bölgesinde gözlenen infeksiyonlar olarak tanımlanmıştır. CAİ, yüzeysel insizyonel cerrahi alan infeksiyonu (YCAİ), derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu (DCAİ) ve organ/boşluk cerrahi alan infeksiyonu (OBCAİ) olmak üzere sınıflara ayrılmaktadır⁽¹⁷⁾. Günümüzde infeksiyon kontrolünde ilerlemelere rağmen, CAİ önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olup; hastalarda antibiyotik kullanımı, yatış süresi ve tedavi maliyetinin artmasına ve iş gücü kaybına neden olmaktadır⁽¹¹⁾. CAİ'nin mortaliteyi iki kat arttırdığı, yatış süresini uzattığı ve hastaneye tekrar başvuruyu beş kat artırarak fazladan ekonomik yük getirdiği bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. On dokuzuncu yüzyılda tanımlanan antisepsi kuralları ve sonrasında keşfedilen antibiyotikler CAİ oranını azaltmıştır. Fakat bilinçsiz antibiyotik kullanımı, gelişen cerrahi teknik ve teknolojiye rağmen cerrahi girişimlerde hatalar CAİ oranını arttırmaktadır. CAİ görülmesinde uygulanan cerrahi teknik, operasyon süreci ve hastaya ait birçok risk faktörü mevcuttur⁽⁴⁾. CAİ gelişmesinde; dirençli mikroorganizmalarda artış, altta yatan kronik hastalığı ve immüno-supresyonu bulunan yaşlı hasta popülasyonunda artma, hastaların yaşam süresinde artış olması ve cerrahi girişim imkanları ile prostetik uygulamaların ve organ transplantasyonlarındaki artışın etkisi olduğu düşünülmektedir⁽¹⁷⁾. CAİ'na neden olan mikroorganizmaların başlıca kaynağı endojen flora olup, hastanın kendi deri ve mukozasında bulunan mikroorganizmalar, infeksiyon etkenlerinin en önemli rezervuarıdır. CAİ'dan en sık izole edilen patojenler, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve *Escherichia coli*'dir. Metisiline dirençli *S.aureus* ve *Candida albicans* gibi mikroorganizmalar da sıklıkla görülür⁽²³⁾. Son yıllarda infeksiyon etkeni olarak yara

kültürlerinden izole edilen bakterilerde artan oranlarda antibiyotik direnci gözlenmektedir. Dolayısıyla yara yeri infeksiyon hızının yüksek olduğu birimlerde, mikroorganizma türlerinin periyodik olarak izlenmesi önemlidir⁽³⁾. CAİ gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi önemli morbidite, mortalite nedeni olması ve artmış maliyetler nedeniyle cerrahi araştırmaların odak noktası olmuştur⁽¹⁵⁾. Dolayısıyla modern cerrahinin en önemli problemlerinden birisi olmaya devam eden CAİ'dan korunmak için risk faktörlerinin bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması şarttır⁽²³⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi cerrahi kliniklerinde 2016 ve 2018 yılları arasında infeksiyon kontrol komitesi kararları gereği prosedür bazında takip edilen ameliyatlardaki 402 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kadın hastalıkları ve doğum servisi, çocuk cerrahisi, kalp damar cerrahisi, ortopedi, genel cerrahi, üroloji, beyin cerrahi servislerinde yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalarda gelişen CAİ'ları, hasta profili, risk faktörleri, yatış süreleri, altta yatan hastalıkları, yapılan girişimler, etken mikroorganizmalar araştırılmıştır. Hastane infeksiyon kontrol komitesi gereği takip edilmeyen ameliyatlardaki hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Etik kurul onayı 2011- KAEK-25 2019/07-01 numarasıyla Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum, maksimum) ile değerlendirilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup

arası karşılaştırmaları Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmaları Mann-Whitney U test ile incelenmiştir. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve “Fisher’s exact test” kullanılmıştır. YCAİ, DCAİ ve OBCAİ üzerine etki eden faktörlerin lojistik regresyon analizi, yatış süresi üzerine etki eden faktörlerin belirlenmesinde ise lineer regresyon analizi ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 402 olgunun yaşlarının 0 ile 93 yıl arasında değiştiği, ortalama $47,37 \pm 15,60$ yıl olduğu görülmüştür. Olguların % 24,6’sı (n=99) erkek, % 75,4’ü (n=303) kadındır. Olguların % 56,2’si (n=226) kadın hastalıkları ve doğum kliniği hastası iken, % 29,9’u (n=120) kalp damar cerrahi kliniğindedir. Olguların % 94,8’i (n=381) taburcu olurken, % 2,2’si (n=9) sevk edilmiş, % 3’ü (n=12) ise kaybedilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.

Yaş	Min-Mak Ort±ss	0-93 47,37±15,60
Cinsiyet n (%)	Erkek Kadın	99 (24,6) 303 (75,4)
Birim adı n (%)	Kadın hastalıkları ve doğum kliniği Kalp damar cerrahi kliniği Ortopedi kliniği Genel cerrahi kliniği Çocuk cerrahi kliniği Üroloji Beyin cerrahi	226 (56,2) 120 (29,9) 23 (5,7) 21 (5,2) 9 (2,2) 2 (0,5) 1 (0,2)
Çıkış şekli n (%)	Taburcu Sevk Eksitus	381 (94,8) 9 (2,2) 12 (3,0)

Olguların yatış süreleri 1 ile 152 gün arasında değişmiş, ortalama $17,98 \pm 19,28$ bulunmuştur. Olguların % 63,4’ünde (n=255) primer YCAİ, % 1,2’sinde (n=5) ise sekonder YCAİ olduğu saptanmıştır. Olguların % 27,4’ünde (n=110) primer DCAİ, % 2,5’inde (n=10) ise sekonder DCAİ olduğu saptanmıştır. OBCAİ ise % 5,3 (n=22) olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Yatış süresi ve infeksiyonlara ilişkin bilgiler.

Yatış süresi (gün)	Min-Mak Ort±ss	1-152 17,98±19,28
YCAİ n (%)	Yok Primer YCAİ Sekonder YCAİ	142 (35,3) 255 (63,4) 5 (1,2)
DCAİ n (%)	Yok Primer DCAİ Sekonder DCAİ	282 (70,1) 110 (27,4) 10 (2,5)
OBCAİ n (%)	Yok Mediastinit İntraabdominal infeksiyon Osteomyelit Menenjit Kemik ve eklem infeksiyonu	380 (94,5) 15 (3,7) 3 (0,7) 1 (0,2) 1 (0,2) +2 (0,5)

YCAİ: Yüzeysel cerrahi alan infeksiyonu,
DCAİ: Derin insizyonel cerrahi alan infeksiyonu
OBCAİ: Organ/ boşluk cerrahi alan infeksiyonu

Olguların % 21,1’i (n=85) abdominal histerektomi, % 35,1’i (n=141) sezaryen seksiyonu geçirmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Ameliyatlara ilişkin bilgiler.

Ameliyat adı	n (%)
Abdominal histerektomi	85 (21,1)
Sezaryen seksiyonu	141 (35,1)
Koroner arter “bypass” cerrahisi (göğüs ve bacak insizyonu ile yapılan)	83 (20,6)
Diğer kardiyovasküler sistem cerrahisi	8 (2,0)
Periferik vasküler “bypass” cerrahisi	25 (6,2)
Diz protezi	9 (2,2)
Kırığın açık fiksasyonu	5 (1,2)
Kolesistektomi	10 (2,5)
Herni	6 (1,5)
Apendektomi	14 (3,5)
Böbrek cerrahisi	2 (0,5)
Koroner arter “bypass” cerrahisi (sadece göğüs insizyonu ile yapılan)	1 (0,2)
Kardiyak cerrahi	5 (1,2)
Kalça protezi	7 (1,7)
Kraniyotomi	1 (0,2)

Etken mikroorganizmalarda koagülaz negatif stafilokoklar % 14,7 (n=59) *E.coli* % 11,7 (n=47), *S.aureus* % 6 (n=24) *Klebsiella* spp. % 7 (n=28), *Pseudomonas* spp. % 3,5 (n=14) olarak saptanmıştır. Kültür negatif cerrahi infeksiyon vakalarının oranı ise % 41,5 (n=167) olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).

Yapılan istatistik analizlerde YCAİ üzerine yabancı cisim/protez varlığı, KAH, DM, HT, hemodiyaliz, H2 reseptör antagonisti kullanımı, göğüs tüpü, periferik

Tablo 4. Etken mikroorganizmalara ilişkin bilgiler.

Etken mikroorganizma	n (%)
Yok	167 (41,5)
Koagülaz negatif stafilokok	59 (14,7)
Escherichia coli	47 (11,7)
Klebsiella pneumoniae	28 (7,0)
Staphylococcus aureus	24 (6,0)
Pseudomonas aeruginosa	14 (3,5)
Enterococcus spp.	14 (3,5)
Enterobacter spp.	14 (3,5)
Acinetobacter spp.	12 (3,0)
Streptococcus agalactiae	5 (1,2)
Citrobacter spp.	5 (1,2)
Serratia marcescens	3 (0,7)
Morganella morganii	3 (0,7)
Candida spp.	2 (0,5)
Proteus mirabilis	2 (0,5)
Diğer mikroorganizmalar	16 (4,0)

arter kateteri, SVK, NG, ameliyat dreni, transfüzyon, üriner kateter, periferik venöz kateter, mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon değişkenlerinin etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). DCAİ üzerine yabancı cisim/protez varlığı, koroner arter hastalığı, DM, HT, H2 reseptör antagonisti kullanımı, göğüs tüpü, periferik arter kateteri, SVK, NG, ameliyat dreni, transfüzyon, üriner kateter, periferik venöz kateter, mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon değişkenlerinin etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). OBCAİ üzerine koroner arter hastalığı, DM, hemodiyaliz, H2 reseptör antagonisti kullanımı, SVK, NG, ameliyat dreni ve periferik venöz kateter değişkenlerinin etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 5).

Yatış süresi üzerine yapılan analizlerde YCAİ, DCAİ ve OBCAİ değişkenlerinin etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 6).

Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı $47,37\pm 15,60$ yıl, yatış süreleri ise ortalama $17,98\pm 19,28$ gündür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada CAİ gelişen hastalarda yatış sürelerinin normal hastalara göre uzun ve maliyetin de yüksek olduğu saptanmıştır⁽⁷⁾. Ameliyat sonrası gelişen infeksiyon, hastanede kalış süresini 5 ila 20 gün uzatmaktadır⁽⁶⁾. Bu nedenle cerrahi alan infeksiyonlarının önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda olguların % 63,4'ünde primer YCAİ, % 1,2'sinde ise sekonder YCAİ olduğu

saptanmıştır. Göreceli yüksek oranlar infeksiyon kontrol komite kararı ile seçilen bölüm ve taranan ameliyat türlerine bağlanabilir. Sürveyans çalışmaları olan hastanelerde olmayanlara göre CAİ oranlarında % 32 oranında azalma olduğu bildirilmektedir. Bu izlem sürecinde eğitimli personel ile aktif sürveyans yapılması ve uygun izlem politikaları oluşturulması önerilmektedir⁽⁸⁾. Yine literatürde yapılan bazı çalışmalarda sürveyansın başlamasıyla CAİ oranlarında % 25 gibi önemli bir azalma saptanmıştır⁽⁵⁾. Çalışmamızda CAİ'de sırasıyla en sık izole edilen etkenler Koagülaz negatif stafilokoklar *E.coli*, *S.aureus*, *Klebsiella* spp. ve *Pseudomonas* spp. olarak saptanmıştır. Kültür negatif CAİ vakalarının oranı ise % 41,5 olarak tespit edilmiştir. Bu etkenler literatürde belirlenen etkenlerle paraleldir⁽⁹⁾. Daha önce çalışmalarda tanımlanmış hastaya ait CAİ risk faktörleri arasında DM, uzun hastanede kalma süresi, insizyon alanında kontaminasyon, infeksiyon varlığı, perioperatif kan transfüzyonu, perioperatif anemi, obezite, malignite, operatif süreçlerle ilgili olarak uygunsuz cerrahi aletlerin sterilizasyonu, ameliyathanenin mimari yapısı, cerrahi kıyafetler, cerrahi el yıkama, operasyon alanının kılırdan temizliği, profilaktik antibiyotik kullanımı, cerrahi teknik, ameliyat drenleri ve uzamış operasyon süresi belirlenmiştir⁽²³⁾. Çalışmamızda üç kategoride CAİ risk faktörleri açısından hastaların altta yatan hastalıkları ve hastanede yapılan girişimler ön planda olacak şekilde değerlendirilmiştir. Yapılan istatistik analizlerde yabancı cisim protez varlığı, KAH, DM, HT, hemodiyaliz, H2 reseptör antagonisti kullanımı, göğüs tüpü, periferik arter kateteri, SVK, NG, ameliyat dreni, transfüzyon, üriner kateter, periferik venöz kateter, mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon varlığı değişkenlerinin en az bir veya fazla kategoride CAİ varlığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Daha önce yapılan analizlerde protez varlığında CAİ riskinin artmakta olduğu saptanmış olup çalışmamızda paralel sonuçlar elde edilmiştir⁽¹⁾. Amerika'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada DM'nin CAİ'de bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir⁽¹⁶⁾. DM'nin vasküler

Tablo 5. İnfeksiyonlar ve risk faktörlerine ilişkin değerlendirmeler [n (%)].

	YCAİ	p	DCAİ	p	OBCAİ	p
Yatışta infeksiyon						
Yok	260 (64,8)	^a 0,353	120 (29,9)	^a 0,999	21 (5,2)	^a 0,055
Var	0 (0)		0 (0)		1 (100)	
Yabancı cisim/protez varlığı						
Yok	255 (66,6)	^b <0,001*	107 (27,9)	^b <0,001*	21 (5,5)	^a 0,999
Var	5 (26,3)		13 (68,4)		1 (5,3)	
KOAH						
Yok	259 (64,8)	^a 0,999	119 (29,8)	^a 0,508	22 (5,5)	^a 0,999
Var	1 (50,0)		1 (50)		0 (0)	
Böbrek yetmezliği						
Yok	259 (65,1)	^a 0,128	118 (29,6)	^a 0,586	21 (5,3)	^a 0,202
Var	1 (25,0)		2 (50)		1 (25)	
Romatizmal kapak hastalığı						
Yok	258 (64,7)	^a 0,999	119 (29,8)	^a 0,999	22 (5,5)	^a 0,999
Var	2 (66,7)		1 (33,3)		0 (0)	
Koroner arter hastalığı						
Yok	250 (69,8)	^b <0,001*	92 (25,7)	^b <0,001*	16 (4,5)	^a 0,024*
Var	10 (22,7)		28 (63,6)		6 (13,6)	
Cilt hastalıkları						
Yok	259 (64,6)	^a 0,999	120 (29,9)	^a 0,999	22 (5,5)	^a 0,999
Var	1 (100)		0 (0)		0 (0)	
DM						
Yok	238 (73,2)	^b <0,001*	77 (23,7)	^b <0,001*	10 (3,1)	^a <0,001*
Var	22 (28,6)		43 (55,8)		12 (15,6)	
HT						
Yok	241 (68,7)	^b <0,001*	91 (25,9)	^b <0,001*	19 (5,4)	^a 0,750
Var	19 (37,3)		29 (56,9)		3 (5,9)	
Malign solid tümör						
Yok	252 (64,6)	^a 0,999	116 (29,7)	^a 0,756	22 (5,6)	^a 0,999
Var	8 (66,7)		4 (33,3)		0 (0)	
Trakeostomi						
Yok	260 (64,8)	^a 0,353	119 (29,7)	^a 0,299	22 (5,5)	^a 0,999
Var	0 (0)		1 (100)		0 (0)	
Hemodiyaliz						
Yok	260 (65,2)	^a 0,043*	119 (29,8)	^a 0,999	20 (5)	^a 0,008*
Var	0 (0)		1 (33,3)		2 (66,7)	
Periton diyaliz						
Yok	260 (65,0)	^a 0,124	118 (29,5)	^a 0,089	22 (5,5)	^a 0,999
Var	0 (0)		2 (100)		0 (0)	
H2 reseptör antagonisti kullanımı						
Yok	244 (67,4)	^b 0,001*	102 (28,2)	^b 0,027*	16 (4,4)	^a 0,015*
Var	16 (40,0)		18 (45)		6 (15)	
Göğüs tüpü						
Yok	256 (65,6)	^a 0,030*	113 (29)	^a 0,049*	21 (5,4)	^a 0,496
Var	4 (33,3)		7 (58,3)		1 (8,3)	
Perikard tüpü						
Yok	258 (64,8)	^a 0,616	118 (29,6)	^a 0,586	22 (5,5)	^a 0,999
Var	2 (50,0)		2 (50)		0 (0)	
Periferik arter kateteri						
Yok	254 (67,6)	^b <0,001*	103 (27,4)	^b <0,001*	19 (5,1)	^a 0,163
Var	6 (23,1)		17 (65,4)		3 (11,5)	
SVK						
Yok	251 (68)	^b <0,001*	103 (27,9)	^b <0,001*	15 (4,1)	^a 0,001*
Var	9 (27,3)		17 (51,5)		7 (21,2)	
NG						
Yok	241 (67,3)	^b 0,002*	101 (28,2)	^b 0,041*	16 (4,5)	^a 0,024*
Var	19 (43,2)		19 (43,2)		6 (13,6)	
TPN						
Yok	259 (65,2)	^a 0,055	117 (29,5)	^a 0,160	21 (5,3)	^a 0,246
Var	1 (20,0)		3 (60,0)		1 (20,0)	
Ventriküler şant						
Yok	260 (65,0)	^a 0,124	119 (29,8)	^a 0,508	21 (5,3)	^a 0,107
Var	0 (0)		1 (50,0)		1 (50,0)	
Ameliyat dreni						
Yok	223 (69,7)	^b <0,001*	85 (26,6)	^b <0,001*	12 (3,8)	^a 0,006*
Var	37 (45,1)		35 (42,7)		10 (12,2)	
Transfüzyon						
Yok	245 (70,0)	^b <0,001*	89 (25,4)	^b <0,001*	16 (4,6)	^a 0,051
Var	15 (28,8)		31 (59,6)		6 (11,5)	
Üriner kateter						
Yok	42 (36,2)	^b <0,001*	66 (56,9)	^b <0,001*	8 (6,9)	0,424
Var	218 (76,2)		54 (18,9)		14 (4,9)	
Periferik venöz kateter						
Yok	4 (21,1)	^b <0,001*	11 (57,9)	^b <0,001*	4 (21,1)	^a 0,015*
Var	256 (66,8)		109 (28,5)		18 (4,7)	
Mekanik ventilasyon						
Yok	125 (58,1)	^b 0,003*	79 (36,7)	^b 0,001*	11 (5,1)	^b 0,736
Var	135 (72,2)		41 (21,9)		11 (5,9)	
Endotrakeal entübasyon						
Yok	123 (59,1)	^b 0,016*	77 (37,0)	^b 0,001*	8 (3,8)	^b 0,138
Var	137 (70,6)		43 (22,2)		14 (7,2)	

^aFisher's exact test, ^bPearson ki-kare test

*p<0,05, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, SVK: Santral venöz kateter, NG: Nazogastrik sonda, TPN: Total parenteral nutrisyon

Tablo 6. Yatış süresine etki eden faktörlerin belirlenmesi.

		Yatış süresi Ort±ss	p
YCAİ	Yok	29,72±26,84	ª<0,001*
	Var	11,57±8,19	
DCAİ	Yok	14,16±14,64	ª<0,001*
	Var	26,96±25,13	
OBCAİ	Yok	16,43±17,19	ª<0,001*
	Var	44,77±31,23	

ªBağımsız gruplar t testi

*p<0,05

YCAİ: Yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu,

DCAİ: Derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu

OBCAİ: Organ/ boşluk cerrahi alan enfeksiyonu

sistem ve beyaz küre fonksiyonu üstüne olumsuz etkileri enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Ek olarak perioperatif hipergliseminin ortaya çıkışı ve immünsüpresyon, fizyolojik stres ve glukoz alımı CAİ oluşumunu kolaylaştırabilir⁽²⁰⁾. Koroner arter “bypass” ameliyatı geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda HbA1C düzeyinin yüksekliği ile enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Latham ve ark.⁽¹⁴⁾ 1000 kardiyotorasik cerrahi geçirmiş hastayı değerlendirdikleri prospektif bir çalışmada postprosedür 48 saatteki yüksek kan glukoz seviyelerinin (>200 mg/dl) CAİ riskini % 102 kat arttırdığını bildirmişlerdir. HT varlığının da literatürde risk faktörü olarak araştırıldığı bazı çalışmalar mevcuttur⁽²¹⁾. Çalışmamızda DM, KAH ve HT varlığı CAİ için risk faktörü olarak saptanmıştır. Tüm bu klinik tablolar hastalarda genelde metabolik sendromu ve doğal olarak azalmış immüniteyi ifade ettiği için CAİ gelişiminde bir risk faktörü olarak tespit edilmeleri doğaldır. Literatürde yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi hemodiyaliz, bakteriyemi ve enfeksiyonlara eğilimi arttıran bir işlemdir⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda hemodiyaliz öyküsü de CAİ’de risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda perioperatif kan transfüzyonlarının immünosüpresif etki yaptığı ve kan transfüzyonunun CAİ riskini en az iki kat arttırdığı bildirilmiştir. Postoperatif kan transfüzyonunun kardiyak cerrahi hastalarında CAİ için bağımsız prediktör faktörü olduğu bilinmektedir^(10,12,24). Transfüzyon varlığının çalışmamızda da CAİ gelişiminde bir risk faktörü

olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda; göğüs tüpü, periferik arter kateteri, SVK, NG, ameliyat dreni, üriner kateter, periferik venöz kateter ve mekanik ventilasyon varlığının da CAİ gelişiminde diğer risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Her yapılan girişimsel işlemin hastane enfeksiyon gelişimine predispozisyon sağladığı bilinmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonlarda enfeksiyon riskini artıran faktörler; hastaya ait faktörler, yapılan invaziv girişimler ve çapraz kontaminasyondur⁽¹³⁾. Literatürde bazı çalışmalarda idrar sondasının CAİ riskini 5,8 kat artırdığı tespit edilmiştir⁽¹⁾. Son yıllarda hastaların tanı ve tedavisine yönelik uygulanan invaziv işlemlerin (mekanik ventilasyon, santral ve üriner kateter, vasküler yollar, v.b.) çeşitliliği ve sayısı belirgin biçimde artmıştır. Ayrıca bu hastaların, birden çok yandaş hastalıklarının olması ve bu hastalıklara yönelik uygulanan tedaviler (sedatifler, antiasitler, H2 reseptör antagonistleri, immünsüpresif tedaviler) hastaların immün sisteminin zayıflamasına neden olarak nozokomiyal enfeksiyon gelişim riskini arttırmaktadır^(2,22). Çalışmamızda da literatüre paralel bulgular elde edilmiştir. Yatış süresi üzerine yapılan analizlerde YCAİ, DCAİ ve OBCAİ değişkenlerinin etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0,05). En uzun ortalama yatış süresi OBCAİ de görülürken takiben DCAİ varlığında ve en az YCAİ varlığında saptanmıştır. CAİ sınıflandırmasında derinlik arttıkça hastanede yatış süresi istatistiksel olarak artmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da CAİ gelişen hastalarda yatış sürelerinin normal hastalara göre 2-20 kat uzadığı ve maliyetin de 2-75 kat arttığı saptanmıştır⁽⁷⁾. Hastanede yatış süresinin uzamasının enfeksiyon riskini arttırdığı, dolayısıyla hastaların operasyondan sonra mümkün olan en kısa sürede taburcu edilmesi gerektiği bilinmektedir⁽²³⁾. CAİ sınıflandırılmasında, derinlik arttıkça hastanede yatış süresinin istatistiksel olarak arttığına çalışmamızda tespit edilmesi önemli bir bulgudur. Hastanelerde CAİ için risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması, CAİ insidansını ve yatış süresini azaltmak ve postoperatif enfeksiyon için daha fazla sürveyans gerektirebilecek yüksek riskli hasta

popülasyonlarını belirlemek ve kalite iyileştirme stratejileri ve enfeksiyon kontrol müdahalelerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir. Uluslararası ve ulusal risk kategorileri ve sürveyans sistemlerinin içerisinde CAİ takibinin yapılması, aynı merkezde dönemsel olarak belirlenen veya farklı sağlık kuruluşlarında saptanan verilerin kıyaslamalarında önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011- KAEK-25 2019/07-01 numarasıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, 2011- KAEK-25 2019 / 07-01 ethics committee approval was obtained.

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

KAYNAKLAR

1. Akgün M. Sistemik Hastalığı olmayan Ortopedi ve Beyin Cerrahisi hastalarında cerrahi alan enfeksiyon gelişimini etkileyen risk faktörleri. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*. 2012;2(4): 181-9. <https://doi.org/10.5455/musbed.20121231012049>
2. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in icu patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(2):108-21. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1143-z>
3. Aşık G, Özoğuz P, Tünay H, Bulut A, Kaçar SD, Bal A. Commonly isolated microorganisms from wounds with their antibiotic resistance patterns. *Cerrahi Sanatlar Derg*. 2014;7(1):18-22.
4. Ateş S, Nazik S, Şahin AR, Kardeş F, Erdoğan A. Cerrahi alan enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2019;14(1):16-9.
5. Brandt C, Sohr D, Behnke M, Daschner F, Rüden H, Gastmeier P. Reduction of surgical site infection rates associated with active surveillance. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2006;27(12):1347-51. <https://doi.org/10.1086/509843>
6. Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *Journal of Hospital Infection*. 2005;60(2):93-103. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.10.019>
7. Çiftçi İH, Şahin DA, Şahin FK, Çetinkaya Z, Şafak B, Dilek ON. Cerrahi alan enfeksiyonlarında etiyoloji ve maliyete etkisi. *Kocatepe Tıp Derg*. 2005;6(3):17-22.
8. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, et al. National healthcare safety Network (Nhsn) Report: Data Summary for 2006 through 2008, Issued December 2009. *Am J Infect Control*. 2009;37(10):783-805. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.10.001>
9. Fazlıoğulları O, Atalan N, Başaran C, ve ark. Kardiyovasküler cerrahi operasyonlar sonrasında gelişen hastane enfeksiyonları insidansı. *Pamukkale Tıp Derg*. 2011;4(2):50-6.
10. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Annals of Surgery*. 1999;229(4):467. <https://doi.org/10.1097/0000658-199904000-00004>
11. Kalkan N, Karadağ M. Cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemede güncel yaklaşımlar ve hemşirelere yönelik önleme girişimleri algoritması. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg*. 2017;6(4):280-9.
12. Kılıç YA, Abbasoğlu O. Cerrahi alan enfeksiyonları: Giriş ve tanımlar. *Hastane İnfeksiyonları Derg*. 2001;5(1): 63-8.
13. Korten V. Hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve genel risk faktörleri. *Hastane Enfeksiyonları*. 1993; 1(1):33-44.
14. Latham R, Lancaster AD, Covington CF, Pirolo JS, Thomas CS. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2001;22(10):607-12. <https://doi.org/10.1086/501830>
15. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: Reanalysis of risk factors. *Journal of Surgical Research*. 2002;103(1):89-95. <https://doi.org/10.1006/jsre.2001.6343>
16. Martin ET, Kaye KS, Knott C, et al. Diabetes and risk of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016;37(1):88-99. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.249>
17. Marul F, Aygin D. Cerrahi alan enfeksiyonu tanımlarında yenilikler ve ameliyat öncesi tüy temizliğinde güncel uygulamalar. *Online Türk Sağlık Bilimleri Derg*. (2016;1(3):28-36.
18. Nassar GM, Ayus JC. Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney International*.

- 2001;60(1):1-13.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00765.x>
19. Pirson M, Dramaix M, Struelens M, Riley TV, Leclercq P. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in a Belgian hospital. *Journal of Hospital Infection*. 2005;59(1):33-40.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.07.006>
20. Russo N. Perioperative glycemic control. *Anesthesiology Clinics*. 2012;30(3):445-66.
<https://doi.org/10.1016/j.anclin.2012.07.007>
21. Shree R, Park SY, Beigi RH, Dunn SL, Krans EE. Surgical site infection following cesarean delivery: patient, provider and procedure specific risk factors. *American Journal of Perinatology*. 2016;33(2):157.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1563548>
22. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Part I. issues on prevention of nosocomial pneumonia-1994. *American Journal of Infection Control*. 1994;22(4):247-92.
[https://doi.org/10.1016/0196-6553\(94\)90079-5](https://doi.org/10.1016/0196-6553(94)90079-5)
23. Uzunkoy A. Surgical Site Infections: Risk factors and methods of prevention. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Derg*. 2005;11(4):269.
24. Vamvakas EC, Carven JH, Hibberd PL. Blood transfusion and infection after colorectal cancer surgery. *Transfusion*. 1996;36(11-12):1000-08.
<https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1996.3611-1297091746.x>

***Acinetobacter baumannii*'nin Bazı Antibiyotiklere Karşı Direnç Oranları: 2018 ve 2006 Yılları Sonuçlarının Karşılaştırılması**

Nurullah Uzuner ©
Selahattin Atmaca ©
Muhammet Çelik ©
Handan Kangül ©

Resistance Rates of Acinetobacter baumannii Against Some Antibiotics: Comparision of 2018 and 2006 Results

Öz

Acinetobacter baumannii yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ve immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olan bakteri türüdür. Bu çalışmada özellikle yoğun bakım hastalarında ciddi enfeksiyon etkeni olan *A.baumannii* suşlarının 2018 yılına ait bir yıllık kümülatif antibiyogram sonuçları retrospektif olarak incelenmiş, 2006 yılında hastanemizde yapılan benzer bir çalışmadaki duyarlılık sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan 388 izolatın 208'i erkek (% 53,6), 180'i kadın (% 46,4) hastalardan; % 87'si erişkinlerden, % 13'ü çocuklardan (yenidoğanlar dahil) izole edilmiştir. Etkenlerin % 46,4'ü solunum yolu, % 26,8'i kan kültürü, % 11,8'i idrar, % 9,5'i yara örneklerinden üretilmiştir. Örneklerin % 78'i yoğun bakım ünitelerinden, % 15'i servislerden (% 9,4 dahili servis, % 5,6 cerrahi servis), % 7'i yanık ünitesinden gönderilmiştir. İzole edilen *A.baumannii* suşlarının istatistiki olarak büyük çoğunluğunun erişkinlerden izole edildiği görülmüştür ($p>0,005$). Yapılan antibiyogram sonucunda en yüksek direnç % 94,8 ile imipeneme, en düşük direnç % 20 ile kolistine karşı tespit edilmiştir.

Hastanemizde 2006 yılında yapılan benzer çalışma sonuçları ile elde ettiğimiz sonuçların istatistiki olarak karşılaştırılmasında amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem direnç oranlarında anlamlı artış ($p<0,005$), trimetoprim/sülfametoksazol direnç oranında ise azalma ($p>0,005$) tespit edilmiştir.

Bu çalışmada *A.baumannii* suşlarına karşı zamanla artan direnç oranlarını ve buna bağlı tedavi seçeneklerinin artık çok kısıtlı olduğunu gösterdik. Her hastanenin sık görülen enfeksiyon etkenlerinin direnç oranlarını belli periyotlarla belirlemesi özellikle duyarlı antibiyotik seçeneği kısıtlı hale gelmiş olan suşlara bağlı gelişen enfeksiyonların etkin tedavisinde yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik direnci, kümülatif antibiyogram

ABSTRACT

Acinetobacter baumannii is a type of bacteria that causes serious hospital infections in intensive care units (ICUs) and immunocompromised patients. In this study, the one-year cumulative antibiogram results of *A.baumannii* strains, which are serious infection factors especially in intensive care patients, were retrospectively analyzed, at the same time, the results of sensitivity in a similar study conducted in our hospital in 2006 were compared with our results. Of the 388 isolates included in the study, 208 were isolated from male (53.6 %), 180 from female (46.4 %) patients, 87 % of the strains were from adults, 13 % from children (including newborns). 46.4 % of the factors were produced by the respiratory tract, 26.80 % from blood culture, 11.85 % from urine, 9.53 % from the wound 85 % of the samples were sent from intensive care units, 15 % from services (9.4 % internal service, 5.6 % surgical service), 6.95 % from the burn unit. The vast majority of the isolated *A.baumannii* strains were found to be adults. As a result of the antibiogram, the highest resistance rate to imipenem with 94.84 %; the lowest resistance rate was determined against colistin with 20 %. In the comparison of the results obtained in our hospital with the results of similar studies conducted in 2006, a significant increase in resistance was found for amikacin, ciprofloxacin, imipenem and meropenem ($p<0,005$). For trimethoprim / sulfamethoxazole, the resistance rate decreased ($p>0,005$). In this study, we showed that the resistance rates against *A.baumannii* strains increased over time, and the treatment options related to this are now very limited. Determining the resistance rates of common infectious agents at certain intervals by each hospital will be a guide in the effective treatment of infections that develop due to strains with limited antibiotic options.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial resistance, cumulative antibiogram

Received/Geliş: 24.08.2020

Accepted/Kabul: 12.10.2020

Published Online/Online Yayın: 31.12.2020

Atf/Cite as: Uzuner N, Atmaca S, Çelik M, Kangül H. *Acinetobacter baumannii*'nin bazı antibiyotiklere karşı direnç oranları: 2018 ve 2006 yılları sonuçlarının karşılaştırılması. ANKEM Derg. 2020;34(3):99-104.

Muhammet Çelik

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Diyarbakır - Türkiye

✉ muhammedcelik1241@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3879-2088

N. Uzuner 0000-0001-6058-3330

S. Atmaca 0000-0002-2730-5790

H. Kangül 0000-0003-1947-0654

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Diyarbakır - Türkiye

GİRİŞ

Acinetobacter baumannii, genellikle solunum yolu, kan dolaşımı, üriner sistem, cerrahi bölge ve yara enfeksiyonları dahil olmak üzere yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) ve immün sistemi baskılanmış hastalarda ciddi hastane enfeksiyonlarına neden olabilmektedir^(2,4,6,13,14).

Bu bakteriler, antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi ve çevresel yüzeylerde yaşama kapasitesinin yüksek olması nedeniyle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda önemli bir patojen olarak tanımlanmaktadır. Beta-laktamaz üretimi, aminoglikozid modifiye edici enzim üretimi, hücre duvarı kanallarıyla dış membranda yer alan proteinlerin ekspresyonunun azalması, atım pompaları ve topoizomeraz enziminde meydana gelen mutasyonlar hastane kaynaklı *A.baumannii* suşlarında sıkça görülen antibiyotik direnç mekanizmalarıdır⁽²⁾.

Dünyada ve ülkemizde farklı coğrafyalarda enfeksiyon etkeni bakterilerin antimikrobiyal direnç oranlarının zamanla artışı, coğrafi konuma ve hastaların demografik özelliklerine göre değişiklik göstermesinden dolayı güncel kümülatif antibiyotik duyarlılık raporlarına (KADR) ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada özellikle yoğun bakım hastalarında ciddi enfeksiyon etkeni olan *A.baumannii* suşlarının 2018 yılına ait bir yıllık kümülatif antibiyogram sonuçları retrospektif olarak incelenmiş olup, aynı zamanda 2006 yılında yine hastanemizde yapılan benzer bir çalışmadaki⁽¹⁵⁾ duyarlılık sonuçları ile sonuçlarımız karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında yatarak tedavi edilen hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşları retrospektif olarak incelenmiştir. Gelen numunenin çeşidine göre Eozin Metilen Blue (EMB) Agar (RTA, Türkiye), % 5 koyun kanlı agar (KKA) (RTA, Türkiye),

Sabouraud Dextrose Agar, Çikolatamsı Agar besiyerlerine subkültürler yapılmış ve 35°C'de 24 ile 120 saat arasında etüvde inkübe edilmiştir. Steril vücut sıvıları için (beyin omurilik sıvısı (BOS), plevra sıvısı, periton sıvısı) örnek miktarı 1 mL'den az olduğunda santrifüj yapılmadan Gram boyama hazırlanıp besiyerlerine de ekimi yapılmıştır. Örnek miktarı 1 mL'den fazla olduğunda Gram boyama ve kültür işlemleri için 1500xg'de 5-10 dakika santrifüj edilip boyama ve kültür için ikişer damla dipteki çökeltiden inokule edilmiştir. Solunum yolu örneklerinden hazırlanan preparatların Gram boyaması Bartlett ve Murray-Washington skorlama sistemleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Trakeal aspiratlarda skorlama anlamlıysa ve besiyerinde $\geq 10^5$ saf ya da baskın olarak üreme olduysa, balgam örneklerinde skorlama anlamlıysa ve besiyerinde baskın üreme olduysa etken kabul edilmiştir. Kan kültürlerinde bir set kan kültürü örneğinde kontaminasyonu düşündürmeyen üremeler alınmıştır. Yara örneklerinin Gram boyaması Q (Quality) skorlama sistemi ile değerlendirilmiş, Q skoru anlamlıysa ve besiyerinde Q skoru ile uyumlu üreme olduysa üreyen bakteri alınmıştır. İdrar örneklerinde tek veya iki farklı etken üremesi durumunda koloni sayısı $>10^4$ CFU/ml ise, üç farklı bakteri üremesinde ise koloni sayısı $>10^5$ CFU/ml olan baskın bir bakteri saptandıysa etken olarak düşünülmüştür. Bu kriterlerin dışındaki üremeler etken olarak düşünülmemiştir. Etken olduğu düşünülen kolonilerden MALDI Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics, A.B.D) kütle spektrometrisi ile >2 tanımlama skoruyla tür düzeyinde *A.baumannii* olarak tanımlananlar çalışmaya dahil edilmiştir. Antibiyogram için BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton Dickinson, A.B.D.) kullanılmıştır. Antibiyogram sonuçları, 2018 yılına ait European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)(10) önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır.

Kümülatif antibiyogram çalışmalarında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta tekrarlayan izolatlardır. Bu sorun özellikle dirençli bakterilerin daha sık saptandığı ve hastane kaynaklı enfeksiyonların daha sık tespit edildiği servislerde daha belirgindir^(1,9).

Bu nedenle çalışmaya servise yatışı yapılmış olan hastalardaki ilk *A.baumannii* üremesi dahil edilmiştir. Tekrar üremeleri, poliklinik hastalarından izole edilen suşlar ve laboratuvara tarama amacıyla gönderilen örneklerden izole edilen suşlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 388 izolatin 208'i erkek (% 53,6), 180'i kadın (% 46,4) hastalardan; % 87'si erişkinlerden, % 13'ü çocuklardan (yenidoğanlar dahil) izole edilmiştir. Etkenlerin % 46,4'ü solunum yolu, % 26,8'i kan kültürü, % 11,8'i idrar, % 9,5'i yara örneklerinden üretilmiştir (Tablo 1). Örneklerin % 78'i yoğun bakımlardan, % 15'i servislerden (% 9,4 dahili servis, % 5,6 cerrahi servis), % 7'si yanık

ünitesinden gönderilmiştir (Tablo 2 ve Tablo 3). İzole edilen *A.baumannii* suşlarının istatistiki olarak büyük çoğunluğunun erişkinlerden oluştuğu görülmüştür. Erişkin ve çocuk grupları arasında *A. baumannii*'nin yoğun bakım ve klinikte bulunma oranlarını istatistiksel olarak karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,005$). Yapılan antibiyogram sonucunda en yüksek direnç % 94,8 ile imipeneme, en düşük direnç % 20 ile kolistine karşı tespit edilmiştir (Tablo 4). Hastanemizde 2006 yılında yapılan benzer çalışma⁽¹⁵⁾ sonuçları ile elde ettiğimiz sonuçların istatistiki olarak karşılaştırılmasında amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem için anlamlı bir direnç artışı ($p<0.005$) tespit edilmiş olup, trimetoprim/sülfametoksazol için ise direnç oranında düşüş ($p>0.005$) tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 1. *Acinetobacter baumannii* suşlarının izole edildiği örnekler ve gönderildikleri klinikler [n (%)].

	İdrar	Kan	Solunum yolu*	Yara	Steril sıvılar**	Diğer***	Toplam
Yoğun Bakım ve Yanık Ünitesi	33	91	172	24	5	5	330 (85)
Klinik	13	13	8	13	6	5	58 (15)
Toplam	46 (11,9)	104 (26,8)	180 (46,4)	37 (9,5)	11 (2,8)	10 (2,6)	388

*TA (trakeal aspirat), ETA (endotrakeal aspirat), NTA (nazotrakeal aspirat), BAL (bronkoalveolar lavaj), Balgam

**BOS (beyin omurilik sıvısı), periton sıvısı, plevra sıvısı

***Doku, aspirat, dren, kateter

Tablo 2. İzole edilen *A.baumannii* suşlarının gönderildiği hastaların kliniklere ve cinsiyete göre dağılımı [n (%)].

	Yoğun bakım	Cerrahi klinik	Dahili klinik	Yanık ünitesi	Toplam
Erkek	159	13	18	18	208 (53,6)
Kadın	144	9	18	9	180 (47,4)
Toplam	303 (78)	22 (5,7)	36 (9,3)	27 (7)	388 (100)

Tablo 3. *A.baumannii* izole edilen hastaların yoğun bakım/diğer klinikler ve yaşa göre dağılımı.

	Yoğun bakım	Klinik	P	Toplam
Erişkin	293	44	>0.005	337 (86,85)
Çocuk*	37	14		51 (13,15)
Toplam	330	58		388 (100)

*≤18 yaş hastalar ve yenidoğanlar

Tablo 4. *A.baumannii* suşlarının otomatize sistemle çalışılan duyarlılık/direnç durumları [n (%)].

Antibiyotik	S	R	I	X
Amikasin	58	323 (83,2)	5	2
Gentamisin	68	318 (81,9)	0	2
Netilmisin	23	318 (81,95)	0	47
Kolistin*	44	6 (12,00)	0	0
Siprofloksasin	21	365 (94,5)	0	2
İmipenem	15	368 (95)	4	1
Meropenem	20	361 (93,5)	5	2
Trimetoprim/sülfametoksazol	89	249 (64,3)	49	1

S:Duyarlı, R:Dirençli, I:Orta duyarlı, X:Çalışılmadı

* Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile 50 suş çalışılmıştır.

Tablo 5. Hastanemizde 2006⁽¹⁵⁾ ve 2018 yıllarında izole edilen *A.baumannii* suşlarının direnç oranlarının karşılaştırılması [n (%)].

	2006	2018	p
	R	R	
Amikasin	40 (59)	323 (83,2)	<0,005
Gentamisin	59 (87)	318 (81,9)	>0,005
Siprofloksasin	56 (82)	365 (94,5)	<0,005
İmipenem	16 (24)	368 (95)	<0,005
Meropenem	17 (25)	361 (93,5)	<0,005
Trimetoprim/sülfametoksazol	53 (78)	249 (64,3)	>0,005

TARTIŞMA

Acinetobacter cinsi bakteriler genellikle hastane kaynaklı fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. İnvaziv girişimlerin daha sık uygulanıyor olması nedeniyle yoğun bakım üniteleri (YBÜ) hastane enfeksiyonlarının daha sık görüldüğü birimlerdir. Bu ünitelerde ciddi enfeksiyonlara neden olan *Acinetobacter* türleri bir çok antibiyotiğe intrinsik dirençlidirler ve bir çoğuna da direnç geliştirebilme potansiyeline sahiptirler^(1,3,14).

Acinetobacter türleri içerisinde insanlarda en sık hastalığa yol açan tür *A.baumannii*'dir. Mikroorganizmanın birçok antibiyotiğe intrinsik dirençli olması^(11,17) ve yukarıda ifade edildiği gibi çeşitli antibiyotiklere de direnç geliştirebilme potansiyeline sahip olması; neden olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır.

A.baumannii suşlarında duyarlılığa ilişkin 2006 yılında yaptığımız çalışmada⁽¹⁵⁾ elde edilen sonuçlar ile çalışma sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasin direncinin % 59'dan % 83'e; karbapenem grubu antibiyotiklerden imipenem direncinin % 24'ten % 95'e, meropenem direncinin % 25'ten % 93'e; kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin direncinin ise % 82'den % 84'e çıktığı görülmektedir. Özellikle karbapenem grubuna zaman içindeki direnç artışı dikkat çekicidir. İki farklı zamanda yapılan bu iki çalışmada ortak antibiyotikler karşılaştırılırken suşların duyarlı/dirençli olduğu antibiyotiklerin uluslararası standartları kendi yıllarına göre referans alınarak yorumlanmıştır. Amikasin, gentamisin, imipenem ve

meropenem direnç oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,005). İki çalışma arasında *A.baumannii* suşlarının izole edildiği örnekler arasında da farklılık gözlenmektedir. 2004-2006 yılları arasında suşlar en sık yara kültürü örneklerinden izole edilmişken; bu çalışmada ilk sırayı solunum yolu örnekleri almaktadır.

Elde ettiğimiz antibiyotik direnç oranlarını ülkemizde farklı zaman aralıklarındaki çalışmalarla karşılaştırdığımızda; çalışmamızda aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasine % 83,7, gentamisine % 82,4 oranında direnç tespit ederken 2006 yılında Gülhan ve ark.⁽¹⁵⁾ aynı sırayla % 59 ve % 87; 2013'te Gözütok ve ark.⁽¹⁴⁾ % 59 ve % 54; 2014'te Altınok ve ark.⁽⁴⁾ 5 yıllık bir periyotta % 44 ve % 84; 2017'de Alada ve ark.⁽²⁾ % 75 ve % 85; 2018'de Coşkun ve ark.⁽⁶⁾ % 70,9 ve % 77,2 gibi direnç oranları tespit etmişlerdir. Çalışmalarda süreç içerisinde direnç artışı dikkat çekicidir.

Ülkemiz dışında da yapılan çalışmalarda *A.baumannii* suşlarının aminoglikozid grubu antibiyotiklere karşı direnç oranlarında artış olduğu 2016 yılında Avrupa ülkeleri için düzenlenen bir raporda totalde en yüksek aminoglikozid direnci % 83,7 ile Yunanistan'da tespit edildiği bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Hem ülkemizde hem Avrupa'da *A.baumannii* suşlarında aminoglikozidlere karşı direncin yüksek oranlarda bulunması tedavi seçeneği olarak aminoglikozidlere daha temkinli yaklaşılması gerektiğini doğurmaktadır⁽⁶⁾.

A.baumannii suşlarında pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de karbapenem grubuna karşı direnç artışı belirgindir. Eraksoy ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptıkları MYSTIC surveyans çalışmasının 2000 yılında elde edilen Türkiye sonuçlarına göre, *Acinetobacter* suşlarına en yüksek etkinliğe sahip antibiyotiklerin karbapenemler olduğu bildirilmiştir. 2006 yılında yapılan çalışmamızda da imipenem için % 24, meropenem için % 25 oranında direnç oranları tespit edilmiş⁽¹⁵⁾ olmasına rağmen 2018 verilerinde bu oranlar imipenem için % 95, meropenem için % 97 gibi yüksek ve endişe verici sonuçlarla karşılaşılmıştır. Bu sonuçlar ülkemizde son yıllarda yapılan diğer

çalışmalarla paralellik göstermektedir^(2,6). Yapılan çalışmalarda karbapenemlere karşı direnç artışı YBÜ'lerindeki izole edilen *A.baumannii* suşlarının klonal olarak ilişkili suşlar olması ve karbapenemlerin ampirik tedavide sıkça kullanılması ile ilişkilendirilmiştir. Alada ve ark.⁽²⁾ 2017 yılında yayınladıkları bir makalede çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının *Acinetobacter* suşları üzerine etkinliklerini araştırdıkları çalışmada izole edilen suşlarda tek başına imipenem direncini % 95 olarak saptarlarken, imipenemin amikasinle kombinasyonunda % 7,5 tam sinerji, % 40 oranında ise kısmi sinerji tespit etmişlerdir. Buna karşı araştırmacılar *A.baumannii* suşlarına karşı en yüksek sinerjiyi imipenem-sulbaktam kombinasyonunda (% 15) elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Laboratuvarımızda yapılan çalışmalarda kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasine 2006'da % 82, 2018'de % 94 gibi direnç oranları tespit edilmiştir⁽¹⁵⁾. Gözütok ve ark.⁽¹⁴⁾ 2013'te yayınladıkları bir çalışmada kinolonların ülkemizde kullanıma girdikten sonra fazla miktarda tüketildiklerini, bu nedenle *A.baumannii* suşlarında kinolonlara karşı hızlı bir direnç artışı görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışmalarında siprofloksasine % 92, levofloksasine % 94 oranında direnç tespit ederlerken, kinolonların *A.baumannii* tedavisinde bir seçenek olmaktan uzak olduğunu belirtmişlerdir.

A.baumannii suşlarının trimetoprim-sülfametaksazole karşı direnç oranını çalışmamızda % 64,17 bulurken, 2006'daki çalışmada % 78 olduğu görülmektedir. Altunok ve ark.⁽⁴⁾ 2008-2012 yılları arasındaki 5 yıllık periyod içerisinde bu oranı % 91,9; Şafak ve ark.⁽²¹⁾ 2016 yılında çoğunluğu karbapenem dirençli izolatların olduğu çalışmalarında trimetoprim-sülfametaksazol direncini % 88,3 olarak tespit etmişlerdir. Coşkun⁽⁶⁾ 2018 yılında yayınladığı makalede izole ettikleri *A.baumannii* suşlarının % 77,22'si gentamisine, % 70,9'u amikasinle, tüm suşların (% 100) imipenem ve meropeneme; yine izolatların % 99,6'sının siprofloksasine dirençli olduğunu bildirmiştir. Sonuçların elde ettiğimiz verilerle paralellik gösterdiği görülmektedir. Araştırmacı izole suşlarda trimetoprim-sülfametoksazole karşı

% 84 direnç oranı tespit ettiğini, aynı zamanda örneklerin % 86'sının yoğun bakım kaynaklı solunum yolu örnekleri olduğunu bildirmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmaların çoğunda izolatların kolistine karşı duyarlı olduğu görülmektedir. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2016 yılında Avrupa'daki kolistin direncini ortalama % 4 olarak bildirmişlerdir⁽⁹⁾. Çalışmamızda yoğun bakım kaynaklı 50 *A.baumannii* suşu seçilerek sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile kolistin duyarlılığına bakılmıştır. 44 suş (% 88) duyarlı 6 suş ise (% 12) kolistine karşı dirençli bulunmuştur. SMD yöntemiyle kolistine dirençli tespit edilen suşların % 70'i çalışmamızdaki tüm antibiyotiklere karşı dirençli olduğu görülmüştür. Gülhan ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ hastanemizde 2004-2006 yılına ait *A.baumannii* suşlarının direnç durumunun incelendiği üç senelik çalışmalarında elde ettikleri antibiyotik direnç oranları ile sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda; amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropeneme karşı suşlardaki direnç oranlardaki artışa yönelik fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,005$). İki çalışmanın sonuçları karşılaştırıldığında gentamisin ve trimetoprim/sülfametoksazol için zamanla direnç oranlarının azaldığı belirlenmiş; ancak, sadece trimetoprim/sülfametoksazol için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İki çalışma anlamında 2007 yılına ait verilerde hastanemizde *A.baumannii* izolatların % 94,18'i kliniklerden olmak üzere, en sık olarak yara örneklerinden (% 40) izole edilmişken, bu çalışmada büyük çoğunluğu (% 78,09) yoğun bakım ünitelerinden olmak üzere solunum örneklerinden (% 46) izole edilmiştir.

Sonuç olarak *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde seçeneklerimizin giderek azaldığı görülmektedir. Bu bakterilere karşı etkili ve uygun tedavi protokollerinin belirlenmesi için her hastanenin periyodik olarak direnç oranlarını belirlemesi ve sunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sınırlandırıcı yanı, 2006 yılındaki antibiyotik duyarlılık verileri ile 2018 yılında elde ettiğimiz verileri kıyaslarken referans alınan standartların (EUCAST ve National Committee for

Clinical Laboratory Standards (NCCLS) yıllar içerisinde farklılık göstermesidir. Buna karşın, elde ettiğimiz antibiyotik duyarlılık verilerinin yıllar içerisindeki değişiminin değerlendirilmesi nedeniyle çalışmamız verilerinin hastanemizde enfeksiyon kontrolü önlemlerine ve akılcı antibiyotik kullanımına katkı sağlayacağı görüşündeyiz

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Akalın H. Dirençli bakterilerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar ve enfeksiyon kontrolü. *Türk Klinik Mikrobiyoloji Derg.* 2003;2(2):104-7.
2. Alada DM, Altıparlak Ü, Coşkun MV. Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının *Acinetobacter* suşları üzerine in vitro etkinlerinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2017;31(1):23-31.
3. Allen DM, Hartman BJ. *Acinetobacter* species, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. baskı" kitabında s.2881-84, Churchill Livingstone Inc, Philadelphia (2010). <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00222-8>
4. Altunok ES. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarının karşılaştırılması. *ANKEM Derg.* 2014;28(1):1-7.
5. Chin AE, Hedberg K, Cieslak PR, Cassidy M, Stefonek KR, Fleming DW. Tracking drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Oregon: an alternative surveillance method. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):688-93. <https://doi.org/10.3201/eid0505.990510>
6. Coşkun USŞ. Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında antibiyotik direncinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2018;32(2):37-44.
7. Diekema DJ, Boots Miller BJ, Vaughn TE, et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2004;38(1):78-85. <https://doi.org/10.1086/380457>
8. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC). Program. *J Chemother.* 2007;19(6):650-7. <https://doi.org/10.1179/joc.2007.19.6.650>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. Stockholm: ECDC; (2016).
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.0
11. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):79-84. <https://doi.org/10.1086/653120>
12. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital acquired infections. *Clin Infect Dis.* 2001;33(3):324-30. <https://doi.org/10.1086/321893>
13. Gazel D, Ekşi F, Alazzawi S, Güneş İ, Turan E. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin heterodirencinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2019;33(3):114-20.
14. Gözütok F, Sarıgül F M, Çelik İ, Berk E, Aydın B, Güzel D. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Derg.* 2013;27(1):7-12. <https://doi.org/10.5222/ankem.2013.007>
15. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-2006 yıllarında izole edilen *A.baumannii* suşlarında antibiyotik direnci. *ANKEM Derg.* 2007;21(1):32-6.
16. Horvat RT. Review of antibiogram preparation and susceptibility testing systems. *Hosp Pharm.* 2010;45(11 Suppl 1):S6-9. <https://doi.org/10.1310/hpj4511-s6>
17. Işık G. *Acinetobacter baumannii* virülansının açıklanmasında güncel yaklaşımlar. *Mikrobiyoloji Bul.* 2011;45(2):371-80.
18. Kohlmann R, Gatermann SG. Analysis and presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data-the influence of different parameters in a routine clinical microbiology laboratory. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147965>
19. Köksal İ. Hangi enfeksiyon? Hangi antibiyotik?. *ANKEM Derg.* 2007;21(Ek 2):126-32.
20. Moehring RW, Hazen KC, Hawkins MR, Drew RH, Sexton DJ, Anderson DJ. Challenges in preparation of cumulative antibiogram reports for community hospitals. *J Clin Microbiol.* 2015;53(9):2977-82. <https://doi.org/10.1128/JCM.01077-15>
21. Şafak B, Kılınc O, Tunç N. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının incelenmesi (2010-2016). *FLORA.* 2016;21(2):77-81.
22. Van Beneden CA, Lexau C, Baughman W, et al. Aggregated antibiograms and monitoring of drugresistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(9):1089-95. <https://doi.org/10.3201/eid0909.020620>
23. Yürüyen C, Dinçer ŞD, Yanılmaz Ö, Boz ES, Aksaray S. Yoğun bakım ünitelerinde kümülatif antibiyogram ile antibiyotik direncinin izlenmesi. *Mikrobiyoloji Bul.* 2018;52(4):329-39. <https://doi.org/10.5578/mb.67408>

Rektal Tarama Örnekleri ile Klinik Örneklerde Üreyen Vankomisine Dirençli Enterokokların İrdelenmesi: Yedi Yıllık Sürveyans, Retrospektif Kesitsel Bir Çalışma

Özlem Kirişçi ©
Ahmet Çalışkan ©

An Investigation of Vancomycin Resistant Enterococcus Grown in Rectal Screening Samples and Clinical Samples: Seven-Years Surveillance, A Retrospective Cross-Sectional Study

Öz

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), nozokomiyal enfeksiyonlara neden olarak, hastanede kalma süresini uzatan ve mortaliteye neden olan çok ilaca dirençli mikroorganizmalardır. Mevcut öneriler, hastalarda VRE pozitifliğinin yayılmasını önlemek için, aktif gözetim, tarama ve temas izolasyonu şeklindedir. Sistematik taramanın başarısız olması, VRE'nin yayılmasına ve maliyetlerin artmasına sebep olduğu görülmüştür.

Ocak 2013 - Mayıs 2019 tarihleri arasında yatan hastaların tarama için gönderilen rektal sürüntü örnekleri ve klinik örneklerinden üreyen *Enterococcus spp.*'de vankomisin direnç oranlarının belirlenmesi, dirençli izolatların servislere dağılımının araştırılması amaçlanmıştır. Hastanemiz yoğun bakım servislerinde yatan her yeni hastadan rutin olarak alınan VRE tarama amaçlı rektal sürüntü örneği krojenik VRE besiyerine (Gül Biyoloji Laboratuvarı, Türkiye) ekilmiştir. İzolatların vankomisin (30 µg) duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine uygun olarak araştırılmıştır. Klinik örneklerden izole edilen enterokokların vankomisin duyarlılıklarının belirlenmesi için VITEK2 Compact otomatize sistemi kullanılmıştır.

Laboratuvara gönderilen 5249 rektal sürüntü örneğinden 316'sında (% 6) VRE üremesi belirlenmiş, klinik örneklerden üreyen 1306 *Enterococcus spp.*'den 51'inde (% 3,9) vankomisin direnci saptanmıştır. Vankomisin direnci saptanan 51 izolattan % 80'i idrar kültüründen, % 14'ü kan kültüründen, % 4'ü yara kültüründen, % 2'si eklem sıvısı kültüründen izole edilmiştir. Rektal sürüntü örneklerinde VRE oranı 2013'te % 5,5 iken, 2019 yılında % 11,6 ya yükselmiştir. Klinik örneklerde üreyen *Enterococcus spp.*'de vankomisin direnci 2013'te % 1,6 iken 2017'de % 7,7 ile en yüksek orana çıkmıştır. Klinik örneklerden üreyen 51 VRE izolatının % 29'unun aynı zamanda rektal sürüntü örneklerinde VRE üreyen hastalardan izole edildiği gözlemlenmiştir. Rektal sürüntü örnekleri ve kültür örneklerinde en fazla VRE üremesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde görülmüştür. Rektal sürüntü örnekleri ile kültür örnekleri arasında VRE oranı açısından, yıllar içinde artış ve azalış oranları arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

Hastane ortamında VRE yayılımının engellenmesi için merkezlerde sürveyans kültürlerinin düzenli olarak alınması, hastane çalışanlarına gerekli eğitimin verilmesi, antimikrobiyal kullanımının kontrol altına alınması ve mikrobiyoloji laboratuvarı ile servisler arasında iyi bir işbirliğinin sağlanması gereklidir.

Anahtar kelimeler: disk difüzyon, enterokok, Vankomisin direnci, VITEK 2

ABSTRACT

Vancomycin-resistant enterococci (VRE) are multidrug-resistant microorganisms that cause nosocomial infections, prolong hospital stay and cause mortality. Current recommendations are active surveillance, screening and contact isolation to prevent the spread of VRE positivity among patients. It has been observed that the failure of the systematic screening caused the spread of VRE and increased costs.

It was aimed to determine vancomycin resistance rates in *Enterococcus spp.*, which was grown from rectal swab samples and clinical samples sent for screening of hospitalized patients between January 2013 and May 2019, to investigate the distribution of resistant isolates to departments. A rectal swab sample for VRE screening was obtained from each patient admitted to intensive care units in our hospital, and subcultured onto VRE chromogenic medium (Gül Laboratories, Turkey). The susceptibility of the isolates to vancomycin (30 µg) was detected by Kirby-Bauer disk diffusion method in accordance with the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria. The VITEK2 Compact automated system was used to determine the vancomycin susceptibility of enterococci isolated from clinical samples.

VRE growth was detected in 316 (6 %) of the 5249 rectal swab samples sent to the laboratory, and vancomycin resistance was detected in 51 (3.9 %) of 1306 *Enterococcus spp.* from clinical specimens. Of the 51 isolates with vancomycin resistance, 80 % were isolated from urine, 14 % from blood, 4 % from wound, and 2% from joint fluid. While the VRE rate in rectal swab samples was 5.5 % in 2013, it increased to 11.6 % in 2019. Vancomycin resistance was 1.6 % in 2013 and peaked at 7.7 % in 2017 in *Enterococcus spp.* Twenty nine percent of the 51 clinical VRE isolates were grown from patients with VRE positive rectal swabs. The highest rate of VRE growth in rectal swab samples and culture samples was observed in the Anesthesia Intensive Care Unit. No relationship was found between VRE positivity decrease and increase rates of rectal swab and clinical samples over the years.

In order to prevent the spread of VRE in the hospital environment, it is necessary to take surveillance cultures regularly in centers, to provide necessary training to hospital staff, to control the use of antimicrobials, and to ensure good cooperation between the microbiology laboratory and services.

Keywords: disk diffusion, enterococci, Vancomycin resistance, VITEK 2

Received/Geliş: 10.07.2020
Accepted/Kabul: 26.10.2020
Published Online/Online Yayın: 31.12.2020

Atf/Cite as: Kirişçi Ö, Çalışkan A. Rektal tarama örnekleri ile klinik örneklerde üreyen vankomisine dirençli enterokokların irdelenmesi: Yedi yıllık sürveyans, retrospektif kesitsel bir çalışma. ANKEM Derg. 2020;34(3):105-11.

Özlem Kirişçi
Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş - Türkiye
✉ dr_ozlemgimtisoglu@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-4784-8183

A. Çalışkan 0000-0002-1156-3787
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Denizli - Türkiye

© Telif hakkı Antibiyoetik ve Kemoterapi (ANKEM) Derneği'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Society of Antimicrobial Chemotherapy. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC)

GİRİŞ

Antibiyotiğe dirençli bakteriler, küresel tehdit oluşturan, artan ekonomik maliyetiyle büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir^(3,26).

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), nozokomiyal enfeksiyonlara neden olarak, hastanede kalma süresini uzatan ve mortaliteye neden olan çok ilaca dirençli mikroorganizmalardır⁽¹¹⁾. VRE ilk olarak 1986 yılında Avrupa'da bildirildikten sonra bütün dünyaya yayılmıştır⁽¹⁾. İlk VRE salgını ise Kanada'da 1993 ve 1995 yılında ortaya çıkmıştır⁽¹⁵⁾. Ülkemizde ise ilk VRE suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi tarafından bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

Gastrointestinal sistemin normal florasında bulunan enterokoklar son zamanlarda önemli nozokomiyal patojenler haline gelmişlerdir. İdrar yolu enfeksiyonu, karın içi enfeksiyonlara, pelvik enfeksiyonlara, cerrahi alan enfeksiyonlarına, bakteriyemiye, yenidoğan sepsisine ve nadiren menenjitte yol açarlar^(10,17,22). Bu mikroorganizmalarla ilgili önemli sorun da yapısal ve genetik madde aktarım yoluyla kazandıkları antibiyotik direncidir. Özellikle 1980'li yılların sonunda glikopeptid direncinin ortaya çıkmasıyla tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamıştır. Böylece vankomisine dirençli enterokoklar son 10 yılda en önemli nozokomiyal patojenlerden biri haline gelmiştir⁽¹²⁾. VRE kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişimindeki en önemli risk faktörlerinden biri vankomisin kullanımudur. Barsak ekosisteminde bulunan Gram pozitif bakterilerin üremesini inhibe ederek, VRE suşlarına üremeleri için avantaj sağlamaktadır⁽¹⁸⁾. Malignite, nötropeni, intraabdominal cerrahi, gastrointestinal kolonizasyon, hastanede yatış süresinin uzaması, yoğun bakım, diyaliz, transplantasyon, hematoloji-onkoloji ünitelerinde yatış, antineoplastik tedavi, vankomisin, ikinci-üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı VRE kolonizasyon ve enfeksiyonu için risk faktörlerini oluşturmaktadır⁽¹⁶⁾. VRE pozitif hastaların yayılmasını önlemek için mevcut öneriler, aktif gözetim, tarama ve temas izolasyonu şeklindedir^(6,20). Sistematik taramanın başarısız olması, VRE'nin

yayılmasına ve maliyetlerin artmasına sebep olarak görülmektedir⁽⁹⁾.

Hastanemizde Ocak 2013 - Mayıs 2019 döneminde yoğun bakım servislerine yatan hastalardan, tarama için gönderilen rektal sürüntü örneği ile aynı dönemlerde yoğun bakım ve servislerde yatan hastalardan gönderilen kültür örneklerinde üreyen *Enterococcus* spp.'nin vankomisin direncinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde Ocak 2013-Mayıs 2019 tarihleri arasında 5249 rektal sürüntü örneği ve aynı dönemlerde yoğun bakım ve servislerde yatan hastalardan gönderilen çeşitli klinik örneklerden üreyen 1306 *Enterococcus* spp.'nin vankomisin direnci retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastanemizde yoğun bakım servislerine yatan her yeni hastadan tarama için rutin olarak alınan rektal sürüntü örneği ticari kromojenik VRE besiyerine (Gül Biyoloji Laboratuvarı (1 litre için Tripton 20 g, maya ekstresi 5 g, sodyum klorür 5 g, sodyum sitrat 1 g, eskülin 1 g, ferrik amonyum sitrat 0,5 g, sodyum azit 0,15 g, agar agar 15 g, vankomisin 6 mg, meropenem 10 mg, distile su) veya vankomisinli enterokok besiyerine (vankomisin 6 µg/ml içeren Triptik Soy Agar, Oxoid, İngiltere) ekilmiştir. Etüvde 36°C'de 48-72 saat bekletilmiştir. Kolonilere Gram boyama, katalaz, PYR testi yapılmıştır. Negatif kontrol olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, pozitif kontrol olarak *E.faecalis* ATCC 51299 kullanılmıştır. İzolatların vankomisin (30 µg) duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterlerine uygun olarak araştırılmıştır⁽⁴⁾. Bazı izolatlar için VITEK2 Compact (bioMerieux, Fransa) antibiyogram kartı AST-592 kullanılarak vankomisin duyarlılıkları belirlenmiştir. VRE bulunan hastalar izole tek kişilik odalara alınmıştır. Bir kez VRE pozitifliği tespit edilen hastalardan 5-7 gün arayla negatif kültür sonucu alınana kadar izolasyona devam edilmiştir⁽²⁰⁾.

Aynı dönemlerde çeşitli klinik örneklerden izole edilen, 1306 *Enterococcus* spp. retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastada birden fazla *Enterococcus* spp. ürettiğinde, sadece bir tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültürleri BacT/ALERT (bioMérieux, Fransa) kan kültürü otomatize sisteminde 7 gün inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren şişelerden % 5 koyun kanlı, eosin metilen mavisi (EMB) ve çikolata besiyerlerine ekim yapılmıştır. İdrar örnekleri % 5 koyun kanlı ve EMB besiyerlerine, diğer örnekler ise % 5 koyun kanlı, EMB ve çikolata besiyerlerine ekilmiş ve 37°C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojisi, boyanma özellikleri, PYR ve katalaz testleri yönünden değerlendirilmiştir. İzolatların antibiyotik duyarlılıkları VITEK2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile belirlenmiş ve CLSI kriterlerine göre değerlendirilmiştir⁽⁵⁾.

BULGULAR

Laboratuvarımıza gönderilen 5249 rektal sürüntü tarama örneğinin, 316'sında (% 6) VRE üremesi saptanmıştır. Tarama örneklerinde VRE oranı 2013'te % 5,5 iken, 2019 yılında % 11,6'ya yükseldiği görülmüştür. VRE üreyen izolatların servislere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Yoğun bakımlar arasında en fazla üreme % 32 ile Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde, % 24 ile de Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmiştir.

2013 Ocak-2019 Mayıs döneminde servislerden ve yoğun bakımlardan gönderilen, çeşitli klinik örneklerden üreyen 1306 *Enterococcus* spp. örneğinin 51'inde (% 3,9) vankomisin direnci saptanmıştır. Kültür örneklerinde üreyen *Enterococcus* spp.'deki vankomisin direnci 2013'de % 1,6 iken 2017'de % 7,7 ile pik yaptığı görülmüştür. Tablo 2'de klinik örneklerde

Tablo 1. Rektal sürüntü örneklerinde üreyen VRE izolatlarının yıllara göre servis dağılımı [n(%)].

YIL	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2013-2019
SERVİSLER								
Anestezi YBÜ	13 (54)	15 (56)	22 (51)	26 (26)	1 (4)	12 (31)	11 (19)	100 (32)
Dahiliye YBÜ	0	4 (15)	6 (14)	28 (29)	11 (41)	7 (18)	15 (26)	71 (22)
Koroner YBÜ	0	0	4 (9)	5 (5)	3 (11)	2 (5)	0	14 (4)
Nöroloji YBÜ	10 (42)	8 (29)	9 (21)	22 (22)	4 (15)	7 (18)	14 (24)	74 (23)
Palyatif Bakım Ünitesi	0	0	1 (2)	16 (16)	8 (29)	7 (18)	17 (29)	49 (15)
Kardiyovasküler YBÜ	1 (4)	0	1 (2)	1 (1)	0	4 (10)	1 (2)	8 (3)
Toplam (%)	24 (8)	27 (8)	43 (14)	98 (31)	27 (8)	39 (12)	58 (18)	316 (100)

VRE: Vankomisin dirençli enterokok, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 2. Çeşitli klinik örneklerinden üreyen VRE izolatlarının yıllara ve servislere göre dağılımı [n(%)].

YIL	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2013-2019
SERVİSLER								
Anestezi YBÜ	3	2	2	2	2	7	0	18 (35)
Dahiliye YBÜ	0	1	0	1	3	2	1	8 (16)
Koroner YBÜ	0	0	0	1	0	0	1	2 (4)
Nöroloji YBÜ	1	0	1	1	1	0	0	4 (8)
Palyatif Bakım Ünitesi	0	0	0	0	4	2	1	7 (14)
İntaniye Servisi	0	0	0	1	0	1	0	2 (4)
Onkoloji Servisi	0	0	0	0	3	0	0	3 (6)
Genel Cerrahi Servisi	0	0	0	0	0	2	0	2 (4)
Pediyatri YBÜ	0	0	0	0	0	2	0	2 (4)
Kardiyovasküler YBÜ	1	0	1	1	0	0	0	3 (6)
Toplam (%)	5 (10)	3 (6)	4 (8)	7 (14)	13 (25)	16 (31)	3 (6)	51 (100)

VRE: Vankomisin dirençli enterokok, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 3. Rektal sürüntü örneklerinde üreyen enterokokların yıllara göre vankomisin direnç oranları (%).

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Rektal sürüntü taramalarında vankomisin direnci	5,5	4,1	4,8	9,7	3,3	4,0	11,6

Tablo 4. Enterokok üreyen klinik örneklerin yıllara göre vankomisin direnç oranları (%).

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Üreme olan klinik örneklerde vankomisin direnci	1,6	3,3	3	4,4	7,7	4	11,6

üreyen VRE'nin yıllara ve servislere göre dağılımı gösterilmiştir.

2013-2019 döneminde laboratuvarımıza gönderilen rektal sürüntü tarama örneğinde üreyen 316 VRE ile klinik örneklerden üreyen toplam 1306 kültür örneğinde üreyen VRE'nin yıllara göre dağılımı Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir. Çalışma süresince en fazla üreme % 35 ile Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde, % 16 ile de Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmiştir.

Vankomisin direnci saptanan 51 klinik izolattan % 80'i idrar kültüründen, % 14'ü kan kültüründen, % 4'ü yara kültüründen, % 2'si eklem sıvısı kültüründen izole edilmiştir.

Rektal sürüntü örneklerinde üreyen 316 VRE pozitif hastanın eş zamanlı olarak 15'inde (% 4,7) klinik örneklerde de (idrara, kan, yara) VRE üremiştir. Diğer taraftan bakıldığında, klinik örneklerinden VRE üreyen 51 hastanın 15'inde (% 29), aynı zamanda rektal sürüntü örneklerinde de VRE saptanmıştır.

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda hastanelerde VRE taşıyıcılarının belirlenmesi için hastane genelinde bir tarama programının gerekliliği ve haftalık tarama yapılmasının, VRE'nin nozokomiyal geçişini engellemekte yardımcı olduğu gösterilmiştir^(13,14). Aktif süreyans, etkili ve yaygın enfeksiyon kontrol önlemleri ve tüm paydaşlar arasında iyi iletişim, VRE pozitif hastaların belirlenmesi, el hijyeni, eğitim, temas önlemleri, aktif gözetim, çevre temizliği ve kontrollü antibiyotik verilmesi, VRE enfeksiyonlarının

önlenmesi ve kontrolünde bilinen stratejilerdir⁽¹¹⁾.

Dünyada izole edilen enterokok enfeksiyonları arasında, en yüksek VRE oranı Amerika'da saptanmıştır. Amerika'da 2009-2010'daki verilere göre, enfeksiyonlardan izole edilen enterokokların % 38,6'sı ve bunların % 23,1'i cerrahi alandan izole edilen VRE enfeksiyonudur⁽⁴⁾. Kanada'daki enterokokların, vankomisine dirençli enterokok oranı % 6'dır⁽²⁷⁾. Avrupa'da ise oran giderek yükselmektedir. Avrupa Antimikrobiyal Direnç Süveyans Sistemi (EARSS) raporunda, VRE direnci 2013'te % 4 iken, 2014 yılında % 10,4'e, 2017'te % 14,9'a yükseldiği bildirilmiştir⁽²³⁾. Ülkemizden bildirilen VRE oranlarına baktığımızda; Avcioğlu ve ark.⁽¹⁾ 464 rektal sürüntü örneğinde % 6⁽²⁷⁾ oranında VRE bildirmişlerdir. Menteş ve ark.⁽¹⁶⁾ Yoğun Bakım ve Onkoloji bölümlerinden gönderilen 180 rektal sürüntü örneğinde % 3,2⁽⁴⁾ oranında VRE tespit etmişlerdir. Ergani ve ark.⁽⁸⁾ pediatrik hastaların rutin olarak tarandığı bir çalışmada, 2488 rektal sürüntünün % 1,5'inde VRE pozitifliği bulmuşlardır. Yiş ve ark.⁽²⁵⁾ 720 perirektal sürüntü örneğinde % 17,2 (121) oranında VRE bildirmişlerdir. Bulut ve ark.⁽²⁾ 2018 yılında 713 perirektal sürüntü örneğinde VRE oranını % 4,3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda rektal sürüntü örneklerindeki VRE oranlarımız; 2013'de % 5,5, 2014'te % 4,1, 2015'te % 4,8 iken 2016'da % 9,7'ye yükseldiği ve 2019'da pik yaparak % 11,6 olduğu saptanmıştır. 2013-2019 dönem ortalaması % 6 bulunmuştur. Vankomisin yakın zamana kadar çoğul dirençli enterokok enfeksiyonlarında güvenle kullanılabilir iken, son zamanlarda vankomisin direnç oranı hızla artmış ve VRE günümüzün sorunlu

bakterileri arasına girmiştir⁽²¹⁾. Çalışmamızda bulunan bazı yıllardaki VRE oranlarının düşüş göstermesi, antibiyotik kısıtlı bildirim kurallarına uygun antibiyogram sonucu verilmesi ve ampirik geniş spektrumlu başlanan tedavilerin, kültür sonucuna göre de-eskalasyon yapılarak düzenlenmesi sayesinde olabileceği düşünülmüştür. Bazı yıllarda artışı gözlemlenen VRE direnç sebebi olarak son yıllarda enterokoklarda artan antibiyotik direnci nedeniyle glikopeptidlerin kısıtlı antibiyogram bildirim kurallarına göre düzenlenmeyip tedavide daha sık kullanılmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

2013 Ocak-2019 Mayıs döneminde rektal sürüntü örneğinden üreyen 316 VRE pozitif hastanın 15'inde (% 4,7) klinik örneklerde de VRE saptanmıştır. Bu hastalarda gelişen VRE'nin etken olduğu enfeksiyonların, hastaların kendi mikrobiyal florasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Yani VRE tarama testi ile, VRE'nin etken olduğu bir enfeksiyon gelişen hastaların % 29'unda (15/51) risk önceden tespit edilebilmiştir.

Çeşitli klinik örneklerde üreyen VRE oranları hastanemizde; 2013 için % 1,6, 2014-2015 için % 3,3, 2016'da % 4,4 olup, 2017'de pik yaparak % 7,7'e yükseldiği ve 2018'de % 4 düştüğü görülmüştür. 2019'da ise % 6'ya yükseldiği saptanmıştır. 2013-2019 dönem ortalaması ise % 3,9 olarak saptanmıştır. Er ve ark.⁽⁷⁾ kan kültüründe üreyen bakterilerde yaptıkları çalışmada, % 5,4 oranında vankomisin direnci bildirmişlerdir. Ödemiş ve ark.⁽¹⁹⁾ çeşitli klinik örnekten izole ettikleri 390 örnekte vankomisin direncini, *E.faecium* için % 17, *E.faecalis* için % 2 oranında bildirmişlerdir. Savcı ve ark.⁽²¹⁾ 2018 yılında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 727 örnekte vankomisin direnç oranını *E.faecium* izolatlarında % 29,9, *E.faecalis* izolatlarında % 8,6 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda klinik örneklerdeki VRE oranları yıllar içinde değişkenlik göstermekle birlikte ülkemizden bildirilen verilerle paralellik gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tarama için gönderilen rektal sürüntü örneklerinde ve kültür örneklerinde de en fazla VRE üremesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde

görülmüştür. Rektal sürüntü örneklerinde VRE üremesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nden sonra en fazla Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde (% 23) görülmüştür. Kültür örneklerinde VRE üremesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nden sonra en fazla Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde (% 16) tespit edilmiştir. Avcıoğlu ve ark.⁽¹⁾ rektal sürüntü örneklerindeki VRE pozitifliğini en fazla Yoğun Bakım birimlerinden % 25 olarak bildirmişlerdir. Yiş ve ark.⁽²⁵⁾ perirektal sürüntü örneklerindeki VRE pozitifliğini % 25,2 oranında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nden bildirmişlerdir. VRE en fazla Yoğun Bakım Ünitesi'nden bildirilmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde tarama örnekleri ile kültür örneklerindeki VRE pozitiflik oranları karşılaştırıldığında, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'nde üreyen VRE oranları hariç VRE üremelerinin paralel olduğu görülmektedir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığının hazırlamış olduğu Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2017'de, Türkiye'de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların enfeksiyon türüne göre etken dağılımı verilmiştir. Buna göre, tüm enfeksiyonlar içinde *Enterococcus* spp. enfeksiyonları % 6,8 ile yüksek bir orana sahiptir. Pnömonilerde % 1,3, ventilatör ilişkili pnömonilerde % 0,2, kan dolaşımı enfeksiyonlarında % 10,8, üriner sistem enfeksiyonlarında % 10,8 oranları ile önemi artan bir bakteri haline gelmiştir. Aynı raporda *Enterococcus* spp.'nin vankomisin direnci kan kültürü örneklerinde % 25,5, idrar yolu örneklerinde *Enterococcus faecium*'da % 22,6 ve *Enterococcus faecalis*'te % 7,2 olarak saptanmıştır⁽²⁴⁾. Çalışmamızda VRE direnci 6 yıl içinde ortalama % 3,9 olarak saptanan 51 izolattan % 80'i idrar kültüründen, % 14'ü kan kültüründen, % 4'ü yara kültüründen, % 2'si eklem sıvısı kültüründen izole edilmiştir.

Tarama testi negatif olduğu halde VRE enfeksiyonu geliştiren hastalarda kaynağın tespit edilebilmesi için ortam taramaları yapılması ve moleküler tiplendirme çalışmaları ile izolatların birbiri ile ilişkilerinin araştırılması gerekmektedir.

Çalışmanın retrospektif olması nedeni ile yapılamamış olup çalışmamızda kısıtlılık oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada rektal sürüntü örneklerinde VRE oranı % 6 iken kültür örneklerinde üreyen enterokoklarda VRE oranı % 3,9 bulunmuştur. Servislere yatan hastalardan tarama örneklerinin alınarak VRE üreyen hastaların izole edilmesi, negatif kültür sonucu çıkana kadar tarama örneklerinin alınmasını ve enfeksiyon kontrol komitesi tarafından dikkatle izlenerek gerekli önlemlerin alınmasını öneriyoruz. VRE kolonizasyonunu ortadan kaldırmak ve gelişen enfeksiyonları tedavi etmek güç olduğundan, enfeksiyon kontrol önlemlerine gerekli özen gösterilmesine ve sürekli personel eğitimi yapılmasının ön plana çıkan uygulamalar olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda ülkemizde ve dünyada enterokoklarda artan vankomisin direnci nedeniyle bu antimikrobiyal ajanların daha dikkatli kullanılması gerektiği düşünülmüştür.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Avcioglu F, Altinöz Aytar A, Öztürk E, Şahin İ, Çalışkan E. Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Derg.* 2016;18(1):8-11.
2. Bulut A, Şengül H, Kaşıkçı ÖM. Vankomisine dirençli enterokok sürveyans çalışması: bir devlet hastanesi örneği. *JAREN.* 2018;4(1):21-7.
3. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013. Available at <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
4. Chiang HY, Perencevich, EN, Nair R, et al. Incidence and outcomes associated with infections caused by vancomycin-resistant enterococci in the United States: systematic literature review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(2):203-15. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.254>
5. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twentieth Informational Supplement, M100-S20, CLSI, Wayne, PA, (2010).
6. Cookson BD, Macrae MB, Barrett SP, et al. Guidelines for the control of glycopeptide resistant enterococci in hospitals. *J Hosp Infect.* 2006;62(1):6-21. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.02.016>
7. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2015;45(1):48-54. <https://doi.org/10.5222/TMCD.2015.048>
8. Ergani Ozcan A, Naas T, Baysan BO, et al. Nosocomial outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a paediatric unit at a Turkish university hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(5):1033-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn066>
9. Escout L, Bouam S, Frank-Soltysiak M, et al. Eradication of an outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE): the cost of a failure in the systematic screening. *Antimicrob Res Infect Control.* 2013;2:18. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-2-18>
10. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of enterococcus. *Microbiology.* 2009;155(6): 1749-57. <https://doi.org/10.1099/mic.0.026385-0>
11. Frakking FJ, Brill WS, Sinnige JC, et al. Recommendations for the successful control of a large outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a non-endemic hospital setting. *J Hosp Infect.* 2018;100(4): e216-e225. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.02.016>
12. Friden TR, Munsiff SS, Williams G, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *The Lancet.* 1993;342(8863):76-9. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91285-T](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91285-T)
13. Kampmeier S, Knaack D, Kossow A, et al. Weekly screening supports terminating nosocomial transmissions of vancomycin-resistant enterococci on an oncologic ward a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:48. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0206-z>
14. Lai CKC, Wong SYN, Lee SSY, et al. A hospital-wide screening programme to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2017;23(2):140-9. <https://doi.org/10.12809/hkjr1715387>
15. Lior L, Litt M, Hockin J, et al. Vancomycin-resistant enterococci on a renal ward in an Ontario hospital. *Can Commun Dis Rep.* 1996;22(15):125-8.
16. Menteş Ö, Balcı İ. Kısa Bildiri: Yoğun bakım ve onkoloji

- hematoloji hastalarında gastrointestinal sistemde kolonize olan enterokok türleri ve vankomisine direnç profilleri. *Mikrobiyol Bül.* 2007;41(4):585-9.
17. Nazik S, İnal Ş, Şahin AR, Yurttutan S, Ateş S. Retrospective evaluation of vancomycin-resistant Enterococci outbreak in neonatal intensive care unit. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2018;7:29-35. <https://doi.org/10.4274/mjima.2018.29>
 18. Noble WC, Virani Z, Cree RGA. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett.* 1992;93(2):195-8. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1992.tb05089.x>
 19. Ödemiş İ, Köse Ş, Ersan G, Çelik D, Akbulut İ. Hastanede yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Türk Hijyen Den Biyol Derg.* 2018;75(4):345-52.
 20. Popiel KY, Miller MA. Evaluation of vancomycin-resistant enterococci (VRE)-associated morbidity following relaxation of VRE screening and isolation precautions in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(7):818-25. <https://doi.org/10.1086/676860>
 21. Savcı Ü, Şahin M, Eser B. Klinik örneklerden izole edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* suşlarında antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. *J Health Sci Med.* 2018;1(1):4-8. <https://doi.org/10.32322/jhsm.405716>
 22. Sood S, Malhotra M, Das BK, Kapil A. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. *Indian J Med Res.* 2008;128(2):111-21.
 23. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System. EARS-Net Results; 2015; Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance/database/Pages/database.aspx>. Accessed May 25,2019.
 24. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/duyurular/997-2017.html>. Erişim tarihi 26.05.2019
 25. Yiş R. Vankomisine dirençli enterokok taramasında kültür sonuçlarının BD Gene Ohm Van R Test sonuçları ile karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2018;48(1):45-51.
 26. Young S, Nayak B, Sun S, Badgley BD, Rohr JR, Harwood VJ. Vancomycin-resistant enterococci and bacterial community structure following a sewage spill into an aquatic environment. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(18):5653-60. <https://doi.org/10.1128/AEM.01927-16>
 27. Zhanel GG, Adam HJ, Baxter MR, et al. Antimicrobial susceptibility of 22746 pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-11 study. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(Suppl 1):i7-22. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt022>

BİLİMSEL HAKEMLERE TEŞEKKÜR

ANKEM Dergisinin 34.cildindeki (2020) makaleleri bilimsel hakem olarak inceleyen, zaman ve emek harcayarak ANKEM Dergisinin kalitesinin artmasına yardımcı olan adları aşağıda belirtilen değerli meslekdaşlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

ANKEM Dergisi Editörleri
Derya AYDIN
Dolunay GÜLMEZ KIVANÇ
Deniz Bahar AKGÜN KARAPINAR

Harun AĞCA
Ayhan AKBULUT
Sıla AKHAN
Hikmet Eda ALIŞKAN
Firdevs AKTAŞ
Nezahat AKPOLAT
Orhan Cem AKTEPE
Murat ARAL
Gül BAKTIR
Zeynep BAYKAN
Hürrem BODUR
Salih CESUR
Neşe DEMİRTÜRK
Yücel DUMAN

Fahriye EKŞİ
J.Sedef GÖÇMEN
Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU
Nezahat GÜRLER
Gülşen HAZIROLAN
Ayten KADANALI
Oğuz KARABAY
Zehra KARACER
Ayşe Demet KAYA
Arif KAYGUSUZ
Filiz KİBAR
Bilgöl METE
Selçuk NAZİK
Cüneyt ÖZAKIN

Betil ÖZHAK
Duygu PERÇİN
Oğuz Reşat SİPAHİ
Meltem TAŞBAKAN
Süda TEKİN
Hrisi Bahar TOKMAN
İbrahim TUĞRUL
Hüseyin TURGUT
Salih TÜRKOĞLU
Gülgün YENİŞEHİRLİ
Gülden YILMAZ
Nisel YILMAZ
Reyhan YIŞ

ANKEM Dergisi Cilt 34 (2020)

KONU İNDEKSİ

İndeks yazarların verdiği anahtar sözcüklere göre hazırlanmış ve makalenin ilk sayfa numarası ile gösterilmiştir.
Sayı 1:1-31, Sayı 2:33-75, Sayı 3:77-111

- Acinetobacter baumannii 99
AIDS 71
Ampisilin 18
Antibiyotik direnci 48,99
Antifungal duyarlılık 77
Anti-Hepatit C virüs antikorları 13
Antimikrobiyal direnç 33,41
Aşı 6
- Beta-laktamaz 18
BLNAR 18
BLPAR 18
Bruselloz 65
- Candida 77
Cerrahi alan enfeksiyonu 91
Coronavirüs 25
COVİD-19 25
- Disk difüzyon 105
Doğrudan etkili antiviral 86
- E.coli 41
Ensefalopati 71
Enterobacteriaceae 33
Enterokok 105
Etkenler 91
- Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz 33
Genotip 13,86
- H.influenzae 18
Halk sağlığı 65
HIV 57,71
HIV ilişkili ensefalopati 71
- İdrar kültürü 48
İmmüsupresyon 57
İnfluenza 1,6
- K.pneumoniae 41
Kan kültürü 33,77
Kandidemi 77
Karbapenem direnci 33
Kronik Hepatit C 13,86
Kümülatif antibiyogram 99
- Nonfermentatif bakteriler 48
Non-invaziv skorlar 86
Nozokomiyal 6
- Oseltamivir 1
- Pandemi 25
Pneumocystis jirovecii 57
Pnömoni 1
Polimeraz zincir reaksiyonu 57
Prevalans 13
- Risk faktörü 91
- Sağlık çalışanı 6
Santral sinir sistemi enfeksiyonu 71
SARS-CoV-2 25
Seroprevalans 65
Solunum yolu virüsleri 1
- Üriner sistem enfeksiyonu 41
- Vankomisin direnci 105
VITEK 2 105
- Yatış süresi 91

ANKEM Dergisi Cilt 34 (2020)

YAZARLAR İNDEKSİ

Sayı 1:1-31, Sayı 2:33-75, Sayı 3:77-111

ACAR Ali 6	İŞİKGÖZ TAŞBAKAN Meltem 71
AĞAÇFİDAN Ali 65	
AKDAĞ Damla 1	KAHRAMAN Hasip 71
AKYOL Deniz 1	KANGÜL Handan 99
ALHAN Özlem 57	KILIÇ Arife 91
ATMACA Selahattin 99	KISMALI Erkan 1
	KİRİŞÇİ Özlem 105
BAŞARI Tuğçe 13	KORTEN Volkan 13
BEDER Duygu 77	KÖKSAL Muammer Osman 65
BEKA Hayati 65	KULA ATİK Tuğba 33,41
BULUT Cansu 1	KURU Cüneyt 86
CAN Barış 13	MERT Merve 71
CAN SARINOĞLU Rabia 13,57	
CHOUSEİN MEMETALİ Seichan 71	ODABAŞI Zekaver 57
ÇALIŞKAN Ahmet 105	ÖNAL Uğur 1
ÇEKEN Nihan 41	
ÇELİK Muhammet 99	POLAT Ceylan 25
ÇİÇEK Candan 1	PULLUKÇU Hüsnü 71
DAĞLI Özgür 91	SEZER Ebru 1
DEMİR ÇUHA Mervener 48	SİLİ Uluhan 13
DOĞAN Metin 77	SİPAHİ Oğuz Reşat 1
DUMAN Zehra Gül 6	
DURAN Hülya 41	ŞENCAN İrfan 6
DURMUŞ Mehmet Akif 65	
ERASLAN Cenk 71	TOSUN Fatma 91
ERDEM Hüseyin Aytaç 71	TUNÇEL Rasim 71
ERTÜRK ŞENGEL Buket 13,57	TÜKENMEZ TİGEN Elif 13,57
ESENKAYA TAŞBENT Fatma 77	
ESER Fatma 6	UYAN ÖNAL Ayşe 1
	UZAR Hanife 6
GULİYEVA Günel 1	UZUN Berrin 33
GÜR Hazal 18	UZUNER Nurullah 99
HAMİDİ Aziz Ahmad 86	YILDIRIM Çiğdem 1
HAYKIR SOLAY Aslı 6	YÜCE Deniz 6
HAZİROLAN Gülşen 18,48	