

Cilt 34

Sayı 2

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 Chemot-
herapy)

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 kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması** 33-40
Investigation of antimicrobial susceptibility in Enterobacteriaceae species isolated from blood cultures
Dr Öğr Üyesi Tuğba KULA ATİK, Doç Dr Berrin UZUN
- **İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz** 41-47
Antibiotic resistance rates of Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains isolated from urine culture: A four-year analysis
Uzm Dr Hülya DURAN, Uzm Dr Nihan ÇEKEN, Dr Öğr Üyesi Tuğba KULA ATİK
- **İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi** 48-56
Analysis of the distribution characteristics and antibiotic resistance of nonfermentative bacteria isolated from urine cultures
Araş Gör Dr Merve DEMİR ÇUHA, Doç Dr Gülşen HAZIROLAN
- **Bronkoalveolar lavaj örneklerinde *Pneumocystis jirovecii* pozitifliği ve ampirik tedavi yaklaşımı** 57-64
Pneumocystis jirovecii positivity and empirical treatment approach in bronchoalveolar lavage samples
Yrd Doç Dr Buket ERTÜRK ŞENGEL, Araş Gör Dr Özlem ALHAN
Uzm Dr Rabia CAN SARINOĞLU, Doç Dr Elif TÜKENMEZ TİGEN,
Prof Dr Zekaver ODABAŞI

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.ankemdernegi.org.tr

- **Bir üniversite hastanesine başvuran hastalarda *Brucella* seroprevalansı ve risk faktörlerinin araştırılması** 65-70

Investigation of Brucella seroprevalence and risk factors in patients admitting to a university hospital

Dr Muammer Osman KÖKSAL, Uzm Dr Mehmet Akif DURMUŞ, Dr Hayati BEKA,
Prof Dr Ali AĞAÇFİDAN

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Nörolojik tutulum ile gelen yeni tanı HIV olgusu: Ayırıcı tanıda yaşanan zorluklar** 71-75

A challenge of differential diagnosis: Neurological involvement in a HIV positive case

Dr Merve MERT, Dr Seichan CHOUSEIN MEMETALİ,
Uzm Dr Hüseyin Aytaç ERDEM, Uzm Dr Rasim TUNÇEL, Doç Dr Cenk ERASLAN,
Prof Dr Meltem İŞİKGÖZ TAŞBAKAN, Uzm Dr Hasip KAHRAMAN,
Prof Dr Hüsni PULLUKÇU

- **35.ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi Duyurusu** III

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

Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Enterobacteriaceae* Türlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması

Tuğba Kula Atik ©

Berrin Uzun ©

Investigation of Antimicrobial Susceptibility in *Enterobacteriaceae* Species Isolated From Blood Cultures

Öz

Kan dolaşımı enfeksiyonları en sık karşılaşılan invaziv enfeksiyonlardır. Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

Haziran 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında yatan hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyeleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bact/Alert® 3D (bioMérieux, Fransa) ve Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd. Çin) tam otomatik kan kültür sistemleri kullanılmıştır. Bakteri identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve Phoenix™ 100 otomatize identifikasyon sistemi kullanılarak yapılmıştır. Bakterilerin antibiyotiklere duyarlılık testleri Phoenix™ 100 (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) otomatize identifikasyon sistemi ile gerçekleştirilmiştir.

Toplam 22.786 kan kültürü örneğinden 717'sinde (% 3,1) *Enterobacteriaceae* türleri izole edilmiştir. En sık izole edilen tür *Escherichia coli* (% 44,7) iken, onu sırasıyla *Klebsiella spp.* (% 33,1), *Enterobacter spp.* (% 11,7), *Serratia marcescens* (% 4,8) ve *Proteus spp.* (% 3,9) izlemiştir. İzolatların % 58,7'si yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan izole edilmiştir. Tarama testlerine göre saptanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı *E.coli*'de % 42,5, *Klebsiella spp.*'de % 72,6, karbapenem direnci *E.coli*'de % 3,1, *Klebsiella spp.*'de % 35,4 ve *Enterobacter spp.*'de % 10,7 olarak saptanmıştır.

Klebsiella spp. ve *E.coli* izolatlarında tigesiklin, amikasin ve meropenem etkili ajanlarken diğer ajanlara yüksek direnç oranları saptanmıştır. *Klebsiella spp.* suşlarındaki yüksek direnç ülkemiz verilerinin üzerinde, *E.coli* suşlarında ise altında kalmıştır. GSBL ve karbapenem direnci ülkemiz verileriyle uyumlu bulunmuştur. Kan kültürlerinden izole edilen bakteri türleri ve antibiyotik duyarlılıkları bölgelere ve hastanelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle her merkez kendi etken ve direnç profilini düzenli aralıklarla saptayarak uygun antibiyotik politikalarını oluşturmalıdır.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, *Enterobacteriaceae*, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, kan kültürü, karbapenem direnci

ABSTRACT

Bloodstream infections are one of the most common invasive infections. In this study, we aimed to identify *Enterobacteriaceae* strains isolated from bloodstream infections and to investigate the antimicrobial susceptibility rates.

Enterobacteriaceae strains isolated from blood cultures of inpatients between June 2017-September 2019 were investigated retrospectively. Bact/ALERT 3D (bioMérieux, France) and Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd., China) automated blood culture systems was used. Bacterial identification was performed using conventional methods and Phoenix™ 100 automated identification system (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, USA). Antimicrobial susceptibility of bacteria was achieved with the Phoenix™ 100 automated identification system (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, USA).

Enterobacteriaceae strains were isolated from 717 samples (3.1 %) in 22,786 blood cultures. The most commonly isolated strain was *Escherichia coli* (44.7 %), followed by respectively *Klebsiella spp.* (33.1 %), *Enterobacter spp.* (11.7 %), *Serratia marcescens* (4.8 %) and *Proteus spp.* (3.9 %). 58.7 % of the isolates were isolated from patients in intensive care units. The prevalence of extended spectrum beta-lactamase detected by screening tests was 42.5 % in *E.coli*, 72.6 % *Klebsiella spp.*, carbapenem resistance was 3.1 % in *E.coli*, 35.4 % in *Klebsiella spp.*, and 10.7 % in *Enterobacter spp.*

Klebsiella spp. and *E.coli* isolates were determined to be effective against tigecycline, amikacin and meropenem and high resistance rates to other agents. The high resistance of *Klebsiella spp.* strains remained above the data of our country while *E.coli* strains remained below. ESBL and carbapenem resistance were found to be consistent with our country's data. Bacterial species isolated from blood cultures and their antibiotic susceptibility vary according to regions and hospitals. Each center should establish its own agent and resistance profile at regular intervals and establish appropriate antibiotic policies.

Keywords: antimicrobial resistance, blood culture, carbapenem resistance, *Enterobacteriaceae*, extended spectrum beta-lactamase

Received/Geliş: 19.03.2020
Accepted/Kabul: 16.06.2020
Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atıf/Cite as: Kula Atik T, Uzun B. Kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM Derg. 2020;34(2):33-40.

Tuğba Kula Atik
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Balıkesir - Türkiye
✉ tkulaatik@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2433-1977

B. Uzun 0000-0001-9115-5910
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği
İzmir - Türkiye

GİRİŞ

Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci gün geçtikçe artmakta ve tedavi seçeneklerinin birkaç grup antibiyotikle sınırlı kalmasına neden olmaktadır. Azalan tedavi seçenekleri, çoklu ilaç direncine sahip enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları önemli bir sorun haline getirmektedir⁽¹⁶⁾. Beta-laktamaz, beta-laktam antibiyotiklerin hidroliziyle bu antibiyotikleri inaktif hale getiren, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünün direnç mekanizmalarındandır⁽²⁴⁾. Genişlemiş spekturumlu beta-laktamazlar (GSBL) ise beta-laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayan enzimlerdir ve *Enterobacteriaceae* ailesi içinde en sık *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'de bulunmaktadır^(5,26).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan Gram negatif enterik çomaklar çoğunlukla çoklu antibiyotik direncine sahiptirler^(10,26). Karbapenemlerin GSBL üreten bakteriler ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılması, karbapenemaz üreten suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur⁽¹⁸⁾. Çeşitli karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae* türleri, epidemiyolojik özellikleri ülkeden ülkeye değişse de, dünya üzerinde gittikçe artan bir yayılım göstermektedirler. Karbapenemlere dirençli bu bakterilere bağlı enfeksiyonların nasıl tedavi edilecekleri büyük ölçüde belirsiz olup prognozları kötü ve mortaliteleri de oldukça yüksektir⁽¹⁵⁾.

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinin doğru yönlendirilmesi ve enfeksiyonların kontrolünün sağlanması için klinik izolatlardaki etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç paternlerinin her merkez tarafından sürekli olarak takip edilmesi gerekmektedir^(24,26,27). Bu nedenle çalışmamızda, kan kültürlerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* türlerinin tanımlanması ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumlarının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 900 yatak kapasitesine ve çeşitli

branşlarda toplam 19 adet yoğun bakım ünitesine sahip hastanemizin mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleşmiştir. Haziran 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında yatan hastalardan gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin antibiyotik direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Kan kültürü örnekleri, Haziran 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında BacT/Alert® 3D (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) tam otomatik kan kültür sisteminde, Ağustos 2018-Eylül 2019 tarihleri arasında ise Render BC128 (Shandong Huifa Electronics Technology Co., Ltd., Çin) tam otomatik kan kültür sisteminde beş gün süreyle (*Brucella* şüphesi bildirilmiş ise yedi gün süreyle) inkübe edilmiştir. Üreme sinyali veren şişelerden Gram boyama yapılmış ve örnekler % 5 koyun kanlı agar ve eozin metilen mavisi (EMB) agar besiyerlerine ekilerek 37°C'de 24-48 saat süresince inkübe edilmiştir. Koloni morfolojisi, Gram boyama, karbonhidrat ve sitrat kullanımı, üreaz üretimi, oksidaz testi gibi konvansiyonel yöntemler ve Phoenix™ 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tanımlanan *Enterobacteriaceae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)⁽²⁵⁾ sınır değerlerine göre Phoenix™ 100 otomatize identifikasyon sistemi (BD Phoenix System, Beckton Dickinson, ABD) ile belirlenmiştir. Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak GSBL ve karbapenemaz doğrulama testleri yapılamamış, otomatize identifikasyon sisteminden alınan sonuçlara göre olası oranlar bildirilmiştir. Her hastadan izole edilen ilk suş değerlendirmeye alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde laboratuvarımıza 22.786 kan kültürü örneği gönderilmiş, 4.997'sinde (% 21,9) üreme olmuştur. Üreme olan kan kültürlerinden izole edilen 717 (% 14,3) *Enterobacteriaceae* üyesi izolat çalışmaya dahil edilmiştir. İzole edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin tür düzeyinde dağılımı Tablo 1'de, kliniklere göre dağılımı Tablo 2'de, antibiyotik

Tablo 1. İzole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin cins ve/veya tür düzeyinde dağılımı.

Mikroorganizma	n (%)
E.coli	321 (44,7)
Klebsiella spp.	238 (33,1)
Enterobacter spp.	84 (11,7)
Serratia marcescens	35 (4,8)
Proteus spp.	28 (3,9)
Citrobacter spp.	6 (0,8)
Morganella morganii	5 (0,6)
Toplam	717 (100)

direnç durumları ise Tablo 3'te verilmiştir. Tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranı *E.coli* için % 42,5 (134/315), *Klebsiella* spp. için ise % 72,6 (170/234) olarak bulunmuştur. Ayrıca *E.coli*'de % 3,1

(10 suş), *Klebsiella* spp.'de % 35,4 (84 suş) ve *Enterobacter* spp.'de % 10,7 (9 suş) izolatta meropenem direnci saptanmıştır.

TARTIŞMA

Yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan bakteriyemi, yoğun bakım üniteleri gibi yüksek riskli alanlarda yatan hastalar için büyük bir risk faktörüdür⁽¹²⁾. Bakteriyemilere sebep olan mikroorganizmaların tanımlanmasında en önemli aşama kan kültürleri olup otomatize sistemlerle etken mikroorganizmalar ve direnç profilleri kısa sürede tespit edilebilmektedir⁽¹¹⁾. Çalışmamızda kan kültürlerindeki pozitiflik oranı % 21,9 bulunmuştur. Farklı hasta

Tablo 2. İzole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin tür düzeyinde kliniklere göre dağılımı [n (%)].

Mikroorganizma	Yoğun Bakım Üniteleri n (%)	Dahili Servisler n (%)	Cerrahi Servisler n (%)	Toplam n (%)
E.coli	141 (16,9)	150 (20,9)	30 (4,1)	321 (44,7)
Klebsiella spp.	191 (26,6)	36 (5,0)	11 (1,5)	238 (33,1)
Enterobacter spp.	42 (5,8)	40 (5,5)	2 (0,2)	84 (11,7)
Serratia marcescens	21 (2,9)	12 (1,6)	2 (0,2)	35 (4,8)
Proteus spp.	21 (2,9)	7 (0,9)	0	28 (3,9)
Citrobacter spp.	2 (0,2)	4 (0,5)	0	6 (0,8)
Morganella morganii	3 (0,4)	2 (0,2)	0	5 (0,6)
Toplam	421 (58,7)	251 (35,0)	45 (6,2)	717 (100)

Tablo 3. İzole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin tür düzeyinde antibiyotik direnç oranları*.

Antibiyotik	E.coli (321)		Klebsiella spp. (238)		Enterobacter spp. (84)	
	n	%	n	%	n	%
Ampisilin	215/317	67,8	234/234	DD	83/83	DD
Amoksisilin/ klavulanik asit	170/317	53,6	180/233	77,2	83/83	DD
Amikasin	4/309	1,2	69/237	29,1	2/80	2,5
Gentamisin	108/321	33,6	134/238	56,3	12/84	14,2
Netilmisin	96/301	31,8	127/219	57,9	9/80	11,2
Sefuroksim	148/300	49,3	165/222	74,3	83/83	DD
Seftriakson	138/315	43,8	170/234	72,6	24/82	29,2
Seftazidim	134/317	42,2	170/236	72	19/83	22,8
Sefepim	130/320	40,6	166/234	70,9	20/84	23,8
Siprofloksasin	148/320	46,2	150/234	64,1	13/83	15,6
Ertapenem	30/303	9,9	118/228	51,7	13/81	16
İmipenem	4/321	1,2	82/238	34,4	6/84	7,1
Meropenem	10/319	3,1	84/237	35,4	9/84	10,7
Piperasilin	215/317	67,8	234/234	100	22/81	27,1
Piperasilin/tazobaktam	42/321	13	140/236	59,3	17/82	20,7
Trimetoprim/sülfametoksazol	147/309	47,5	114/230	49,5	14/82	17
Tigesiklin	4/290	1,3	25/215	11,6	6/79	7,5
Aztreonam	124/307	40,3	160/228	70,1	20/83	24

*Devamı arka sayfadadır.

Tablo 3 (devam). İzole edilen Enterobacteriaceae üyelerinin tür düzeyinde antibiyotik direnç oranları.

Antibiyotik	Serratia marcescens (35)		Proteus spp. (28)		Citrobacter spp. (6)		Morganella morganii (5)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampisilin	35/35	DD	19/25	76	6/6	DD	5/5	DD
Amoksisilin/ klavulanik asit	33/33	DD	4/27	14,8	6/6	DD	5/5	DD
Amikasin	-	-	4/27	14,8	-	-	-	-
Gentamisin	3/35	8,5	8/28	28,5	2/6	33,3	-	-
Netilmisin	11/32	34,3	8/27	29,6	-	-	2/5	40
Sefuroksim	33/33	DD	7/18	38,8	6/6	DD	5/5	DD
Seftriakson	5/35	14,2	13/26	50	-	-	2/5	40
Seftazidim	2/33	6	2/27	7,4	-	-	2/5	40
Sefepim	4/35	11,4	3/27	11,1	-	-	-	-
Siprofloksasin	-	-	10/28	35,7	2/6	33,3	2/5	40
Ertapenem	-	-	4/25	16	-	-	-	-
İmipenem	3/35	8,5	16/16	DD	-	-	5/5	DD
Meropenem	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperasilin	4/33	12,1	19/25	76	-	-	-	-
Piperasilin/tazobaktam	-	-	-	-	-	-	-	-
Trimetoprim/sülfametoksazol	-	-	11/26	42,3	2/6	33,3	3/5	60
Tigesiklin	35/35	100	28/28	DD	-	-	5/5	100
Aztreonam	2/32	6,2	3/26	11,5	-	-	-	-

n: Dirençli izolat sayısı/Çalışılan izolat sayısı (%), DD: Doğal direnç

kapasitelerine sahip hastanelerde farklı kan kültürü pozitifliği oranları ile karşılaşılabilmektedir^(7,12,21).

Kan kültürü örneklerinin gönderildiği klinikler değerlendirildiğinde; kan kültürü pozitifliğinin daha sıklıkla dahili kliniklerde yatan hastalardan izole edildiği çalışmalar bildirilmekle birlikte^(3,12,21) daha sıklıkla yoğun bakım ünitelerinden gelen örneklerden izole edildiği çalışmalar da izlenmektedir^(3,17,20). Aynı şekilde kan kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin önemli bir kısmının yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalardan izole edildiği bildirilmektedir⁽¹¹⁾. Yirmi dört ülkeyi kapsayan uluslararası bir kohort çalışmasında, yoğun bakım ünitelerinde hastane kaynaklı bakteriyemilerden daha sıklıkla Gram negatif bakterilerin (% 58,3) izole edildiği belirtilmiştir⁽²³⁾. Çalışmamızda Gram negatif Enterobacteriaceae izolatlarının % 58,7'sinin yoğun bakım ünitelerinde, % 35'inin dahili servislerde ve % 6,2'sinin cerrahi servislerde tedavi gören hastalardan izole edildiği görülmüştür. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara, servislerde yatan hastalara kıyasla daha fazla invaziv girişimlerin uygulanması, bu hastalara yoğun ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla kullanılması ve bir kısım hastanın immün

baskılanmış olmasının bu enfeksiyonların yoğun bakım ünitelerinde fazla görülmesine sebep olduğu düşünülmüştür.

Ülkemizde kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan Gram negatif bakteriler içinde *E.coli* ilk sıralarda bulunmaktadır ve görülme sıklığı % 5,7-13'tür^(3,12,20,22). Çalışmamızda Enterobacteriaceae üyelerinden en sıklıkla *E.coli* (% 44,7) ve *Klebsiella* spp. (% 33,1) izole edilmiştir. Tür düzeyinde diğer Enterobacteriaceae üyeleri sırasıyla, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. ve *Morganella morganii* şeklindedir. Kan kültürlerinden izole edilen tüm Gram negatif etkenleri inceleyen çalışmalarda⁽²⁴⁾ benzer şekilde en sıklıkla *E.coli* (% 37,7) ve *Klebsiella pneumoniae* (% 22,6) izole edilmiştir. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaları inceleyen çalışmalarda Gram negatif etkenler % 18,9-39,0 oranlarında saptanırken, Gram negatif etkenler içerisinde sırasıyla *E.coli* % 20-57,5, *Klebsiella* spp. % 10,2-26,2 oranlarında bildirilmiştir^(20,21,22). İzole edilen etkenlerin dağılımı hastane tipine ve büyüklüğüne, bakteriyemilerin hastane veya toplum kökenli olmasına, bakteriyemilerin katekterle ilişkisine, uygulanan antibiyotik tedavi protokollerine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir⁽²⁰⁾.

GSBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, karbapenemlerin bu bakterilerle oluşan ciddi hastalıkların tedavisinde son savunma hattı olarak tercih edilmesine ve dolayısıyla karbapenemaz üreten suşların ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir. Karbapenemaz üretimi GSBL üretiminde olduğu gibi *Enterobacteriaceae* izolatlarında sıklıkla *K.pneumoniae* ve *E.coli* türlerinde görülmektedir⁽⁶⁾. Karbapenemaz ve GSBL varlığının rutinde test edilmesi önerilmemekte ancak, enfeksiyon kontrolü ve epidemiyolojik verilerin toplanması için gerekli olduğu belirtilmektedir⁽²⁶⁾. Güncellenen yeni sınır değerlere göre klinik izolatlarda rutin antibiyogram testleri sırasında bu direnç enzimlerinin belirlenmesine gerek olmasa da laboratuvarların olanaklarına göre belirlenmesi ve enfeksiyon kontrol çalışmalarına destek olunması kıymetlidir. Çalışmamızda tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranı, *E.coli* izolatlarında % 42,5, *K.pneumoniae* izolatlarında % 72,6 oranında saptanmıştır. HİTİT çalışmalarında ülkemizde GSBL sıklığı *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında sırasıyla % 32-42 ve % 33-41 olarak bildirilmiştir^(8,9). Sonraki yıllarda ülkemizden bildirilen bazı çalışmalarda GSBL pozitiflik oranı *E.coli* için % 14 ve *K.pneumoniae* için % 21 olarak oldukça düşük saptanırken⁽²¹⁾; sırasıyla Karaayak ve ark.⁽¹⁰⁾'nın % 32 ile % 38, Küçükateş ve ark.⁽¹²⁾'nin % 40 ile % 60, Şafak ve ark.⁽²⁰⁾'nin % 49 ile % 69,9 oranlarında saptanan bazı çalışmalarda olduğu gibi yıllar içerisinde artan oranlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda saptadığımız yüksek oranlar, yıllar içerisinde ülkemizdeki GSBL üreten suşların sıklığının ne kadar çok arttığını göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Çalışmamızda karbapenem direnci *E.coli*'de % 3,1, *Klebsiella* spp.'de % 35,4 ve *Enterobacter* spp.'de % 10,7 oranında saptanmış, diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde direnç saptanmamıştır. *Klebsiella* spp. suşlarındaki yüksek direnç ülkemiz verilerinin üzerinde kalırken, *E.coli* suşlarında ise ülkemiz verilerine göre daha düşük bulunmuştur. Ülkemizde 2012, 2013 ve 2014 yıllarında gerçekleştirilen çalışmalarda *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci saptanmazken sonraki yıllarda bildirilen çalış-

malarda yıllar içerisinde artan direnç oranlarına rastlanmıştır^(10,21,24). Karbapenem direncini *K.pneumoniae* için Er ve ark.⁽³⁾ % 3,7 saptarken; *E.coli* ve *K.pneumoniae* için sırasıyla Kılıç ve ark.⁽¹¹⁾ % 8,1 ve % 3,6, Küçükateş ve ark.⁽¹²⁾ % 18 ve % 12,5, Say Coşkun ve ark.⁽¹⁷⁾ % 4,7 ve % 31,5 olarak saptamışlardır. Ayrıca Say Coşkun ve ark.⁽¹⁷⁾ *Enterobacter* spp.'de meropenem ve imipenem direncini % 23,1 ile % 15,3 olarak saptarken; *Proteus* spp.'de ise meropenem direnci saptamamışlardır. HİTİT surveyans çalışmasında *E.coli* izolatlarında imipenem direnç saptanmazken, *K.pneumoniae*'de imipenem direnci % 1,3 olarak bulunmuştur⁽⁸⁾. Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance (CAESAR) 2015 yılı verilerine göre karbapenemlere karşı Gram negatif bakterilerde direnç oranlarının diğer antibiyotiklere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Karbapenem direnci *E.coli* için % 2, *K.pneumoniae* için % 30 olarak bildirilmiştir⁽²⁾. Çalışmamızda *S.marcescens* suşlarında karbapenem direnci saptanmazken ülkemizden direnç (% 8,7) bildirilmiştir⁽²²⁾. ABD ve Avrupa ülkelerini kapsayan çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *S.marcescens* suşlarında imipenem direnci % 7,2 olarak gözlemlenmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda hem tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranında hem de karbapenem direncinde saptanan oldukça yüksek oranlar son yıllardaki ülkemiz direnç verileriyle uyumlu olmakla birlikte izolatlarımızın çoğunun yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta örneklerinden elde edilmiş olması ile ilişkilendirilmiştir.

Aminoglikozid modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için, aminoglikozid grubunun diğer üyelerine kıyasla amikasinine karşı daha nadir direnç gelişmektedir⁽²⁸⁾. Central Asian and Eastern European Surveillance on Antimicrobial Resistance (CAESAR) çalışması verilerine göre Gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnç oranları *E.coli* için % 28, *K.pneumoniae* için % 44 olarak çalışmamızdan oldukça yüksek bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda gentamisin, *Enterobacter* spp., *S.marcescens* ve *Morganella morganii* için etkin iken netilmisin ise *Enterobacter* spp. ve *Citrobacter* spp. için etkin olarak tespit edilmiştir.

Amikasin ise *Klebsiella* spp. suşları dışında tüm *Enterobacteriaceae* izolatlarına karşı oldukça etkin olup *Klebsiella* spp. suşlarında kullanılabilir ikinci ajan olarak bulunmuştur. Asya ülkelerinden bildirilen SMART çalışmasında amikasin (% 8 direnç oranı) *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarına karşı en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur⁽¹³⁾. Afrika'dan bildirilen SMART çalışmasında *K.pneumoniae* izolatlarında amikasine karşı yine % 8 direnç saptanırken, amikasin ertapenemden sonra etkin ikinci antibiyotik olarak bildirilmiştir⁽¹⁾. Amikasin direncini *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarında Kılıç ve ark.⁽¹¹⁾ % 7 ile % 39,6, Küçükateş ve ark.⁽¹²⁾ % 18 ile % 25, Şafak ve ark.⁽²⁰⁾ % 2,5 ile % 5,5, Şirin ve ark.⁽²²⁾ % 6,2 ile % 24,1, Say Coşkun ve ark.⁽¹⁷⁾ % 3.8 ile % 9.6 olarak saptamışlardır. Temiz ve ark.⁽²⁴⁾ *E.coli* ve *K.pneumoniae* için % 47,6 ile % 45 direnç saptarken, *Enterobacter* spp. için dirençli suş saptamamışlardır. Amikasin hastanemiz izolatları için oldukça etkindir. Ancak aminoglikozidler in-vitro duyarlı bulunsalar bile ciddi enfeksiyonlarda tek başına kullanılmamaları gerektiği unutulmamalıdır⁽¹⁰⁾.

Tigesiklin direnci *E.coli*'de % 1,3, *K.pneumoniae*'da % 11,6 ve *Enterobacter* spp.'de % 7,5 saptanmıştır. *Proteus* spp.'nin tigesikline doğal dirençli, *S.marcescens* ve *Morganella* spp.'nin ise düşük tigesiklin duyarlılığı ile⁽¹⁴⁾ uyumlu olarak çalışmamızdaki bu izolatlar tigesikline dirençli bulunmuşlardır. *Citrobacter* spp. izolatlarına direnç saptanmamıştır. Dirençli izolatlarda kullanılması önerilen bu ajana karşı da direnç saptanmış olması tigesiklinin hastanemizde daha dikkatli kullanılması gerektiğini vurgulamıştır.

Karbapenemaz pozitif kökenlerde, karbapenemler, penisilinler ve sefalosporinlere direnç gelişmekte, beraberinde aminoglikozidler, florokinolonlar ve trimetoprim-sülfametoksazole direnç mekanizmalarını kodlayan genler de taşınmaktadır⁽⁴⁾. Çalışmamızda *Enterobacter* spp. ve *S.marcescens* suşları dışındaki tüm izolatlarda kinolon ve trimetoprim-sülfametoksazol direnci % 33 ve üzerinde oranlarda saptanmıştır. Ülkemizde farklı çalışmalarda siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol direncinin değişen oranlarda olduğu görülmüştür^(21,24).

Çalışmamızda *S.marcescens*, *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. ve *Morganella morgani* suşlarında sefalosporinlere ve monobaktamlara düşük direnç saptanması ya da hiç direnç saptanmaması nedeniyle bu ajanların oldukça etkin antimikrobialer olduğu düşünülmüştür. Ayrıca bu etken mikroorganizmalarda karbapenem direnci saptanmamıştır. Ülkemizdeki çalışmalardan daha düşük oranlarda^(17,22) direnç saptanması bu ajanların hastanemizde uygulanan kısıtlı antibiyotik bildirimlerine ve uygulamalarına bağlanmıştır. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları tedavi alternatifleri arasında yer almasına karşın, bu grup ilaçlarla tedavi başarısızlıklarıyla karşılaşılabilmektedir⁽¹⁰⁾. Temiz ve ark.⁽²⁴⁾ *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında piperasilin-tazobaktam direncini % 76,2 ve % 65, Karaayak ve ark.⁽¹⁰⁾ % 50 ve % 62 oranlarında bulmuşlardır. HİTİT surveyans çalışmasında⁽⁹⁾ sırasıyla % 10 ve % 22 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda amoksasilin-klavulanik asit *Proteus* spp. suşlarında etkinken diğer suşlarda etkisiz bulunmuş, piperasilin-tazobaktam ise *Klebsiella* spp. suşları dışında oldukça etkin bir ajan olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda saptadığımız direnç oranları ülkemiz verileriyle uyumludur.

Etken mikroorganizmalara göre özetlersek, *Klebsiella* spp. izolatlarında tigesiklin en etkili ajan iken, tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranı % 72,6 ve karbapenem direnci % 35,4 ile oldukça yüksektir. Özellikle 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere ve monobaktamlara karşı çok yüksek direnç saptanmıştır. Amikasin direnci % 29,1'lik oran ile diğer ajanlara göre göreceli olarak düşük gözlenmiştir. *E.coli* izolatlarında amikasin, tigesiklin ve karbapenemler etkin ajanlardır. Tarama testlerine göre saptanan GSBL pozitiflik oranı % 42,5 ile yüksek oranda tespit edilmiştir. Diğer antimikrobiallere direnç ise *Klebsiella* spp. izolatları kadar olmasa da yüksek bulunmuştur. *Enterobacter* spp. izolatlarında % 10,7 karbapenem direnci gözlenmiştir. *Enterobacter* spp. izolatlarına karşı da en etkin ajan olarak tigesiklin ve aminoglikozidler tespit edilmiş, ayrıca diğer ajanların da etkili olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, GSBL aktarımı plazmid ve transpozon aracılığıyla olmakta

ve GSBL üreten suşlar diğer antibiyotiklere karşı da direnç oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamız, hastanemizde enfeksiyon koruma önlemlerinin gözden geçirilmesi ve var olan önlemlerin arttırılması gerektiğini göstermektedir. Ayrıca belirli aralıklarla direnç verilerinin gözden geçirilmesi ve uygulanmakta olan kısıtlı antibiyotik bildirimleri uygulamalarının devamlılığının sağlanması gerektiği sonuçlarına varılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.




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

KAYNAKLAR

1. Brink AJ, Botha RF, Poswa X, et al. Antimicrobial susceptibility of gram negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART Study 2004-2009): impact of new carbapenem breakpoints. *Surg Infect. (Larchmt)*. 2012;13(1):43-9.
2. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance CAESAR Annual Report 2016: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2016/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2016>.
3. Er H, Aşık G, Yoldaş Ö, Demir C, Keşli R. Kan kültürlerinde izole edilerek tanımlanan mikroorganizmaların ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2015;45(1):48-54.
4. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis.* 2005;5:24.
5. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, *J Hosp Infect.* 2009;73(4):345-54.
6. Gulmez D, Woodford N, Palepou MFI, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(6):523-6.
7. Güngör S, Karaayak Uzun B, Gül Yurtsever S, Baran N. Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *ANKEM Derg.* 2012;26(4):171-5.
8. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö, ve ark. Türkiye’de hastane izolatu gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: çok merkezli HITIT süveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(4):537-44.
9. Gür D, Hascelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother.* 2009;21(4):383-9.
10. Karaayak Uzun B, Gungor S, Şerifhan İlgun M, Ozdemir R, Baran N, Yuksel Ergin O. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *ANKEM Derg.* 2012;26(4):181-6.
11. Kılıç Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *Int J Basic Clin Med.* 2015;3(3):125-30.
12. Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki.* 2016;54(2):97-102.
13. Lu PL, Liu YC, Toh HS, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of gram negative bacteria causing urinary tract infections in Asia Pacific region: 2009-2010 results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(1):37-43.
14. Milatovic D, Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC. Activities of the glycolcycline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates. *J Antimicrobial Agents and Chemother.* 2003;47(1):400-4.
15. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment options for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(2):ofv050.
16. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-8.
17. Say Coşkun US. Kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2018;32(2):45-52.
18. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(8):809-8.
19. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram negative organisms isolated

- from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4):443-8.
20. Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg.* 2016;29(2):60-4.
 21. Şahin İ, Çalışkan E, Öztürk E, ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Düzce Tıp Derg.* 2013;15(2):11-4.
 22. Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(3):269-78.
 23. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT international cohort study. *Intensiv Care Med.* 2012;38(12):1930-45.
 24. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş, Çelen MK. Kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci. *Klimik Derg.* 2014;27(2):62-8.
 25. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. <http://www.eucast.org>
 26. Topkaya Eren A, Aydın Kurç Mine, Tombak Ö, Gülen D. Kan kültürlerinde üreyen Enterobacteriaceae izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz ve karbapenemaz varlığının araştırılması. *Namık Kemal Tıp Derg.* 2018;6(3):88-95.
 27. Uzun B, Güngör S, Sezak N, Afşar İ, Şerifhan İlgün M, Demirci M. Changes in resistance percentage to antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* strains isolated from blood cultures of intensive care unit patients. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2014;71(1):1-8.
 28. Uzun B, Güngör S, Yurtsever S, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *ANKEM Derg.* 2012;26(2):55-60.

İdrar Kültüründen İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları: Dört Yıllık Analiz

Hülya Duran 
Nihan Çeken 
Tuğba Kula Atik 

Antibiotic Resistance Rates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Urine Culture: A Four-Year Analysis

Öz

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) her yaş grubunda en sık görülen enfeksiyonlardandır. ÜSE'de en sık izole edilen etken *Escherichia coli*'dir. Gram negatif bakteriler arasında *Klebsiella pneumoniae* *E.coli*'den sonra en sık izole edilen ikinci patojendir. Tedavi genellikle ampirik başlanmaktadır. Bu çalışmada idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* türlerinin antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması ve ampirik antibiyotik seçimine yol gösterilmesi amaçlanmıştır.

2016-2019 yılları arasında, ayaktan ve yatan hastalardan Balıkesir Devlet Hastanesi (400 yataklı) mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar örnekleri analiz edilmiş, *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları çalışmaya dahil edilmiştir. Antibiyotik direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir. Bakteri tanımlaması ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır.

Çalışma süresinde 18.888 idrar örneği değerlendirilmiş ve 5.547'sinde (% 29,4) üreme raporlanmıştır. İdrar kültürlerinden en sık izole edilen mikroorganizmalar *E.coli* (% 55,6) ve *K.pneumoniae* (% 14,2) olarak tespit edilmiştir. İzole edilen *E.coli* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin (% 64,7), *K.pneumoniae*'nin ise amoksisilin-klavulanat (% 64,7) olarak saptanmıştır. Direnç oranları *E.coli* ve *K.pneumoniae* türlerinde sırasıyla şu şekildedir: siprofloksasin % 42,9 ve % 58,5, trimetoprim/sülfometoksazol % 42,6 ve % 53,3, seftriakson % 38,5 ve % 57,2. *E.coli* suşlarında amoksisilin-klavulanata % 42,3, nitrofurantoine % 7,6 direnç saptanmıştır. İzolatların en duyarlı olduğu antibiyotiklerin karbapenemler ve amikasin olduğu bulunmuştur. Ayrıca direnç oranlarının yıldan yıla değiştiği gözlenmiştir.

Antibiyotik direncinin artması ÜSE'lerin tedavisini zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmalar, bölgesel olarak antimikrobiyal ajanlara direnç profilini görmek ve ampirik tedaviye karar vermek için yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal direnç, *E.coli*, *K.pneumoniae*, üriner sistem enfeksiyonu

ABSTRACT

Urinary system infections (UTIs) are among the most common infections in all age groups. *Escherichia coli* is the most frequently isolated microorganism in UTI. Among Gram negative bacteria, *Klebsiella pneumoniae* is the second most common pathogen isolated after *E.coli*. Treatment is generally started empirically. The aim of this study was to investigate the antimicrobial resistance rates of *E.coli* and *K.pneumoniae* species isolated urine cultures and to guide empirical antibiotic selection.

Urine samples from outpatients and hospitalized patients that were submitted of the microbiology laboratory of Balıkesir State Hospital (400 beds) between 2016 and 2019 years, were analyzed, *E.coli* and *K.pneumoniae* strains were included in this study. Antibiotic resistance was analyzed retrospectively. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed using conventional methods and automated systems.

During the study period, 18,888 urine samples were evaluated and growth was reported in 5,547 (29.4 %). The most common isolated microorganisms from urine cultures was *E.coli* (55.6 %), and *K.pneumoniae* (14.2 %). *E.coli* strains showed the highest resistance to ampicillin (64.7 %) and *K.pneumoniae* showed the highest resistance to amoxicillin-clavulanate (64.7 %). Resistance rates in *E.coli* and *K.pneumoniae*, respectively, were as follows: ciprofloxacin 42.9 % and 58.5 %, trimethoprim/sulphamethoxazole 42.6 % and 53.3 %, ceftriaxone 38.5 % and 57.2 %. *E.coli* strains showed resistance to amoxicillin-clavulanate (42.3 %) and nitrofurantoin (7.6 %). The most effective antibiotics for all isolates were carbapenems and amikacin. Also, the resistance rates changed year by year.

Urinary tract infections are becoming difficult to treat because antibiotic resistance rates are increasing. The data generated will be useful to decide empiric therapy on the local epidemiological resistance profile of the antimicrobial agents.

Keywords: antimicrobial resistance, *E.coli*, *K.pneumoniae*, urinary tract infection

Received/Geliş: 06.05.2020

Accepted/Kabul: 06.07.2020

Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atf/Cite as: Duran H, Çeken N, Kula Atik T. İdrar kültüründen izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranları: Dört yıllık analiz. ANKEM Derg. 2020;34(2):41-7.

Hülya Duran

Balıkesir Devlet Hastanesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Balıkesir - Türkiye

✉ hulyaduran61@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4838-0730

N. Çeken 0000-0003-1877-7320

Balıkesir Devlet Hastanesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Balıkesir - Türkiye

T. Kula Atik 0000-0002-2433-1977

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Balıkesir - Türkiye

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) her yaş grubunda görülen, gerek hastane gerekse toplum kaynaklı enfeksiyonlar içerisinde klinikte en sık karşılaşılan hastalıklardan birisidir^(13,19). Tüm dünyada asemptomatik bakteriüriden, hayatı tehdit edebilecek ciddi enfeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede görülebilmekte ve önemli bir morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır^(2,19,20).

Tüm yaş gruplarında ve her iki cinste toplum kökenli ve hastane kökenli ÜSE'lere en sık neden olan mikroorganizmalar, Gram negatif bakterilerdir. Bunlar arasında en sık (% 50-90) izole edilen etken *Escherichia coli* iken *Klebsiella pneumoniae* onu izlemektedir^(2,8,13,15,19,20).

ÜSE'lerin tedavisinde antibiyotikler sıklıkla ampirik olarak başlanmaktadır. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SXT), siprofloksasin ve beta-laktamlar tedavide en sık kullanılan ajanlardır^(8,13,15,22). Ancak ampirik olarak başlanan antibiyotiklere karşı da giderek artan oranda direnç geliştiği bildirilmektedir⁽¹³⁾. Artan bu antimikrobiyal direnç profili ampirik antibiyotik seçiminde önemli bir sorun oluşturmakta ve tedavi başarı oranlarını düşürmektedir^(2,19,22). Hastaneler ve hatta klinikler arasında bile farklı antimikrobiyal direnç oranları görülebileceği gözönüne alındığında her merkezin kendi antibiyotik direnç profillerini düzenli olarak değerlendirmesi, antimikrobiyal politikaların belirlenmesine katkı sağlayacaktır^(3,8,13,15,20).

Bu amaçla çalışmamızda, idrar kültürlerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* türlerinin tanımlanması, antimikrobiyal direnç oranlarının araştırılması ve ampirik antibiyotik tedavi seçimine yol gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, 2016-2019 tarihleri arasında Balıkesir Devlet Hastanesi (400 yataklı) mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen, erişkin hastalara ait invaziv olmayan idrar kültürü örneklerinden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* türleri

dahil edilmiştir. Antibiyotik direnç durumları retrospektif olarak incelenmiştir.

Tüm idrar örnekleri 0,01 ml kapasiteli steril plastik halka öze ile % 5 koyun kanlı agar ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) agara ekilerek 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Tek/iki tip üropatojen ve $\geq 10^4$ cfu/ml üremesi olan örnekler anlamlı üreme kabul edilip değerlendirilmeye alınmıştır⁽¹⁴⁾.

Kültürde üreyen izolatların tanımlanması koloni morfolojisi, Gram boyama, karbonhidrat ve sitrat kullanımı ve üreaz üretimi gibi konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 otomatize identifikasyon sistemi (Beckton Dickinson, ABD) ile yapılmıştır. İzolatların invitro antibiyotik duyarlılıkları Phoenix TM 100 otomatize identifikasyon sistemi (Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak tespit edilmiş ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre yorumlanmıştır⁽¹⁰⁾. Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) doğrulama testleri yapılamamış, otomatize identifikasyon sisteminden alınan sonuçlara göre olası oranlar bildirilmiştir.

BULGULAR

Dört yıllık süreçte toplam 18.888 idrar örneğinin 5.547'sinde (% 29,4) anlamlı üreme gözlenmiştir. Üreyen bakterilerin 4.087'si (% 73,7) *Enterobacteriaceae* türleri olarak tanımlanmış, 3.085 *E.coli* suşu ve 790 *K.pneumoniae* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. İdrar kültürlerinden en sık izole edilen etken *E.coli* (% 55,6) iken ikinci sıklıkta *K.pneumoniae* (% 14,2) saptanmıştır. *E.coli* ve *K.pneumoniae* üremesi tespit edilen örneklerin kliniklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 3.875 örnekten % 69'unun kadın, % 31'inin erkek hastalara ait oldukları gözlenmiştir.

izole edilen *E.coli* suşlarının en dirençli olduğu antibiyotik ampisilin (% 64,7), en duyarlı olduğu ise % 2,5 direnç oranıyla imipenem/meropenem olarak saptanmıştır. Yüksek dirence sahip diğer antibiyotikler sırasıyla siprofloksasin (% 42,9), TMP-SXT (% 42,6) ve

Tablo 1. E.coli ve K.pneumoniae üremesi tespit edilen örneklerin kliniklere göre dağılımı.

Klinik	E.coli		K.pneumoniae		E.coli ve K.pneumoniae Toplam Üreme	Üreme Saptanan Toplam Örnek
	n	%	n	%	%	n
Poliklinik	2.119	72,4	386	13,2	85,6	2.928
YBÜ	575	30,8	296	15,8	46,6	1.869
Servis	391	52,1	108	14,4	66,5	750
Toplam	3.085	55,6	790	14,2	69,8	5.547

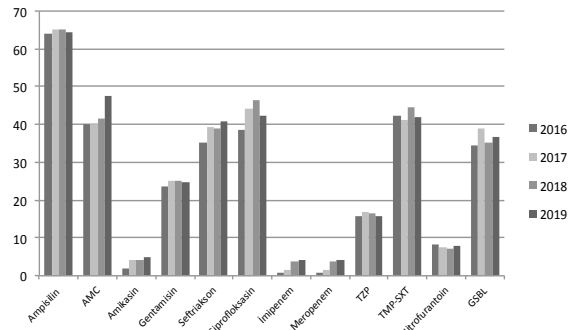
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

Tablo 2. İdrar kültüründen izole edilen E.coli ve K.pneumoniae türlerinin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları.

Antibiyotik	E.coli n=3085		K.pneumoniae n=790	
	n	%	n	%
Ampisilin	1.995	64,7	-	-
AMC*	1.305	42,3	511	64,7
Amikasin	115	3,7	153	19,4
Gentamisin	762	24,7	310	39,2
Seftriakson	1.189	38,5	452	57,2
Siprofloksasin	1.323	42,9	462	58,5
İmipenem	78	2,5	163	20,6
Meropenem	78	2,5	163	20,6
TZP*	501	16,2	393	49,7
TMP-SXT*	1.314	42,6	421	53,3
Nitrofurantoin	236	7,6	-	-
GSBL pozitif*	1.119	36,3	372	47,1

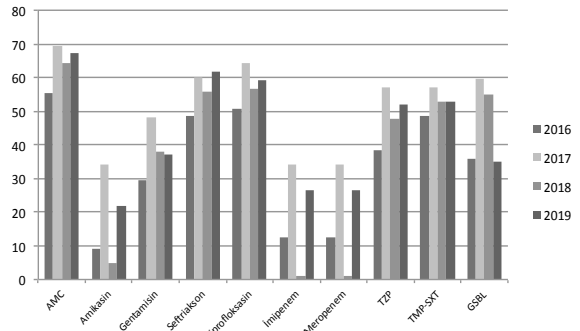
*AMC: Amoksisilin-klavulanat, TZP: Piperasilin-tazobaktam, TMP-SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

amoksisilin-klavulanat (AMC) (% 42,3) olarak tespit edilmiştir. *K.pneumoniae*'da AMC en etkisiz antibiyotik (% 64,7 direnç) olarak saptanmıştır. Onu sırasıyla siprofloksasin (% 58,5), seftriakson (% 57,2) ve TMP-SXT'nin (% 53,3) takip ettiği görülmüştür. *K.pneumoniae* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik ise % 19,4 direnç oranıyla amikasin olarak tespit edilmiştir. GSBL pozitifliği *E.coli* suşlarında % 36,3, *K.pneumoniae*'da ise % 47,1 oranında bulunmuştur (Tablo 2). *K.pneumoniae* suşları ampisiline doğal dirençli olduğu için değerlendirilmeye alınmamıştır. Ayrıca nitrofurantoin *Enterobacteriaceae* türlerinde sadece *E.coli* suşlarında önerildiği için *K.pneumoniae* izolatlarında değerlendirme dışı bırakılmıştır⁽¹⁰⁾. Her iki izolat kendi arasında değerlendirildiğinde *K.pneumoniae* suşlarının *E.coli*'ye göre tüm antibiyotiklere daha yüksek oranda dirençli olduğu saptanmıştır.



AMC: Amoksisilin-klavulanat, TZP: Piperasilin-tazobaktam, TMP-SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

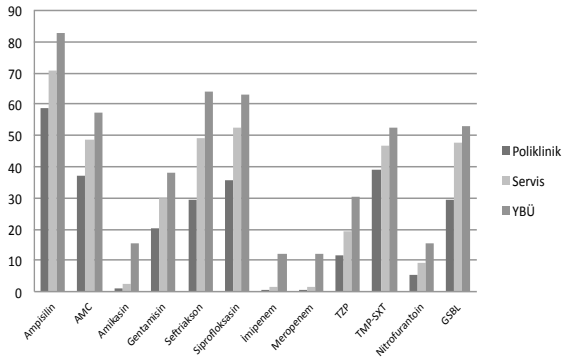
Şekil 1. İdrar kültüründen izole edilen E.coli suşlarının yıllara göre çeşitli antibiyotiklere direnç profili (%).



AMC: Amoksisilin-klavulanat, TZP: Piperasilin-tazobaktam, TMP-SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Şekil 2. İdrar kültüründen izole edilen K.pneumoniae suşlarının yıllara göre çeşitli antibiyotiklere direnç profili (%).

Direnç oranları kliniklere göre değerlendirildiğinde ayaktan hastalara ait örneklerde direnç oranları en düşük iken YBÜ'den gelen örneklerde her iki etken için de tüm antibiyotiklere karşı çok daha yüksek oranlarda direnç tespit edilmiştir (Şekil 3, 4). Ayrıca direnç oranlarının yıllar içinde dalgalanmalar gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 1, 2).



AMC: Amoksisilin-klavulanat, TZP: Piperasilin-tazobaktam, TMP-SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

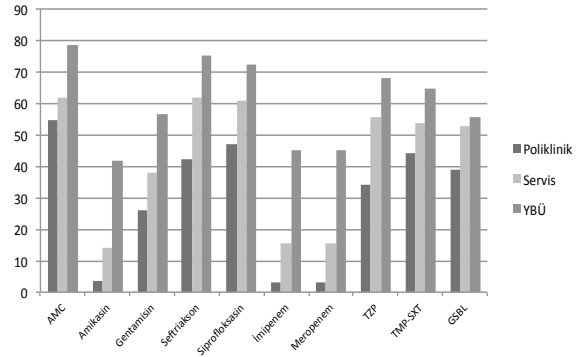
Şekil 3. İdrar kültüründen izole edilen *E.coli* suşlarının kliniklere göre çeşitli antibiyotiklere direnç profili (%).

TARTIŞMA

Antibiyotik direnci, önceleri hastane enfeksiyonları için önemli bir sorun iken günümüzde toplum kökenli etkenler için de önemli bir problem haline gelmiştir⁽¹²⁾. Uygunsuz antibiyotik kullanımı *Enterobacteriaceae* türlerinde antibiyotik direncine ve tedavi başarısızlıklarına yol açmaktadır ve bu durum tüm dünyada giderek artmaktadır⁽¹¹⁾.

Ülkemizde ve dünyada ÜSE'lerin en sık görülen etkeni *E.coli*'dir⁽¹¹⁾. Gram negatif bakteriler değerlendirildiğinde *E.coli*'den sonra en sık izole edilen patojen ise *K.pneumoniae*'dir^(13,19). Yaptığımız çalışmada erişkin hastalara ait 18.888 idrar örneğinde hem ayaktan hem de yatan hastalarda en sık etken olarak *E.coli* (% 55,6), ikinci sıklıkta *K.pneumoniae* (% 14,2) türleri saptanmıştır ve yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur^(2,9,13,19,20). Tosun ve ark.⁽²⁰⁾ 2012-2014 yılları arasında yaptıkları çalışmada ÜSE'de *E.coli* sıklığını poliklinik hastalarında yatan hastalara göre daha yüksek oranda tespit ederken, *K.pneumoniae* sıklığını yatan hastalarda daha yüksek olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da etkenlerin kliniklere göre dağılımı değerlendirildiğinde *E.coli* suşları en yüksek oranda ayaktan hastalardan izole edilirken *K.pneumoniae* suşlarının yatan hastalarda daha fazla oranda izole edildiği görülmüştür.

Günümüzde TMP-SXT, siprofloksasin ve beta-laktamlar ÜSE'nin tedavisinde, özellikle ampirik teda-



AMC: Amoksisilin-klavulanat, TZP: Piperasilin-tazobaktam, TMP-SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

Şekil 4. İdrar kültüründen izole edilen *K.pneumoniae* suşlarının kliniklere göre çeşitli antibiyotiklere direnç profili (%).

vide, en sık kullanılan ajanlardandır ve bunlara duyarlılık gittikçe azalmaktadır^(7,8,15). Sefalosporinlerin de, özellikle üçüncü kuşağın, artan klinik kullanımı başta *K.pneumoniae* olmak üzere *Enterobacteriaceae* türlerinde dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmuştur⁽¹⁾. Yaptığımız çalışmada Aşgın ve ark.'nın⁽⁴⁾ çalışmasına benzer şekilde *E.coli*'de en yüksek direnç oranı ampisiline, *K.pneumoniae*'de ise AMC'ye karşı saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca her iki etken için de siprofloksasin, TMP-SXT, AMC ve seftriaksonun en yüksek direnç oranlarına sahip diğer antibiyotikler olduğu görülmüştür. *E.coli* suşlarında ampisilin ve TMP-SXT direncinin dört yılda pek değişim göstermediği, AMC'ye karşı direncin 2019 yılında belirgin olarak arttığı, seftriakson ve siprofloksasinin direnç oranlarının ise yıllar içinde artarak yükseldiği tespit edilmiştir. 2017 yılında izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında bu antibiyotiklere direnç oranlarının 2016 yılına göre ciddi artış gösterdiği, sonraki yıllarda dalgalı seyrettiği fakat % 50'nin altına düşmediği izlenmiştir. Ampirik tedavide sık tercih edilen bu ajanların her iki bakteri için gerek ayaktan gerekse yatan hastalarda en az etkili antibiyotikler arasında yer aldıkları, direnç oranlarının % 20'nin çok üzerinde olduğu ve bu durumun 2016 yılından beri bu şekilde devam ettiği saptanmıştır. Oysa ki uluslararası tedavi rehberleri, toplum ya da hastane kaynaklı komplikasyonsuz alt ÜSE'lerin ampirik tedavisinde direnç oranları % 20'ye ulaşan ilaçların kullanılmasını

önermemektedir⁽¹⁸⁾. Bu da bize hastanemiz için ÜSE'de tedavi seçeneklerini yeniden gözden geçirmemiz gerektiğini düşündürmektedir.

Temoçin ve ark.⁽¹⁹⁾ 2017-2018 yılında Yozgat'ta idrar örnekleri ile ayakta hastalarda yaptığı çalışmada siprofloksasin ve TMP-SXT'ye sırasıyla *E.coli*'de % 25 ve % 37,4; *K.pneumoniae*'de % 15 ve % 31,3 oranında direnç tespit etmişlerdir. Bu çalışma bizim çalışmamızla benzer yıllarda yapılmış olmasına rağmen direnç oranları bize göre oldukça farklılık göstermektedir. Bu durum her şehirde hatta her hastanede direnç oranlarının değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Karamanlioğlu ve ark.⁽¹³⁾ *E.coli*'de ayakta ve yatan hastalarda TMP-SXT'ye % 30,4 ve % 40, siprofloksasine % 20,7 ve % 41,2, AMC'ye % 42,1 ve % 47,4; *K.pneumoniae* kökenlerinde ise TMP-SXT'ye % 24 ve % 38, siprofloksasine % 25 ve % 58,3, AMC'ye % 42 ve % 65,4 direnç saptamışlardır. Bizim çalışmamızda yatan hastalar ayrıca servis ve YBÜ hastası olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Ayaktan hastalara ait örneklerde tüm antibiyotiklere direnç oranlarının yatan hasta örneklerine göre düşük olduğu, en yüksek direnç oranlarının YBÜ'den gelen örneklerde olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Kömürlüoğlu ve ark.⁽¹⁵⁾ 2012-2015 yılları arasında çocuk hastalara ait idrar örneklerinde yaptıkları çalışmada servis örneklerinde poliklinikten gelen örnekler göre daha yüksek oranda direnç tespit etmişlerdir. Antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış gibi faktörlerin yatan hastalarda, özellikle de YBÜ'de yatan hastalarda, poliklinik hastalarına göre daha yüksek oranda dirence neden olduğunu düşünmekteyiz.

GSBL, penisilinlere, sefalosporinlerin büyük bir kısmına ve monobaktamlara karşı direnç gelişiminde rol oynayan bir enzim topluluğudur. *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği her geçen gün artmakta ve tedaviyi zorlaştırmaktadır^(13,19). Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda idrar örneklerinden izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranı % 8-38,6, *K.pneumoniae*'de ise % 11-70 gibi geniş bir aralıkta rapor edilmektedir^(4,13,17,18,19,22). Çalışmamızda saptadığımız GSBL oran-

ları genel anlamda literatür ile uyumlu olmakla birlikte yatan hastalardan izole edilen *E.coli* suşlarında oranın % 50'lere kadar çıktığı saptanmıştır. Ayrıca *K.pneumoniae* suşlarında daha yüksek oranda GSBL pozitifliği tespit edilmiş, 2017 ve 2018 yılında % 60'lara kadar yükseldiği görülmüştür. Her iki sonuç bize GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının hastanemizde tedavisi zor enfeksiyonlara yol açabileceğini düşündürmektedir.

Birçok çalışmada *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ya bağlı ÜSE'de en düşük direnç oranları karbapenemler ve amikasine karşı bildirilmektedir^(13,15,19,20). Çalışmamızda da benzer şekilde en düşük direnç oranı *E.coli* suşlarında imipenem ve meropenem (% 2,5), *K.pneumoniae*'de ise amikasine (% 19,4) karşı saptanmıştır. *E.coli* suşlarında direnç oranı en düşük ikinci antibiyotik amikasin, *K.pneumoniae*'de ise karbapenemler olarak bulunmuştur. Her iki antibiyotik de oral kullanımı olmadığından ayakta hastalarda direnç çok düşük saptanırken yatan hastalarda sık kullanılmalarına bağlı direnç oranı biraz daha yüksek tespit edilmiştir. *E.coli* suşlarında bu üç antibiyotiğe direncin yıllar içinde yavaş yavaş arttığı, *K.pneumoniae*'de ise 2017 yılında ciddi artış gösterdiği, 2018 yılında en düşük seviyelerine inip 2019 yılında tekrar arttığı saptanmıştır. Bu durum bize antibiyotik direnç oranlarının zamanla değişebileceğini, bu nedenle düzenli takip edilip raporlanması gerektiğini göstermektedir.

ÜSE'de beta-laktamlar, siprofloksasin ve TMP-SXT'ye karşı bildirilen artan direnç oranları tedavide alternatif seçeneklerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Özellikle fosfomisin ve nitrofurantoin bu açıdan önem kazanmıştır. Her ikisi de komplike olmayan ÜSE tedavisinde oral antibiyotik seçenekleri arasındadırlar^(2,16,21). Fosfomisin çalışmamıza dahil edilensuşlarda değerlendirilememiştir. Nitrofurantoin ise EUCAST kriterlerine uygun olarak sadece *E.coli* suşlarında değerlendirilmiş ve karbapenemler ve amikasinden sonra en düşük direnç oranına sahip üçüncü antibiyotik olarak saptanmıştır. Değişik çalışmalarda ÜSE kaynaklı *E.coli* suşlarında nitrofurantoin direnç oranı % 0-10 arasında bildirilmektedir^(5,6,16,17,21,23).

Bizim çalışmamız da bu oranla uyumlu bulunmuş ve dört yılda direncin artmadığı tespit edilmiştir.

Özetle antibiyotik direncinin *E.coli* ve *K.pneumoniae* türleri arasında yıllar içinde artması ÜSE'de dahil neden oldukları enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Her merkez kendi verilerini değerlendirmeli ve antibiyotik direnç oranlarını tespit etmelidir. Bu durum ampirik tedavi seçiminde çok önemlidir. Yaptığımız çalışma sonucunda kendi merkezimiz için ÜSE'lerin ampirik tedavisinde AMC, TMP-SXT ve siprofloksasinin iyi bir tercih olmadığı, dikkatli kullanılmaları gerektiği, nitrofurantoinin ise güvenle tercih edilebileceği saptanmıştır. Ayrıca ampirik başlanan her tedavinin antimikrobiyal duyarlılık profiline göre yeniden değerlendirilmesinin direnç oranlarını azaltıp tedavi başarısını arttırmada kritik role sahip olduğu unutulmamalıdır.

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Aktar GS, Ayaydın Z, Onur AR, Vural DG, Temiz H. Resistance rates against various antimicrobials in Escherichia coli strains isolated from urine samples. Kocaeli Med J. 2018;7(1):8-13.
2. Alpay Y, Yavuz MT, Aslan T, Büyükgengin B. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif Escherichia coli ile oluşan komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde oral antibiyotikler karbapenemlere alternatif olabilir mi? ANKEM Derg. 2017;31(3):85-91. <https://doi.org/10.5222/ankem.2017.085>
3. Asena M. Bir araştırma hastanesinde kan ve idrar kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. Dicle Tıp Derg. 2020;47(1):208-15. <https://doi.org/10.5798/dicletip.706140>
4. Aşgın N, Eroğlu S, Çakmaklıoğulları EK. Gebelikte üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde hangi antibiyotikler ilk seçenek olmalıdır? ANKEM Derg. 2018;32(3):94-102. <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.1820>
5. Carlsen S, Krall SP, Xu KT, Tomanec A, Farias D, Richman P. Sensitivity of urinary pathogens for patients discharged from the emergency department compared with the hospital antibiogram. BMC Emergency Medicine. 2019;19:50. <https://doi.org/10.1186/s12873-019-0264-z>
6. Cordoba G, Holm A, Hansen F, Hammerum AM, Bjerrum L. Prevalence of antimicrobial resistant Escherichia coli from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. BMC Infectious Diseases. 2017;17:670. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2785-y>
7. Demirel A. Özel bir hastanede gram-negatif bakteri izolatlarında antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Derg. 2019;15(3):292-8. <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190418092629>
8. Denk A, Tartar AS. İdrar kültürlerinden izole edilen toplum kökenli Escherichia coli suşlarında antibiyotik direnci. FÜ Sağ Bil Tıp Derg. 2015;29(2):51-5. <http://www.fusabil.org>
9. Esmaili K, Mohebi R, Sadeghifard N, et al. What about urinary tract infections and its antibiotic resistance bacteria in Ilam, Iran?, Infect Disord Drug Targets. 2018;18(3):214-7. <https://doi.org/10.2174/1871526518666180622162229>
10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 9.0, http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf. (erişim tarihi: 24.04.2020)
11. Jadoon SA, Ahmed A, Irshad R. Spectrum of bacterial culture and drug sensitivity vs resistance in uncomplicated urinary tract infection. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2018;30(3):432-8. <http://www.jamc.ayubmed.edu.pk>
12. Karabay O, Baştuğ A, Öztürk R, ve ark. Antibiyotik tüketimi, direnç verileri ve önlem stratejileri. Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2018;7(35):1-39. <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2018.35>
13. Karamanlıoğlu D, Yıldız PA, Kaya M, Sarı N. İdrar kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde genişlemiş spektrumlu β-laktamaz oluşturma sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları. Klimik Derg. 2019;32(3):233-9. <https://doi.org/10.5152/kd.2019.68>
14. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi, üriner sistem örnekleri, s.21, KLİMUD, Ankara (2015).
15. Kömürlüoğlu A, Aykaç K, Özsürekcı Y, ve ark. Gram negatif idrar yolu enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç dağılımı: tek merkez deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2018;12(1):10-7. <https://doi.org/10.12956/tjpd.2017.279>
16. Kuru C, Çakmaklıoğulları EK. Karabük ili ve çevresin-

- de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Online Türk Sağlık Bilimleri Derg. 2020;5(1):17-24.
<https://doi.org/10.26453/otjhs.53037>
17. Mert D, Çeken S, Ertek M. İdrar yolu enfeksiyonlarında kültürden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg, 2020;77(1):25-32.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.57984>
 18. Soydan S, Karadağ G, Çalışkan E, Kale E. Üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* kökenlerinde fosfomisin, nitrofurantoin ve siprofloksasin duyarlılığının in vitro olarak değerlendirilmesi. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2015;4:3.
<http://www.10.4274/mjima.2015.3>
 19. Temoçin F, Köse H. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu betalaktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2018;32(3):79-86.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2018.1811>
 20. Tosun Aİ, Demirci M, Yılmaz M, ve ark. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları. ANKEM Derg. 2016;30(1):1-6.
<https://doi.org/10.5222/ankem.2016.001>
 21. Tulara NK. Nitrofurantoin and fosfomycin for extended spectrum beta-lactamases producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. J Glob Infect Dis. 2018;10(1):19-21.
https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_72_17
 22. Uslu M, Bağcıoğlu M, Tekdoğan ÜY, Kocaaslan R, Çeçen K. Kars bölgesindeki idrar yolu enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve antibiyotik dirençleri. Kafkas J Med Sci. 2019;9(2):90-6.
<https://doi.org/10.5505/kjms.2019.26937>
 23. Yıldız SS, Kaşkatepe B, Avcıküçük H, Şanal L, Erdem G, Çöplü N. *Escherichia coli* idrar izolatlarında sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile fosfomisin duyarlılığının belirlenmesi ve üriner sistem enfeksiyonlarında sık kullanılan diğer antibiyotiklerle karşılaştırılması. Türk Hij Den Biyol Derg. 2018;75(1):29-36.
<https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2018.87094>

İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Nonfermentatif Bakterilerin Dağılım Özelliklerinin ve Antibiyotik Direncinin Analizi

Mervenur Demir Çuha 
Gülşen Hazırolan 

Analysis of the Distribution Characteristics and Antibiotic Resistance of Nonfermentative Bacteria Isolated from Urine Cultures

Öz

Nonfermentatif bakteriler altta yatan hastalığı olan ve hastanede yatan hastalarda önemli üriner sistem enfeksiyonu etkenleridir. Bu çalışmada idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik direnç profillerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında idrar örneklerinden izole edilen 1.395 nonfermentatif bakteri retrospektif olarak incelenmiştir. Bakterilerin tanımlanması konvansiyonel yöntemler ve MALDI-TOF MS ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix otomatize sistemi, disk difüzyon, gradiyent test ve sıvı mikrodilüsyon ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma süresinde idrar kültürlerinden izole edilen bakterilerin % 6,6'sını nonfermentatif bakteriler oluşturmuşlardır. Nonfermentatif bakteriler arasında en sık *Pseudomonas* spp. (% 68,3) izole edilmiş, bunu sırası ile *Acinetobacter* spp. (% 18,8) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (% 9,6) izlemiştir. Diğer izole edilen nonfermentatif bakteriler ise *Achromobacter* spp. (n=16), *Burkholderia* spp. (n=6), *Alcaligenes faecalis* (n=5), *Delftia acidovorans* (n=5), *Chryseobacterium indologenes* (n=3), *Elizabethkingia meningoseptica* (n=3), *Myroides* spp. (n=2), *Comamonas kerstersii* (n=1), *Cupriavidus* spp. (n=1), *Ralstonia pickettii* (n=1), *Roseomonas mucosa* (n=1) ve *Sphingomonas paucimobilis*'tir (n=1). Antibiyotik direnç profilleri değerlendirildiğinde en yüksek direnç oranları *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarında saptanmıştır.

Nonfermentatif bakterilerin ciddi enfeksiyonlara neden olmaları ve bu bakterilerde yüksek antibiyotik direnç oranlarının saptanması nedeniyle her merkez belirli aralıklar ile nonfermentatif bakterilerin dağılımını ve antimikrobiyal direnç paternlerini tespit etmelidir.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, idrar kültürü, nonfermentatif bakteriler

ABSTRACT

Nonfermentative bacteria are an important cause of urinary tract infection in patients with underlying disease and hospitalization. The aim of this study was to investigate the distribution and antibiotic resistance profiles of nonfermentative bacteria isolated from urine cultures.

Nonfermentative bacteria (n=1,395) isolated from urine samples in the Clinical Microbiology Laboratory of Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital between October 2017 and October 2019 were examined retrospectively. The bacteria were identified by conventional methods and MALDI-TOF MS. Antibiotic susceptibility tests were performed with BD Phoenix automated system, disc diffusion, gradient test and broth microdilution.

During the study period, 6.6 % of the bacteria isolated from urine cultures were nonfermentative bacteria. Among the nonfermentative bacteria, *Pseudomonas* spp. (68.3 %) was the most common, followed by *Acinetobacter* spp. (18.8 %) and *Stenotrophomonas maltophilia* (9.6 %) respectively. Others were *Achromobacter* spp. (n=16), *Burkholderia* spp. (n=6), *Alcaligenes faecalis* (n=5), *Delftia acidovorans* (n=5), *Chryseobacterium indologenes* (n=3), *Elizabethkingia meningoseptica* (n=3), *Myroides* spp. (n=2), *Comamonas kerstersii* (n=1), *Cupriavidus* spp. (n=1), *Ralstonia pickettii* (n=1), *Roseomonas mucosa* (n=1) and *Sphingomonas paucimobilis* (n=1). Antibiotic resistance rates were highest in *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* complex isolates.

Nonfermentative bacteria cause serious infections and high antibiotic resistance rates are detected in these bacteria. For this reason, each center should determine the distribution and antimicrobial resistance patterns of nonfermentative bacteria at certain intervals.

Keywords: antibiotic resistance, nonfermentative bacteria, urine culture

Received/Geliş: 07.05.2020

Accepted/Kabul: 17.07.2020

Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atf/Cite as: Demir Çuha M, Hazırolan G. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılım özelliklerinin ve antibiyotik direncinin analizi. ANKEM Derg. 2020;34(2):56-64.

Mervenur Demir Çuha
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara - Türkiye
✉ mervedemir992@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9229-0874

G. Hazırolan 0000-0003-4546-9729
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara - Türkiye

GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) toplumda ve hastanede yatan hastalarda sık görülen enfeksiyonlar içinde yer alırlar. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidirler. Nüks oranlarının yüksek olması ve üropatojenler arasında artan antibiyotik direnci bu enfeksiyonların önemini artırmaktadır⁽¹³⁾. ÜSE'ye neden olan patojenlerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılık profilleri zaman içinde ve sağlık kurumları arasında farklılık gösterir. Enfeksiyona neden olan etkenlerin dağılımının ve antibiyotik direnç paternlerinin düzenli olarak izlenmesi etkili ampirik tedavi için yol göstericidir⁽²⁹⁾. Hem komplike hem de komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında etkenler arasında en sık *Escherichia coli* izole edilmektedir. Komplike ve nozokomiyal enfeksiyonlarda ise *Enterobacterales* takımı üyelerinin yanında nonfermentatif bakteriler, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* spp. ve *Candida* spp. etken olarak yer almaktadır^(14,28,29).

Nonfermentatif bakteriler özellikle altta yatan hastalığı olan ve iyatrojenik faktörlere bağlı olarak immün sistemi baskılanmış bireylerde ciddi enfeksiyonlara neden olurlar. Yüksek oranlarda çoklu ilaç direnci göstermeleri ve tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı bu patojenlerle meydana gelen enfeksiyonları önemli hale getirmektedir⁽¹¹⁾. ÜSE'ye neden olan nonfermentatif bakteriler arasında en sık *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. izole edilmektedir. Daha az sıklıkla etken olarak izole edilen türler arasında *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia* spp., *Achromobacter* spp., *Alcaligenes* spp., *Brevimundas* spp., *Elisabethkingia* spp., *Flavobacterium* spp. ve *Ralstonia* spp. gibi diğer nonfermentatif bakteriler görülmektedir. Sürveyans çalışmaları ve araştırmalar özellikle *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik direnç profilleri nedeniyle günümüzde ciddi tehditler arasında yer aldığını göstermektedir^(5,27). ÜSE'ye yol açan diğer nonfermentatif bakteriler ile ilgili literatürde az sayıda veri yer almaktadır.

Nonfermentatif bakterilerin direnç profillerinin belirlenmesi ve takip edilmesi bu etkenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde uygun antibiyotik seçimi açısından yol göstericidir. Bu çalışmanın amacı idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımının ve antibiyotik direnç paternlerinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2017-Ekim2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen idrar kültürü örnekleri dahil edilmiştir. İdrar örneklerinden izole edilen nonfermentatif bakteriler retrospektif olarak incelenmiştir. Aynı hastaya ait örneklerde aynı türe ait üremeler olması durumunda yalnızca ilk izolat değerlendirmeye alınmıştır. İdrar örnekleri koyun kanlı agara ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) agara kantitatif yöntem ile ekilmiştir. Plaklar 37 °C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar Gram boyama, oksidaz testi, katalaz testi gibi konvansiyonel yöntemler ve matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF-MS) sistemiyle (Bruker, Almanya) tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri *P.aeruginosa* izolatlarında BD Phoenix (Becton Dickinson, A.B.D.) otomatize sistemi ile, diğer bakterilerde ise disk difüzyon (Oxoid, İngiltere) ve gradient test (BioMérieux, Fransa) yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. Nonfermentatif bakterilerin kolistin duyarlılığı ise Sensititre (Thermo-Fisher, İngiltere) hazır mikrodilüsyon plakları ile saptanmıştır. Kolistin duyarlılığı yalnızca *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii/calcoaceticus* komplekste çok ilaca dirençli izolatlarda ve klinik istem yapılırsa test edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık test sonuçları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) E.Def 9.0 dokümanına göre yorumlanmıştır⁽¹²⁾. Mikroorganizmaların tanımlanmasında ve antibiyotik duyarlılık testlerinde kalite kontrol olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasında gelen 108.405 idrar kültürü örneğinin 18.382'sinde üreme saptanmıştır. Üreme saptanan idrar kültürlerinden 21.063 mikroorganizma izole edilmiştir. İdrar kültürlerinden en sık izole edilen bakteriler *Enterobacterales* takımına ait türler olmuştur [*E.coli* (n=10.405), *Klebsiella* spp. (n=3.437), *Proteus* spp. (n=644), *Enterobacter* spp. (n=446), *Morganella morganii* (n=172), *Citrobacter* spp. (n=149) ve diğer (n=170)]. İkinci sıklıkta *Enterococcus* spp. (n=2.833) izole edilmiştir. Nonfermentatif bakteriler ise üçüncü sırada yer almışlardır (n=1.395).

Tablo 1. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin sayıları ve dağılımları [n (%)].

Bakteri	n	(%)
<i>Pseudomonas</i> spp.	953	(68,3)
<i>Acinetobacter</i> spp.	263	(18,8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	134	(9,7)
<i>Achromobacter</i> spp.	16	(1,1)
<i>Burkholderia</i> spp.	6	(0,4)
Diğer	23	(1,7)
Toplam	1395	(100)

Bunları sırası ile *S.aureus* (n=210), *S.agalactiae* (n=131) ve *S.saprophyticus* (n=66) takip etmişlerdir. İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler arasında nonfermentatif bakteriler % 6,6 oranında tespit edilmiştir.

Tablo 2. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin sayıları ve birimlere göre dağılımı.

Bakteri	Erişkin			Çocuk			Toplam
	Poliklinik	Servis	Yoğun Bakım	Poliklinik	Servis	Yoğun Bakım	
<i>Pseudomonas</i> spp.	186	434	103	119	103	8	953
<i>P.aeruginosa</i>	177	408	102	113	90	8	898
<i>P.putida</i>	5	13	-	2	4	-	24
<i>P.mosselii</i>	-	1	1	1	2	-	5
<i>P.fulva</i>	-	1	-	-	1	-	2
<i>P.oryzihabitans</i>	1	2	-	-	-	-	3
<i>P.luteola</i>	-	-	-	-	1	-	1
<i>P.alcaligenes</i>	-	1	-	-	-	-	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	8	-	3	5	-	19
<i>Acinetobacter</i> spp.	40	109	71	23	20	-	263
<i>A.baumannii/ calcoaceticus</i> kompleks	30	96	69	20	14	-	229
<i>A.ursingi</i>	4	5	-	-	3	-	12
<i>A.johnsonii</i>	-	3	-	1	2	-	6
<i>A.lwoffii</i>	1	-	1	1	-	-	3
<i>A.berezinae</i>	1	1	-	-	-	-	2
<i>A.junii</i>	-	2	-	-	-	-	2
<i>A.schindleri</i>	-	-	-	-	1	-	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	2	1	1	-	-	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	17	56	16	18	26	1	134
<i>Achromobacter</i> spp.	2	7	-	-	7	-	16
<i>A.xylooxidans</i>	1	5	-	-	4	-	10
<i>A.denitrificans</i>	1	1	-	-	1	-	3
<i>Achromobacter</i> spp.	-	1	-	-	2	-	3
<i>Burkholderia</i> spp.	4	1	-	-	-	1	6
<i>B.cepacia</i> kompleks	2	-	-	-	-	1	3
<i>Burkholderia</i> spp.	2	1	-	-	-	-	3
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	1	-	1	1	-	5
<i>Delftia acidovorans</i>	2	1	-	1	1	-	5
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	-	1	-	2	-	-	3
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1	-	-	-	1	1	3
<i>Myroides</i> spp.	-	2	-	-	-	-	2
<i>Comamonas kerstersii</i>	1	-	-	-	-	-	1
<i>Cupriavidus</i> spp.	-	-	-	-	-	1	1
<i>Ralstonia pickettii</i>	-	1	-	-	-	-	1
<i>Roseomonas mucosa</i>	-	1	-	-	-	-	1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	-	1	-	-	-	-	1
Toplam	255	615	190	164	159	12	1395

Tablo 3. İdrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin direnç oranları [n (%)].

Bakteri	İzolat Sayısı	Amikasin	Ampisilin/ Sulbaktam	Gentamisin	İmipenem	Meropenem	Piperasilin/ Tazobaktam	Seftapim	Seftazidim	Siprofloksasin	Levofloksasin	Trimetoprim/ Sülfametoksazol
<i>Paeruginosa</i>	898	75/898 (8,3)	*	144/898 (16,0)	177/898 (19,7)	118/898 (13,1)	126/898 (14,0)	70/604 (11,5)	147/898 (16,3)	232/898 (25,8)	-	-
<i>P.putida</i>	24	1/24 (4,1)		6/24 (25,0)	11/24 (45,8)	13/24 (54,1)	13/24 (54,1)	7/24 (29,1)	14/24 (58,3)	12/24 (50,0)		
<i>P. mosselli</i>	5	0/5		1/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5		
<i>P.fluva</i>	2	0/2		0/2	2/2	2/2	2/2	0/2	2/2	2/2		
<i>Poryzihabitans</i>	3	0/3		0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3		
<i>Pluteola</i>	1	0/1		0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		
<i>P.alcaligenes</i>	1	0/1		0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		
<i>Pseudomonas</i> spp.	19	0/19 (0)		3/19 (15,7)	5/19 (26,3)	6/19 (31,5)	3/19 (15,7)	3/19 (15,7)	12/19 (63,1)	6/19 (31,5)		
Toplam	953	76/953 (7,9)		154/953 (16,1)	197/953 (20,6)	141/953 (14,7)	146/953 (15,3)	82/659 (12,4)	177/953 (18,4)	254/953 (26,6)		
<i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>calcoaceticus</i> complex	229	145/229 (63,3)	96/134	159/229 (69,4)	177/229 (77,2)	177/229 (77,2)	179/229 (78,1)	174/229 (75,9)	175/229 (76,4)	180/229 (78,6)	-	152/229 (66,3)
<i>A.ursingii</i>	12	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)	1/12 (8,3)	1/12 (8,3)	3/12 (25)	0/12 (0)		0/12 (0)
<i>A.johnsonii</i>	6	2/6	0/6	2/6	1/6	1/6	2/6	1/6	2/6	3/6		1/6
<i>A.lwoffii</i>	3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3		0/3
<i>A.berezinae</i>	2	0/2	1/2	0/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2		1/2
<i>A.junii</i>	2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2		0/2
<i>A.schindleri</i>	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		0/1
<i>Acinetobacter</i> spp.	8	2/8	1/4	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8	2/8		2/8
Toplam	263	149/263 (56,6)	98/164 (59,7)	163/263 (61,9)	181/263 (68,8)	181/263 (68,8)	185/263 (70,3)	179/263 (68,0)	183/263 (69,5)	186/263 (70,7)		156/263 (59,3)
<i>S.maltophilia</i>	134	*	*	*	*	*	*	-	-	-	15/134 (11,1)	29/134 (21,6)
<i>A.xylosoxidans</i>	10	10/10	3/8	10/10	2/10 (20)	1/10 (10)	0/10 (0)	1/10 (10)	1/10 (10)	7/10 (70)		2/10 (20)
<i>A.denitrificans</i>	3	1/3	1/2	1/3	1/3	1/3	0/3	1/3	1/3	1/3		2/3
<i>Achromobacter</i> spp.	3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	0/3	2/3	2/3	1/3		2/3
Toplam	16	13/16 (81,2)	6/13 (46,1)	13/16 (81,2)	5/16 (31,2)	4/16 (25)	0/16 (0)	4/16 (25)	4/16 (25)	9/16 (56,2)		6/16 (37,5)
<i>B.cepacia</i>	3	*	*	-	-	3/3	*	-	0/3	*	2/3	0/3
<i>Burkholderia</i> spp.	3					2/3			2/3		2/3	0/3
Toplam	6					5/6			2/6		4/6	0/6
<i>Alcaligenes faecalis</i>	5	2/5	1/5	1/5	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	3/5		3/5
<i>Delftia acidovorans</i>	5	4/5	0/3	4/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5		1/5
<i>C.indologenes</i>	3	0/3	1/1	1/3	3/3	3/3	3/3	0/3	2/3	1/3		1/3
<i>E. meningosepticum</i>	3	3/3	*	3/3	*	*	0/3	*	*	0/3		2/3
<i>Myroides</i> spp.	2	2/2	1/1	2/2	0/2	0/2	1/2	0/2	2/2	2/2		1/2
<i>Comamonas kerstersii</i>	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1		0/1
<i>Cupriavidus</i> spp.	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		0/1
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1		0/1
<i>Roseomonas mucosa</i>	1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	0/1		1/1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	1/1		0/1

* Doğal direnç

İdrar kültürlerinden izole edilen 1.395 nonfermentatif bakteri retrospektif olarak analiz edilmiştir. Bu bakterilerin sayıları ve dağılımı Tablo 1’de verilmiştir. İzole edilen nonfermentatif bakterilerin 795’i (% 57) tek etken olarak, 600’ü (% 43) ise diğer ÜSE etkenleri ile birlikte üremiştir. Nonfermentatif bakteriler arasında en sık *P.aeruginosa* (% 64,3) izole edilmiş, bunu sırasıyla *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks (% 16,4) ve *S.maltophilia* (% 9,6) takip etmiştir.

İzole edilen bakterilerin cins ve tür düzeyinde hastane birimlerine göre dağılımı Tablo 2’de sergilenmiştir. Nonfermentatif bakterilerin çoğunluğu erişkin hastanesi servislerinden gelen örneklerde saptanmıştır. Hem erişkin hem de çocuk hastalarda en sık saptanan etken *P.aeruginosa* iken; erişkin hastalarda ikinci sırada *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks, çocuk hastalarda ikinci sırada *S.maltophilia* tespit edilmiştir. Hem erişkin yoğun bakımlarda hem de pediatri yoğun bakımlarında en sık görülen etkenin *P.aeruginosa* olduğu gözlenmiştir.

Nonfermentatif 1.395 izolatin antibiyotik duyarlılık test sonuçları incelenmiş ve direnç oranları Tablo 3’te sergilenmiştir. Antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde en yüksek direnç oranları *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarında saptanmıştır. Bu izolatlarda test edilen tüm antibiyotiklerde % 60’ın üzerinde direnç görülmüştür. Karbapenemlere % 77,2, piperasillin/tazobaktam % 78,1, siprofloksasine % 78,6 oranında direnç saptanmıştır. Kolistinin test edildiği 57 *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatu arasında ise dördü (% 7) kolistine dirençli bulunmuştur. *P.aeruginosa* izolatlarında da aminoglikozid, karbapenem, piperasillin/tazobaktam ve antipsödomonal sefalosporinlere direnç oranları % 20’nin altında saptanmıştır. Siprofloksasin direnci % 25,8 oranında tespit edilmiştir. Kolistinin test edildiği 168 *P.aeruginosa* izolatu arasında 15 (% 8,9) izolatta kolistin direnci saptanmıştır. *S.maltophilia*’da levofloksasin direnci % 11,1 oranında, trimetoprim-sülfametok-sazol direnci ise % 21,6 oranında saptanmıştır.

İdrar örneklerinden izole edilen diğer nonfer-

mentatif bakteriler ise *Achromobacter* spp. (n=16), *Burkholderia* spp. (n=6), *Alcaligenes faecalis* (n=5), *Delftia acidovorans* (n=5), *Chryseobacterium indologenes* (n=3), *Elizabethkingia meningoseptica* (n=3), *Myroides* spp. (n=2), *Comamonas kerstersii* (n=1), *Cupriavidus* spp. (n=1), *Ralstonia pickettii* (n=1), *Roseomonas mucosa* (n=1) ve *Sphingomonas paucimobilis* (n=1)’dir. Bu bakterilerin 18’i (% 40) tek etken olarak, 27’si (% 60) ise diğer Gram pozitif ya da negatif bakteriler ile birlikte izole edilmiştir. Antibiyotik direnç profilleri izole edilen bu diğer nonfermentatif bakteriler arasında farklılıklar göstermektedir.

TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonları hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlar içinde yüksek prevalansa sahiptir. ÜSE’ye neden olan patojenlerin dağılımı ve direnç oranları merkezler arasında ve yıllar içinde değişkenlik gösterir. Uygun ampirik tedavi ve enfeksiyonların etkin şekilde tedavi edilmesi için epidemiyolojik verilerin düzenli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir⁽³⁴⁾.

Özellikle hastane kaynaklı ÜSE’de nonfermentatif bakterilerin rolü önem kazanmıştır⁽¹⁴⁾. Nonfermentatif bakteriler doğada yaygın olarak bulunmakta ve dirençli enfeksiyonlara yol açmaktadır. En sık karşılaşılan nonfermentatif patojenler *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*’dir. Çalışmamızda da literatürle benzer olarak idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakteriler arasında en sık bu iki tür izole edilmiştir. Bu bakterilerin medikal aletlerde ve mukozal yüzeylerde kolonize olmaları ve genellikle kullanılan dezenfektanlara dirençli olmaları hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmalarında önemli rol oynamaktadır^(6,19).

Pseudomonas aeruginosa ÜSE’ye neden olan en önemli hastane kaynaklı patojenler arasındadır. Çeşitli sürveyans çalışmaları özellikle alta yatan hastalığı ya da anatomik anomalisi olan hastalarda görülen hastane kaynaklı enfeksiyonlarda en sık izole edilen etkenler arasında olduğunu göstermiştir^(26,36).

Antibiyotik direnç oranlarının yüksek olması ve çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalar tedavi seçeneklerinin kısıtlanmasına yol açmaktadır. Çalışmamızda tespit edilen direnç oranları literatürdeki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir⁽²²⁾. Literatürdeki çalışmalara benzer olarak çalışmamızda da *P.aeruginosa* izolatlarında, direnç oranları *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarına göre düşük bulunmuştur. Fakat prevalansının daha yüksek olması ve artan direnç oranları *P.aeruginosa* enfeksiyonlarını önemli hale getirmektedir⁽²⁰⁾.

Acinetobacter baumannii yüksek antibiyotik direnç oranlarıyla öne çıkan önemli bir hastane kaynaklı patojendir. Son yıllarda beta-laktamlar, karbapenemler, kinolonlar dahil olmak üzere çoğu ilaç grubuna direnç geliştirmeleri tedavisi zor ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yalnızca kolistinle tedavi edilebilen çoklu ilaç dirençli izolatlarla sıklıkla rastlanmaktadır. Fakat kullanımının artmasıyla birlikte kolistine de direnç gelişmiştir^(4,37). Çalışmamızda *A.baumannii/calcoaceticus* kompleks izolatlarında kolistin dışında test edilen tüm antibiyotiklere karşı % 60'ın üzerinde direnç tespit edilmiştir. Kolistin test edildiği 57 izolatta % 7 oranında kolistine direnç saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda da idrar kültürlerinden izole edilen *A.baumannii* izolatlarında bildirilen yüksek direnç oranları bu patojenin önemini ve duyarlılık profilinin takip edilmesi gerektiğini göstermektedir⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerde pediatrik hastalarda ikinci sırada, genel popülasyonda üçüncü sırada en sık etken *S.maltophilia* olmuştur. *S.maltophilia* genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olsa da sağlıklı kişilerde de enfeksiyonlara neden olabilen önemli bir patojendir. Medikal aletlerde ve solüsyonlarda kolonize olarak nozokomiyal enfeksiyonlara neden olmaktadır. *S.maltophilia* birçok beta-laktam antibiyotige, aminoglikozidlere ve dezenfektanlara intrinsik olarak dirençlidir. Florokinolonlar, bazı tetrasiklin türevleri ve trimetoprim/sülfametoksazol *S.maltophilia* enfeksiyonlarına etkili antibiyotikler olmakla birlikte bu

ajanlara karşı da direnç bildirilmektedir^(1,8). Çalışmamızda levofloksasine % 11,1, trimetoprim/sülfametoksazole % 21,6 oranında direnç tespit edilmiştir. Bu sonuçlar literatürde bildirilen direnç oranlarıyla uyumlu bulunmuştur⁽⁷⁾.

Burkholderia cepacia kompleks immün sistemi baskılanmış hastalarda hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Birçok antibiyotik grubuna dirençli olması nedeniyle tedavi seçenekleri kısıtlıdır. *B.cepacia* kompleks ile ilişkili ÜSE nadir bir klinik tablodur. Çalışmamızda incelenen altı izolattan ikisi seftazidime, dördü levofloksasine, beşi meropeneme dirençli bulunmuştur. Trimetoprim/sülfametoksazole direnç gözlenmemiştir. Elde edilen veriler literatürle uyumludur^(24,25).

Diğer nonfermentatif bakteriler ÜSE'lerde nadir olarak etken olmaktadır. Literatürde ÜSE etkeni olarak diğer nonfermentatif bakterilerin incelendiği ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının sunulduğu çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda diğer nonfermentatif bakteriler içinde en çok sayıda görülen tür *Achromobacter* spp.'dir. Elde edilen diğer direnç verileri literatürle benzerlik göstermektedir⁽³⁵⁾. Çalışmamızda incelenen 16 izolattın tümü piperasilin/tazobaktama duyarlı bulunmuştur. Literatürde *Achromobacter* spp. imipeneme duyarlı olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda farklı olarak imipeneme % 31,2 oranında direnç tespit edilmiştir. En yüksek oranda direnç görülen grup aminoglikozidler olup % 81,2 oranında direnç saptanmıştır.

Alcaligenes faecalis nadir olarak izole edilen diğer bir nonfermentatif Gram negatif bakteridir. Hastanelerde ıslak yüzeylerden izole edilebilmekte ve insanlarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Çalışmamızda *A.faecalis* izolatlarında test edilen antibiyotiklere farklı oranda direnç saptanırken, tümü karbapenemlere duyarlı bulunmuştur. Test edilen diğer antibiyotiklere farklı oranlarda direnç tespit edilmiştir. Elde edilen direnç verileri literatürle benzer bulunmuştur⁽¹⁸⁾.

D.acidovorans insanlarda nadir enfeksiyon etkeni Gram negatif nonfermentatif bir bakteridir. Literatürde *D.acidovorans*'a bağlı üriner sistem enfek-

siyonlarıyla ilgili az sayıda olgu sunumu mevcuttur^(10,21). *D.acidovorans* genellikle aminoglikozidlere dirençli olup çalışmamızda incelenen beş izolatin dördünde aminoglikozit direnci tespit edilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak literatürdeki vakalarda karbapenemlere direnç bildirilmemiş, kinolonlara, trimetoprim/sülfametoksazole, 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere farklı oranlarda dirençli izolatlar bildirilmiştir.

C.indologenes'in etken olarak izole edildiği ÜSE olguları nadir olarak bildirilmektedir^(3,30). Bizim çalışmamızda idrar kültüründen izole edilen üç izolatin tümü piperasilin/tazobaktama ve karbapenemlere dirençli, amikasin ve sefepime duyarlı bulunmuştur.

E.meningoseptica hastane ortamlarında kontaminant olarak bulunan ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilen bir diğer nonfermenterdir. Aminoglikozidlere, beta laktamlara ve karbapenemlere dirençli olması tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır^(15,32). Çalışmamızda test edilen üç izolatin tümünün piperasilin/tazobaktama ve siprofloksasine duyarlı bulunması tedavide bu ajanların tercih edilebileceğini düşündürmüştür.

Myroides spp. insanda nadiren enfeksiyona neden olan fırsatçı Gram negatif patojenlerdir. Birçok antibiyotik grubuna direnç gösterebilmesi nedeniyle tedavisinde problem yaşanmaktadır. Literatürde *Myroides* spp.'ye bağlı bildirilen ÜSE'lerde izolatlar amikasin ve meropeneme duyarlı/dirençli, test edilen diğer antibiyotiklere dirençli bulunmuştur⁽¹⁷⁾. Bizim çalışmamızda incelenen iki izolat aminoglikozidlerle, dirençli tespit edilirken karbapenemlere direnç gözlenmemiştir.

Çalışmamızda nadir olarak izole edilen bir diğer Gram negatif nonfermentatif bakteri olan *C.kerstensii* ile ilgili literatürde az sayıda olgu sunumu vardır. ÜSE etkeni olarak gösterilen ilk *C.kerstensii* olgusu Almuzara ve ark.⁽²⁾ tarafından bildirilmiştir. Almuzara ve ark.'nın⁽²⁾ olgu sunumunda izole edilen *C.kerstensii* suşunun aminoglikozidlere, beta laktamlara, karbapenemlere, kinolonlara ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı olduğu saptanmıştır. Bildirilen bu olgu sunumundan farklı olarak bizim çalışmamızdaki izolat siprofloksasine dirençli bulunmuştur.

Sphingomonas paucimobilis'in antimikrobiyal duyarlılık profilinde merkezler arasında farklılıklar olabildiği bildirilmiştir^(16,33). Bizim çalışmamızda incelenen izolat aminoglikozidlere, seftazidime, sefepime, karbapenemlere ve trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı iken, ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam ve siprofloksasine dirençli bulunmuştur.

Literatürde bugüne kadar *Cupriavidus* spp., *Ralstonia pickettii* ve *R.mucosa*'nın neden olduğu ÜSE bildirilmemiştir. Daha önce bildirilen ÜSE dışı olgu sunumlarında *Cupriavidus* spp. izolatları gentamisine ve meropeneme dirençli, trimetoprim/sülfametoksazole duyarlı bulunmuştur⁽²³⁾. Bizim çalışmamızda izole ettiğimiz suş ise test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Ralstonia pickettii'nin antibiyotik duyarlılık profili merkezler arasında farklılık göstermektedir. Aminoglikozidlere ve karbapenemlere direnç görülebilmektedir⁽³¹⁾. Çalışmamızda incelediğimiz izolat test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur.

Daha önce bildirilen çalışmalarda *Roseomonas* spp. izolatları amikasin, imipenem ve siprofloksasine duyarlı, seftazidim ve sefepime ise yüksek oranda dirençli olarak rapor edilmiştir⁽⁹⁾. Çalışmamızda incelediğimiz izolat aminoglikozidlere duyarlı, seftazidime, ampisilin/sulbaktama piperasilin/tazobaktama ve trimetoprim/sülfametoksazole dirençli bulunmuştur.

Çalışmamızda Ekim 2017-Ekim 2019 tarihleri arasındaki iki yıllık süreçte laboratuvarımıza gelen idrar kültürlerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık paternleri retrospektif olarak incelenmiş ve elde edilen veriler literatür ile karşılaştırılmıştır. Nonfermentatif bakterilerin ÜSE'deki rolü giderek önem kazanmaktadır. Artan direnç profilleri nedeniyle idrar örneklerinden izole edilen nonfermentatif patojenlerin direnç profilleri yakından izlenmelidir. İdrar örneklerinden izole edilen nonfermentatif bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık profili merkezler arasında farklılık göstermektedir. Her hastanenin kendi mikroorganizma dağılımını ve antibiyotik duyarlılık profilini takip etmesi ampirik tedaviye yön vermesi açısından önemlidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Adegoke AA, Stenström TA, Okoh AI. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: looking beyond contemporary antibiotic therapy. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:2276-93. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02276>
2. Almuzara M, Cittadini R, Estraviz ML, Ellis A, Vay C. First report of *Comamonas kerstersii* causing urinary tract infection. *New Microbes New Infect*. 2018;24:4-7. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.03.003>
3. Bhuyar G, Jain S, Shah H, Mehta V. Urinary tract infection by *Chryseobacterium indologenes*. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2012;30(3):370-2. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.99511>
4. Boinett CJ, Cain AK, Hawkey J, Do Hoang NT, Khanh NNT, Thanh DP, et al. Clinical and laboratory-induced colistin-resistance mechanisms in *Acinetobacter baumannii*. *Microbial Genomics*. 2019;5(2):e000246. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000246>
5. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (Erişim tarihi: Ocak 2020)
6. Chin CY, Tipton KA, Farokhyfar M, Burd EM, Weiss DS, Rather PN. A high-frequency phenotypic switch links bacterial virulence and environmental survival in *Acinetobacter baumannii*. *Nature Microbiology*. 2018;3(5):563-9. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0151-5>
7. Cikman A, Parlak M, Bayram Y, Guducuoglu H, Berktaş M. Antibiotics resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from various clinical specimens. *Afr Health Sci*. 2016;16(1):149-52. <https://doi.org/10.4314/ahs.v16i1.20>
8. Crossman LC, Gould VC, Dow JM, et al. The complete genome, comparative and functional analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* reveals an organism heavily shielded by drug resistance determinants. *Genome Biol*. 2008;9(4):R74. <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-4-r74>
9. Dé I, Rolston KVI, Han XY. Clinical significance of *roseomonas* species isolated from catheter and blood samples: Analysis of 36 cases in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2004;38(11):1579-84. <https://doi.org/10.1086/420824>
10. del Mar Ojeda-Vargas M, Suarez-Alonso A, de Los Angeles Perez-Cervantes M, Suarez-Gil E, Monzon-Moreno C. Urinary tract infection associated with *Comamonas acidovorans*. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5(7):443-4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.1999.tb00170.x>
11. Enoch DA, Birkett CI, Ludlam HA. Non-fermentative Gram-negative bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;29(5):S33-S41. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(07\)72176-3](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(07)72176-3)
12. EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. 2019. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf (Erişim tarihi: Ocak 2020)
13. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
14. Gajdacs M, Burian K, Terhes G. Resistance levels and epidemiology of non-fermenting gram-negative bacteria in urinary tract infections of inpatients and outpatients (RENFUTI): A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(3):143-55. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030143>
15. Hagiya H, Ogawa H, Takahashi Y, Hasegawa K, Iwamura M, Otsuka F. A Nephrostomy-associated urinary tract infection caused by *Elizabethkingia meningoseptica*. *Intern Med*. 2015;54(24):3233-6. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4998>
16. Hsueh PR, Teng LJ, Yang PC, et al. Nosocomial infections caused by *Sphingomonas paucimobilis*: clinical features and microbiological characteristics. *Clin Infect Dis*. 1998;26(3):676-81. <https://doi.org/10.1086/514595>
17. Hu SH, Yuan SX, Qu H, et al. Antibiotic resistance mechanisms of *Myroides* sp. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016;17(3):188-99. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1500068>
18. Jachna-Sawicka K, Gospodarek E. [Evaluation of occurrence of *Alcaligenes faecalis* in clinical samples of patients of the university hospital in Bydgoszcz]. *Med Dosw Mikrobiol*. 2009;61(1):87-92.
19. Jefferies JMC, Cooper T, Yam T, et al. *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in the neonatal intensive care unit - a systematic review of risk factors and environmental sources. *Journal of Medical Microbiology*.

- 2012;61(8):1052-61.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.044818-0>
20. Jimenez-Guerra G, Heras-Canas V, Gutierrez-Soto M,, et al. Urinary tract infection by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: evolution of antimicrobial resistance and therapeutic alternatives. *J Med Microbiol*. 2018;67(6):790-7.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.000742>
 21. Kam SK, Lee WS, Ou TY, Teng SO, Chen FL. Delftia acidovorans bacteremia associated with ascending urinary tract infections proved by molecular method. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*. 2012;4(3):180-2.
<https://doi.org/10.1016/j.jecm.2012.04.010>
 22. Karlowsky JA, Lagace-Wiens PR, Simner PJ, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3169-75.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00066-11>
 23. Kobayashi T, Nakamura I, Fujita H, et al. First case report of infection due to *Cupriavidus gilardii* in a patient without immunodeficiency: a case report. *BMC Infect Dis*. 2016;16:493.
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1838-y>
 24. Lee KW, Lee ST, Cho H. *Burkholderia cepacia* causing nosocomial urinary tract infection in children. *Child Kidney Dis*. 2015;19(2):143-7.
<https://doi.org/10.3339/chikd.2015.19.2.143>
 25. Li FK, Chan KW, Chan TM, Lai KN. *Burkholderia* urinary tract infection after renal transplantation. *Transplant Infectious Disease*. 2003;5(1):59-61.
<https://doi.org/10.1034/j.1399-3062.2003.00006.x>
 26. Lu PL, Liu YC, Toh HS, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40 Suppl:S37-43.
[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(12\)70008-0](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(12)70008-0)
 27. Matar GM. Editorial: *Pseudomonas* and *Acinetobacter*: From drug resistance to pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:68.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00068>
 28. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172.
<https://doi.org/10.1177/1756287219832172>
 29. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(11):1335-46.
<https://doi.org/10.3390/ph6111335>
 30. Omar A, Camara M, Fall S, et al. *Chryseobacterium indologenes* in a woman with acute leukemia in Senegal: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2014;8(1):138-42.
<https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-138>
 31. Orme J, Rivera-Bonilla T, Loli A, Blattman NN. Native valve endocarditis due to *Ralstonia pickettii*: A case report and literature review. *Case Rep Infect Dis*. 2015;2015:324675.
<https://doi.org/10.1155/2015/324675>
 32. Raghavan S, Thomas B, Shastry BA. *Elizabethkingia meningoseptica*: emerging multidrug resistance in a nosocomial pathogen. *BMJ Case Reports*. 2017;2017:bcr-2017-221076.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221076>
 33. Ryan MP, Adley CC. *Sphingomonas paucimobilis*: a persistent Gram-negative nosocomial infectious organism. *J Hosp Infect*. 2010;75(3):153-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.03.007>
 34. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000228>
 35. Tena D, Gonzalez-Praetorius A, Perez-Balsalobre M, Sancho O, Bisquert J. Urinary tract infection due to *Achromobacter xylosoxidans*: report of 9 cases. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(2):84-7.
<https://doi.org/10.1080/00365540701558714>
 36. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288-301.
<https://doi.org/10.1017/ice.2016.174>
 37. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: a century of challenges. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017;30(1):409-47.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>

Bronkoalveolar Lavaj Örneklerinde *Pneumocystis jirovecii* Pozitifliği ve Ampirik Tedavi Yaklaşımı

Buket Ertürk Şengel ©
Özlem Alhan ©
Rabia Can Sarınoğlu ©
Elif Tükenmez Tigen ©
Zekaver Odabaşı ©

Pneumocystis jirovecii Positivity and Empirical Treatment Approach in Bronchoalveolar Lavage Samples

Öz

Pneumocystis jirovecii (PJ) immüno-supresif hastalarda pnömoniye sebep olan fırsatçı bir maya benzeri fungusdur. En riskli grup HIV-pozitif hastalardır ancak son yıllarda HIV-negatif immüno-suprese hastalarda daha sık görülmektedir. Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP) ve diğer fırsatçı solunum yolu patojenleri şüphesi ile bronkoskopik örnekleri değerlendirilen hastalarda PJ polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitiflik oranı, hasta risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulgularını retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 133 hastanın bronkoalveolar lavaj örneğinden PJ-PZR çalışılmış ve % 13 (17/133) oranında pozitiflik bulunmuştur. PZR pozitif hastaların % 41'inin HIV-pozitif ve % 59'unun HIV-negatif immüno-suprese hastalar olduğu görülmüştür. Örnek gönderilen hastaların 72'sine ampirik trimetoprim/sülfametoksazol başlanmış, PZR pozitif hastalarla beraber toplam 38 hastada tedaviye devam edilmiştir. PJ-PZR negatif 21 hastanın dokuzunda klinik yanıt alınmıştır ve başka bir enfeksiyon etkeni gösterilememiştir. Toplam 66 hastaya hipoksik olmaları nedeniyle steroid verilmiştir. Ampirik tedavi başlanan hastaların % 24'ünde PJ-PZR pozitifliği ve % 36'sının tedaviye yanıt verdiği görülmüştür. HIV-negatif immün suprese hastalarda PJP akla gelmeli ve gerekli örnek alındıktan ve ampirik tedaviye başlandıktan sonra başka bir etken gösterilemiyorsa ve yüksek klinik şüphe varsa tedaviye devam edilebilir.

Anahtar kelimeler: HIV, immüno-supresyon, *Pneumocystis jirovecii*, polimeraz zincir reaksiyonu

ABSTRACT

Pneumocystis jirovecii (PJ) is an opportunistic yeast-like fungus that causes pneumonia in immunosuppressed patients. The most risky group is HIV-positive patients, but in recent years it has been more common in HIV-negative immunosuppressed patients. In this study, PJ polymerase chain reaction (PCR) positivity rate, patient risk factors, clinical and laboratory findings were evaluated retrospectively in patients with suspected *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) and other opportunistic respiratory pathogens at Marmara University Pendik Training and Research Hospital. *Pneumocystis jirovecii* PCR was studied from the bronchoalveolar lavage sample of a total of 133 patients, and 13 % (17/133) were positive. Forty one % of PCR positive patients were HIV-positive, and 59 % were HIV-negative immunosuppressed patients. Empirical trimethoprim/sulfamethoxazole was initiated in 72 of the patients whose specimens were sent, and treatment was continued in 38 including PCR positive patients. Clinical response was obtained in 9 of 21 PJ PCR negative patients, and no other infectious agents were shown. A total of 66 patients were given steroids because they were hypoxic. Twenty four % of patients who started empirical treatment had positive PJ PCR, and 36 % responded to the treatment. In HIV-negative immunosuppressed patients, PJP should be considered, and treatment can be continued if no other factor could be shown and there is high suspicion after taking the required specimen and starting empirical treatment.

Keywords: HIV, immunosuppression, *Pneumocystis jirovecii*, polymerase chain reaction

Received/Geliş: 15.06.2020

Accepted/Kabul: 17.07.2020

Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atf/Cite as: Ertürk Şengel B, Alhan Ö, Can Sarınoğlu R, Tükenmez Tigen E, Odabaşı Z. Bronkoalveolar lavaj örneklerinde *Pneumocystis jirovecii* pozitifliği ve ampirik tedavi yaklaşımı. ANKEM Derg. 2020;34(2):57-64.

Buket Ertürk Şengel

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul - Türkiye

✉ besengel@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2182-4693

Ö. Alhan 0000-0002-2540-7945

E. T. Tigen 0000-0003-2027-4116

Z. Odabaşı 0000-0001-8091-6999

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul - Türkiye

R. C. Sarınoğlu 0000-0002-7597-8279

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Pneumocystis jirovecii (eski adıyla *Pneumocystis carinii*) özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde yaşamı tehdit eden pnömonilere sebep olur. Özellikle T hücre fonksiyonlarının baskılandığı hasta gruplarında risk belirgin artar. CD4 sayısı < 200/mm³ olan HIV-pozitif hastalar en riskli grup olmakla beraber, hematolojik maligniteler, kök hücre ve solid organ nakli, yüksek doz steroid ve kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanları diğer önemli risk faktörleridir⁽²⁰⁾. HIV-pozitif hastalarda erken tanı, antiretroviral tedavi (ART) ve profilaksi sayesinde *P.jirovecii* pnömonisi (PJP) insidansı azalmaktadır⁽¹⁵⁾. Bununla beraber HIV-negatif immüno-suprese hasta sayısının her geçen gün artması nedeniyle bu grupta PJP sıklığında belirgin artış görülmektedir⁽¹⁷⁾.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni etiyolojisinde fırsatçı etkenler de sık görüldüğü için tanı amacı ile alınan solunum örneklerinde *P.jirovecii*, *Nocardia* spp., atipik mikobakteri, *Mycobacterium tuberculosis* ve bazı viral etkenler için de sıklıkla testler istenmektedir. Bu hastalarda özellikle interstisyel infiltrat ve genel durum bozukluğu varlığında mortalitesinin yüksek olması nedeniyle sıklıkla PJP'ye yönelik empirik tedavi başlanmaktadır. Empirik veya kanıtlanmış PJP tedavisinde ilk tercih ilaç trimetoprim/sülfametoksazoldür (TMP/SMX), bu ilacın önemli yan etkileri olduğu da unutulmamalıdır.

Bu çalışmada amacımız, son dört yılda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ayırıcı tanısında PJP düşünülen ve bronkoskopik solunum örnekleri alınan hastalarda *P. jirovecii* pozitifliği, hasta risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mayıs 2016-Mayıs 2020 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan veya ayaktan başvuran ≥ 18 yaş hastalardan PJP ön tanısı ile bronkoalveolar lavaj sıvısı (BAL) örneğinden PZR istenilen hastalar

retrospektif olarak taranmıştır. Bu örneklerin PJP açısından pozitiflik oranı ve hasta risk faktörleri, tanı anındaki semptomları, akciğer tomografileri, laboratuvar bulguları (lenfosit sayısı, laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP)) ve empirik tedavileri değerlendirilmiştir. Risk faktörleri arasında değerlendirilen izole steroid kullanımı, en az 2 hafta süre ile 20 mg/gün prednizolon ve eşdeğeri preparatların kullanımı olarak tanımlanmıştır. BAL örneklerinden *P.jirovecii* DNA izolasyonu, amplifikasyonu ve saptanması tam otomatize olarak Elite in Genius sisteminde (ELITech Group, İtalya) validasyona sahip Rida®Gene *P.jirovecii* "real-time" PZR kiti (R-Biopharm AG, Almanya) ile kalitatif olarak çalışılmıştır. PZR inhibisyonunu kontrol etmek için her örnek için internal kontrol ve her çalışmada pozitif ve negatif kontroller çalışılmıştır.

İstatistik

Çalışmamız retrospektif ve tanımlayıcıdır. Tanımlayıcı değişkenler, frekans, yüzdelik, ortalama, standart sapma, ortanca ve persentillerle değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla ki-kare ve gereğinde Fisher analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS programı (versiyon 22.0, SPSS Inc., Chicago, USA) kullanılmıştır.

BULGULAR

Dört yıllık süre içinde toplam 133 hastanın BAL örneğinde PJ-PZR çalışılmıştır ve 17 (% 13) hastada pozitiflik saptanmıştır. En sık hematolojik malignite ve solid tümörü olan ve bu sebeplerle kemoterapi alan hastalardan örnek gönderilmiştir. Hastaların 9'u hariç hepsinde HIV serolojisi bakılmıştır ve toplam 16 hastada pozitiflik saptanmıştır. On dokuz (% 14) hastada romatolojik hastalık (n=6), pulmoner hastalık (n=5), renal hastalık (n=4), splenektomiye bağlı trombositopeni (n=2) nedeni ile izole steroid kullanımı tespit edilmiştir. İki hastada neden bilinmemektedir. On yedi hastada altta yatan herhangi bir risk faktörü gösterilememiştir. BAL örneğinde PJ-PZR çalışılan tüm hastaların ve pozitif sonuçlanan hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, başvuru esna-

Tablo 1. Pneumocystis jirovecii PZR çalışılan tüm hastalar ve pozitif sonuçlanan hastaların karakteristik özellikleri, risk faktörleri ve klinik sonuçları.

Değişkenler	Toplam hasta (n=133)	PJ-PZR pozitif hasta (n=17)
Yaş [ortanca (25-75 persentil)]	51 (39-64)	49 (28-53)
Cinsiyet [n (%)]		
Erkek	87 (65)	11 (65)
Kadın	46 (35)	6 (35)
Alta yatan hastalık [n (%)]		
Hematolojik malignite	50 (37)	4 (23)
Solid organ tümör	22 (16)	1 (6)
HIV pozitif	16 (12)	7 (41)
Kök hücre nakli	8 (6)	1 (6)
Böbrek nakli	6 (4)	0
İzole steroid kullanımı	19 (14)	4 (23)
Son bir ayda kemoterapi/immünosupresif ajan kullanımı	79 (59)	7 (5)
Semptomlar [n (%)]		
Nefes darlığı	85 (64)	10 (59)
Öksürük	78 (59)	10 (59)
Ateş	71 (53)	13 (76)
Hipoksi	85 (64)	9 (53)
BT bulguları [n (%)]		
Buzlu cam	87 (65)	15 (88)
Konsolidasyon	62 (47)	5 (29)
Plevral efüzyon	47 (35)	0
Nodül	30 (22)	1 (6)
Retiküler infiltrat	19 (14)	2 (12)
Laboratuvar bulguları		
Nötropeni (<500 µL)	14 (10)	1 (6)
Lenfopeni (<800)	77 (58)	14 (82)
CRP, mg/L ortanca (25-75 persentil)	108 (55-155)	98 (58-115)
LDH, U/L ortanca (25-75 persentil)	442 (304-682)	424 (339-939)
Profilaksi [n (%)]	6 (4)	2 (12)
Sonuç [n (%)]		
Taburcu	78 (59)	15 (88)
Ölüm	55 (41)	2 (12)

CRP; C reaktif protein, LDH; Laktat dehidrogenaz

sındaki semptomları, laboratuvar değerleri ve radyolojik bulguları Tablo 1’de özetlenmiştir.

PJ-PZR pozitif hastaların 7/17’sinde (% 41) HIV-pozitifliği görülmüştür. HIV-pozitif ve negatif hastaların dağılımı Tablo 2’de özetlenmiştir.

Klinik ve radyolojik bulguları nedeniyle toplam 72 (% 54) hastaya ampirik TMP/SMX başlanmıştır, bu hastaların 66’sına ek olarak steroid de verilmiştir. PZR pozitif saptanan hastaların hepsi 21 gün TMP-SMX ve steroid tedavisi almıştır. Ampirik tedavi başlanıp PZR negatif gelen 55 hastanın 34’ünde PJ dışı etiyoloji gösterildiği için TMP/SMX tedavisi kesilmiştir. Kalan 21 hastada bariz bir etken gösterilememesi veya kri-

tik durumda olmaları nedeniyle tedaviye devam edilmiştir. Bu hastaların 9/21’inde (% 43) tedaviye yanıt alınmıştır, yanıt alınamayan 12 hastanın altısı kaybedilmiştir.

Tüm PJ-PZR negatif saptanan hastaların solunum yollarında en sık izole edilen patojenler *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa* ve Gram pozitif bakterilerdir. Toplam 16 hastada birden fazla bakteri gösterilmiştir. Örnek gönderilen tüm hastaların 55’i (% 41) kaybedilmiştir. PJP olan hastaların 2/17’sinde (% 12) mortalite gelişmiştir, bu iki hasta HIV-negatif olup romatolojik hastalıklar nedeniyle steroid kullanımı olan hastalardır.

Tablo 2. *Pneumocystis jirovecii* PZR pozitif hastaların (n=17) dağılımı.

Değişkenler	HIV pozitif (n=7)	HIV negatif (n=10)
Yaş [ortanca (25-75 persentil)]	41 (38-50)	51 (25-59)
Cinsiyet [n (%)]		
Erkek	6 (86)	4 (40)
Kadın	1 (14)	6 (60)
Semptomlar [n (%)]		
Nefes darlığı	4 (57)	6 (60)
Öksürük	5 (71)	5 (50)
Ateş	6 (86)	7 (70)
Hipoksi	3 (43)	6 (60)
BT bulguları [n (%)]		
Buzlu cam	6 (86)	9 (90)
Konsolidasyon	2 (28)	3 (30)
Plevral efüzyon	0	0
Nodül	0	1 (10)
Retiküler infiltrat	2 (28)	0
Laboratuvar bulguları		
Lenfopeni (<800)	6 (86)	8 (80)
CRP, mg/L ortanca (25-75 persentil)	60 (40-113)	101 (73-127)
LDH, U/L ortanca (25-75 persentil)	389 (311-556)	468 (342-940)
CD4, ortanca (25-75 persentil)		Geçerli değildir
%	3 (2-4)	
Sayı, hücre/mikroL	15 (12-18)	
Profilaksi [n (%)]	1 (14)	1 (10)
Sonuç [n (%)]		
Taburcu	7 (100)	8 (80)
Ölüm	0	2

CRP; C reaktif protein, LDH; Laktat dehidrogenaz

İki hastada profilaksi altında PJP gelişmiştir. Bu hastalardan biri HIV-pozitif, diğeri aplastik anemi nedeniyle kök hücre nakli yapılmış hastadır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada hastanemizde son dört yılda BAL örneklerinde çalışılan PJ-PZR sonuçları taranarak pozitiflik oranları, hasta risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları irdelenmiştir.

Özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda karşımıza çıkan PJP'nin herhangi bir risk faktörü olmadan görülmesi oldukça nadirdir^(6,7). Çalışmamızda PJ-PZR pozitif tüm hastalarda en az bir risk faktörü saptanmıştır. BAL örnekleri değerlendirilen tüm hastaların çoğunluğunda bilinen bir risk faktörü varken, 17 (% 13) hastada herhangi bir risk faktörü olmadığı

halde örnek gönderilmiş olduğu tespit edilmiştir ve bu hastalarda PJ-PZR negatif sonuçlanmıştır.

HIV ile enfekte hastalar en önemli risk grubunu oluşturmaktadır ve birçok çalışmada hastalar HIV-pozitif ve HIV-negatif olarak gruplandırılmaktadır^(8,12). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da PJ-PZR pozitif saptanan hastaların 7/17'sinde (% 41) HIV pozitifliği görülmüştür. HIV-pozitif hastaların erken tanı, anti-retroviral tedavi ve CD4 sayısı < 200/mm³ olan hastalara verilen PJ profilaksisi ile görülme sıklığı giderek azalmaktadır. Buna karşın, HIV-negatif immünosuprese hastalarda ise (malignite, hematolojik, otoimmün hastalıklar gibi) son zamanlarda kemoterapötik ilaçlardaki gelişmeyle risk altındaki hasta sayısı da her geçen gün artmaktadır⁽¹⁸⁾. Literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımızın da yarıdan fazlası HIV-negatiftir.

PJP'de ateş ve nefes darlığı altta yatan hastalıktan bağımsız olarak en sık karşılaşılan semptomlardır. Hemen hemen tüm hastalarda oda havasında hipoksemi görülür⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda PJ-PZR pozitif hastalarda en sık görülen semptom ateştir. Hastalarda % 59 oranında nefes darlığı ve öksürük görülmüştür. Semptomlar benzer olmasına karşın, ortaya çıkış süresi HIV-negatif ve pozitif hastalarda farklılık göstermektedir. Birçok çalışma HIV-negatif hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa semptom süresine sahip olduğunu göstermiştir^(12,18).

Görüntüleme için yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (BT) düz grafiden daha duyarlıdır ve genellikle bilateral, diffüz buzlu cam manzarası görülür^(2,18). Kistik veya özellikle HIV-negatif hastalarda nodüler lezyonlar da görülebilmektedir⁽¹⁶⁾. Risk grubundaki hastalar başvurduğunda hipoksi ile birlikte BT'de diffüz buzlu cam manzarası görüldüğünde ilk akla gelen PJP olmasına rağmen akut intersitisyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, idiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidoz, mikoplazma ve viral pnömoniler, pulmoner hemoraji ve akut eozinofilik akciğer hastalığı gibi birçok hastalıkta da görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır⁽²⁵⁾. Semptom süresinde olduğu gibi radyolojik bulgular da HIV-pozitif ve negatif hastalarda farklılıklar gösterebilmektedir. Tasaka ve ark.⁽¹⁸⁾, yaptıkları çalışmada HIV-negatif maligniteli PJP hastaların BT'sinde buzlu cam manzarasına eşlik eden konsolidasyon gözlemiş, HIV-pozitif hastaların hiçbirinde konsolidasyon görmemişlerdir ($p < 0.01$). Bizim çalışmamızda da PJ-PZR pozitif hastaların % 88'inde buzlu cam manzarası olduğu görülmüştür. HIV-pozitif ve negatif hastalar ayrı ayrı incelendiğinde ise her iki grupta da en sık radyolojik bulgu olarak buzlu cam manzarası tespit edilmiştir. Konsolidasyon her iki grupta da hastaların yaklaşık üçte birinde karışımıza çıkmıştır.

Tanıda, *P.jirovecii* kültürde üretilmediği için serolojik ve/veya moleküler yöntemler gibi kültür dışı hızlı sonuç verebilen testler tercih edilmektedir. Solunum örneklerinde direkt mikroskopik inceleme ile hızlı sonuç alınabilmektedir. Ancak, değerlendirme için tecrübe önemlidir ve duyarlılığı fungal yüke

bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle yalancı negatiflik görülebilir⁽²¹⁾. Mantar hücre duvarı komponenti olan β -glukanın serumda tespiti HIV-pozitif hastalarda sensitivitesi ve negatif prediktif değeri yüksek olan bir testtir. Ancak HIV-negatif ve fungal yük düşük hastalarda duyarlılığı düşüktür⁽¹⁹⁾. Günümüzde en değerli tanı yöntemi solunum yolu örneklerinde etkenin PZR ile tespitidir. Hem hızlı hem de duyarlılığı yüksek olması nedeniyle direkt mikroskopik incelemeden üstündür⁽²³⁾. Alshahrani ve ark.'nın⁽¹⁾ yaptığı çalışmada yüksek şüpheli 39 hastadan alınan BAL örneklerinde tüm hastalarda PJ-PZR pozitif bulunmuştur. Sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksek bir testtir fakat kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımı yapamaz. Çalışmamızda 133 hastadan PJ-PZR gönderilmiş ve 17 (% 13) hastada pozitiflik saptanmıştır. Merkezimizde immünosuprese veya etiyolojisi araştırılan hastalarda yüksek şüphe olmasa da görüntüleme de buzlu cam ya da retiküler infiltrat saptanırsa BAL örneği alındığında bakteriyel kültür, mikobakteri kültürü, viral panel gibi tetkiklerin yanında PJ-PZR da rutin olarak istenmektedir.

Örnek gönderilen hastalardan 72'sine (% 54) ampirik tedavi başlanmıştır. Diğer 61 hastaya başlanmamasının nedeni kliniklerinin hafif olması veya örnek gönderilmiş olmasına rağmen PJP şüphesinin düşük olması olabilir. Ampirik tedavi başlanan 72 hastanın 17'sine PZR pozitif geldiği için, 21 hastaya ise yüksek şüphe ve solunum yollarında başka bir etken gösterilememesi nedeniyle tedaviye devam edilmiştir. Dokuz (% 43) hastada PZR negatifliğine rağmen tedaviyle klinik yanıt alınmıştır. PJP için risk faktörü olan 116 hastadan PZR istendiğinde 17/116 (% 15) hastada pozitiflik görülmüştür. Ampirik tedavi başlanan 72 hastanın 17'sinde PJ-PZR pozitif geldiği düşünüldüğünde % 24 oranında pozitiflik saptanmış ve PZR negatif saptanan 9 hastayla beraber toplam 26 (% 36) hastada tedaviye klinik yanıt alınmıştır.

PJP'de semptomlar ve radyolojik bulgular spesifik olmadığından ayırıcı tanı çok önemlidir. Tanı için gerekli örnekler alındıktan sonra erken ampirik tedavi için günümüzde en etkili ve ilk tercih edilen ajan olan TMP/SMX'dür. HIV enfekte hastalarda tedavi

süresi net olarak 21 gün iken, HIV-negatiflerde yeteri kadar çalışma olmamakla beraber fulminan seyir ve kötü prognoz göz önüne alınarak yine 21 gün önerilmektedir⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda PJ-PZR pozitif saptanan hastaların hepsine 21 gün tedavi verilmiştir. TMP/SMX'un hayat kurtarıcı etkisi yanında hematolojik ve renal yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılması gerekmektedir.

HIV dışı risk faktörleri olan malign hastalıklar, kemoterapi, kök hücre veya solid organ nakli ve kortikosteroid kullanımı da T hücre baskılanması yaparak PJP riskini arttırmaktadır⁽⁴⁾. Retrospektif bir çalışmada 8 hafta \geq 16 mg/gün prednizolon ile tedavi edilen HIV-negatif hastalarda PJP riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Matsumura ve ark.⁽¹⁴⁾ HIV negatif hastalarda steroid kullanımı ve hücresel immün sistem baskılanmasının PJP için en önemli risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda PJP şüphesiyle örnek gönderilen 19 hastada izole steroid kullanımı olduğu tespit edilmiş ve bu hastaların dördünde (% 21) PJ-PZR pozitif bulunmuştur.

Steroid bir risk faktörü olmasına rağmen oda havasında parsiyel O₂ basıncı <70 mmHg ve/veya alveolar-arteryel O₂ gradyenti >35 mmHg olan hastalarda mortalite üzerine olumlu etkisi nedeniyle önerilmektedir⁽⁵⁾. Birçok çalışmada hipoksik HIV-pozitif PJP hastalarında steroid eklemenin belirgin faydası gösterilmiştir^(3,11). Bununla birlikte HIV-negatif PJP hastalarında steroid kullanımı tartışmalıdır, hatta bazı çalışmalar mortaliteyi arttırdığını göstermektedir^(9,22). "European Conferance on Infection and Leukaemia" (ECIL) kılavuzu solunum yetmezliği ve PJP olan hematolojik maligniteli, HIV-negatif hastalarda steroid kullanımını önermemektedir⁽¹³⁾. Çalışmamızda PJP şüphesi ile ampirik TMP-SMX başlanan 72 hastanın 66'sına (HIV negatif hastalar dahil) hipoksi nedeniyle steroid eklenmiş olduğu görülmüştür.

PJP, HIV negatif immüno-suprese hastalarda hastalık HIV-pozitiflere göre daha hızlı ilerler ve kötü prognozludur⁽¹²⁾. Efektif tedaviye rağmen bu hastalarda mortalite oldukça yüksek bulunmuştur (% 19-76)

⁽²²⁾. Çalışmamızda kaybedilen iki PJP vakası da HIV-negatif gruptandır. Bu grupta mortalite oranı % 20'dir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. İlk olarak çalışmamızda az sayıda PJ-PZR pozitif hasta ile değerlendirme yapılmıştır. İkincisi, HIV-pozitif ve negatif hastaların semptom başlangıçlarından tedavi başlangıcına kadarki sürelerine ulaşılabilmesidir. Üçüncüsü, BAL; hastanın kliniği, laboratuvar parametreleri ve fiziki imkanlar göz önüne alındığında her zaman kolaylıkla yapılabilen bir işlem olmadığından örnek alındıktan sonra, ön tanı düşünülmemesinin, her laboratuvara gönderilmektedir. Çalışmamızda 17 hastadan risk faktörü olmadığı halde örnek gönderilmiş olması da bu durumu desteklemektedir. Son olarak ilaç yan etkileri ve bu etkilere bağlı tedavi kesilmeleri değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak PJP artık sadece HIV-pozitif hastalarda değil HIV-negatif immüno-suprese hastalarda da giderek artmaktadır. Şüphelenilen hastalardan gerekli örnekler alınarak geç kalınmadan ampirik tedavi başlanmalıdır. PZR'nin sensitivitesi yüksek olmasına rağmen negatif sonuçlanan yüksek şüpheli hastalarda ampirik tedaviye devam edilmesi hayat kurtarıcı olabilir.

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (09.2020.661).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: Approval of Clinical Research Ethics Committee of Marmara University Faculty of Medicine was obtained (09.2020.661).

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

KAYNAKLAR

1. Alshahrani MY, Alfaifi M, Ahmad I, et al. Pneumocystis Jirovecii detection and comparison of multiple diagnostic methods with quantitative real-time PCR in patients with respiratory symptoms. Saudi J Biol Sci. 2020;27(6):1423-7.

- <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.04.032>
2. Bollee G, Sarfati C, Thiery G, et al. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Chest*. 2007;132(4):1305-10.
<https://doi.org/10.1378/chest.07-0223>
 3. Delclaux C, Zahar JR, Amraoui G, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-human immunodeficiency virus-infected patients: retrospective study of 31 patients. *Clin Infect Dis*. 1999;29(3):670-2.
<https://doi.org/10.1086/598651>
 4. Ding L, Huang H, Wang H, et al. Adjunctive corticosteroids may be associated with better outcome for non-HIV *Pneumocystis pneumonia* with respiratory failure: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):34.
<https://doi.org/10.1186/s13613-020-00649-9>
 5. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(4):CD006150.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006150.pub2>
 6. Ide H, Yamaji Y, Tobino K, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in an immunocompetent Japanese man: a case report and literature review. *Case Rep Pulmonol*. 2019;2019:3981681.
<https://doi.org/10.1155/2019/3981681>
 7. Jacobs JL, Libby DM, Winters RA, et al. A cluster of *Pneumocystis carinii* pneumonia in adults without predisposing illnesses. *N Engl J Med*. 1991;324(4):246-50.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199101243240407>
 8. Kato H, Samukawa S, Takahashi H, et al. Diagnosis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected or non-HIV-infected patients: difficulties in diagnosis and adverse effects of trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Infect Chemother*. 2019;25(11):920-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.06.007>
 9. Lemiale V, Debrumetz A, Delannoy A, et al. Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis pneumonia*. *Respir Res*. 2013;14:87.
<https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-87>
 10. Limper AH, Offord KP, Smith TF, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1204-9.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.5.1204>
 11. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1):96-128.
<https://doi.org/10.1164/rccm.2008-740ST>
 12. Liu CJ, Lee TF, Ruan SY, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes, and prognostic factors of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV-infected patients. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1457-67.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S199761>
 13. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2405-13.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkw158>
 14. Matsumura Y, Ito Y, Yamamoto M, et al. *Pneumocystis* polymerase chain reaction and blood (1->3)-beta-D-glucan assays to predict survival with suspected *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Infect Chemother*. 2014;20(2):109-14.
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.09.004>
 15. Mirani G, Williams PL, Chernoff M, et al. Changing trends in complications and mortality rates among US youth and young adults with HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1850-61.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ687>
 16. Otahbachi M, Nugent K, Buscemi D. Granulomatous *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient with chronic lymphocytic leukemia: a literature review and hypothesis on pathogenesis. *Am J Med Sci*. 2007;333(2):131-5.
<https://doi.org/10.1097/00000441-200702000-00014>
 17. Salzer HJF, Schafer G, Hoenigl M, et al. Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration*. 2018;96(1):52-65.
<https://doi.org/10.1159/000487713>
 18. Tasaka S, Tokuda H, Sakai F, et al. Comparison of clinical and radiological features of *pneumocystis pneumonia* between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases: a multicenter study. *Intern Med*. 2010;49(4):273-81.
<https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2871>
 19. Theel ES, Jespersen DJ, Iqbal S, et al. Detection of (1, 3)-beta-D-glucan in bronchoalveolar lavage and serum samples collected from immunocompromised hosts. *Mycopathologia*. 2013;175(1-2):33-41.
<https://doi.org/10.1007/s11046-012-9579-y>
 20. Thomas CF Jr., Limper AH. Current insights into the biology and pathogenesis of *Pneumocystis pneumonia*. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(4):298-308.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro1621>
 21. White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and mana-

- gement of *Pneumocystis jirovecii* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017;15(5):435-47.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1305887>
22. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, et al. Early corticosteroids for *Pneumocystis pneumonia* in adults without HIV are not associated with better outcome. *Chest.* 2018;154(3):636-44.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.04.026>
 23. Wilson JW, Limper AH, Grys TE, et al. *Pneumocystis jirovecii* testing by real-time polymerase chain reaction and direct examination among immunocompetent and immunosuppressed patient groups and correlation to disease specificity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;69(2):145-52.
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.021>
 24. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(1):5-13.
<https://doi.org/10.4065/71.1.5>
 25. Zompatori M, Rimondi MR. Diffuse ground-glass opacity of the lung. A guide to interpreting the high-resolution computed tomographic (HRCT) picture. *Radiol Med.* 1994;88(5):576-81.

Bir Üniversite Hastanesine Başvuran Hastalarda *Brucella* Seroprevalansı ve Risk Faktörlerinin Araştırılması

Muammer Osman Köksal ©
Mehmet Akif Durmuş ©
Hayati Beka ©
Ali Ağaçfidan ©

Investigation of *Brucella* Seroprevalence and Risk Factors in Patients Admitting to a University Hospital

Öz

Bruselloz, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi ve enfekte hayvanların sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş cilt ile direkt teması ile bulaşabilen bakteriyel bir enfeksiyon hastalığıdır. Ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda, İstanbul'da *Brucella* seroprevalansının ve bruselloz ile ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmaya Aralık 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'ne bağlı çeşitli poliklinik veya servislerinden, bruselloz şüphesi ile tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen 467 hasta serumu dahil edilmiştir. Enfeksiyonun tanısında Brucellacapt testi (Vircell, İspanya) kullanılmıştır. Toplam 18 hastada (% 3,85) pozitiflik gözlemlenmiştir. Seropozitiflik, erkek hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışmamız bu enfeksiyon ile ilgili var olan verilere katkıda bulunmaktadır. Çalışma sonuçlarımızın, risk gruplarının bilinçlendirilmesi için de önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: bruselloz, halk sağlığı, seroprevalans

ABSTRACT

Brucellosis is a bacterial infectious disease that can be transmitted by consumption of unpasteurized milk and dairy products and through direct contact of secretions from infected animals with the skin with impaired integrity. It remains a significant public health issue in our country. The aim of this study was to investigate *Brucella* seroprevalence and the risk factors associated with brucellosis in Istanbul. Sera from 467 patients who were sent to medical microbiology laboratories with suspicion of brucellosis from various polyclinics or hospital services of Istanbul Medical Faculty between December 2018 and December 2019 were included in this study. Brucellacapt test (Vircell, Spain) were used to diagnose the infection. Seropositivity was observed in a total of 18 patients (3,85 %). Seropositivity was significantly higher in male patients ($p<0,05$). Our study contributes to existing data on this infection. We believe that our results may also be important for raising awareness of risk groups.

Keywords: brucellosis, public health, seroprevalence

Received/Geliş: 06.01.2020

Accepted/Kabul: 04.08.2020

Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atf/Cite as: Köksal MO, Durmuş MA, Beka H, Ağaçfidan A. Bir üniversite hastanesine başvuran hastalarda *Brucella* seroprevalansı ve risk faktörlerinin araştırılması. ANKEM Derg. 2020;34(2):65-70.

Muammer Osman Köksal

İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İstanbul - Türkiye

✉ muammerosmankokal@istanbul.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8411-2795

M. A. Durmuş 0000-0002-3637-6451

H. Beka 0000-0002-5509-0248

A. Ağaçfidan 0000-0002-5470-296X

İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Bruselloz, *Brucella* cinsi bakterilerin neden olduğu, halk sağlığı için önemli, zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır⁽²⁷⁾. Dünyanın dört bir yanından gelen raporlar, sadece bilinen endemik ülkelerde değil, brusellozun yakın zamana kadar önemli bir sağlık sorunu olmadığı ülkelerde de hastalığın yükünü ortaya koymaktadır^(13,18,19). Koyun, keçi ve sığırlar insan enfeksiyonuyla ilişkilendirilmektedir. *Brucella* melitensis ve *Brucella abortus* enfeksiyonla en sık ilişkilendirilen *Brucella* türleridir. Bruselloz, mesleklerle de ilişkisi olan bir hastalıktır, çünkü etkilenen popülasyonun büyük bir kısmı hayvancılıkla uğraşanlar, mezbaha işçileri ve veteriner hekimlerdir^(20,21,23).

İnsanda enfeksiyon; başta kaynatılmamış/pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri, az pişmiş et olmak üzere kontamine hayvan ürünlerinin tüketimi⁽¹⁰⁾, kesik ve cilt sıyrıkları ile doğrudan temas, kontamine aerosollerin solunması, konjunktival mukoza teması ile gerçekleşmektedir⁽¹⁰⁾. Küresel olarak, yılda yaklaşık 500.000 insan enfekte olmaktadır. Enfeksiyon sıklığı dünyadaki coğrafi bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Akdeniz havzası, Orta Doğu, Orta ve Güney Amerika, Afrika ve Asya'nın bazı bölgeleri en yüksek insidans ve prevalansa sahiptir. Buna karşılık, Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde otokton insan brusellozu olmadığı düşünülmektedir⁽²²⁾. Avrupa'da 2008 yılında 619 insan brusellozu vakası bildirilmiştir ve bu rakam 2015 yılında 437 vakaya düşmüştür. En yüksek insidans, İtalya, Portekiz, Yunanistan ve İspanya gibi Akdeniz ülkelerinde gözlemlenmektedir⁽¹¹⁾. Bruselloz, Türkiye'de de önemli bir sağlık sorunudur. Ülkenin farklı bölgelerinden gelen birçok rapor sürekli bir sürveyans sistemine ihtiyaç olduğunu göstermektedir^(9,12,15,24). Bu çalışmaların birçoğu, kırsal alanlarda ikamet etmeyi ve mesleki maruziyeti, enfeksiyon gelişimi için ortak risk faktörleri olarak tanımlamıştır. Brusellozun teşhisi için, *Brucella* spp. patojeninin vücut sıvılarından kültür ile izole edilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, inkübasyon süresinin uzunluğu, kronik enfeksiyonlarda duyarlılığın düşük

olması ve tüm laboratuvarların karşılayamadığı biyogüvenlik kategori 3 gereksinimleri gibi dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle Hızlı ve güvenilir sonuç veren serolojik testler de *Brucella* enfeksiyonlarının tanısında sıklıkla tercih edilmektedir^(4,7). Rose Bengal (RBT) ve standart serum tüp aglütinasyon (STAT) testleri hem uygulaması kolay hem de ucuz olmaları nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte RBT'nin, özellikle brusellozun endemik olduğu bölgelerde, hastalıkla tekrar karşılaşma durumunda veya yeni geçirilmiş enfeksiyon hikayesi olan bireylerde tanıda tek başına kullanılmaması tavsiye edilmektedir⁽¹⁴⁾. STAT ise çoğunlukla blokan antikorları ve kronik vakalarda gözlemlenen IgA ve IgG antikorlarını tespit edememektedir. Bu sorunun aşılması için Coombs (anti-insan globulin testi) yöntemi kullanılmaktadır. Ancak zaman alıcı ve zahmetli olması nedeniyle Coombs testi, laboratuvarlar tarafından rutin olarak uygulanmamaktadır⁽⁴⁾. Brucellacapt (BCAP) testi, insan brusellozunun rutin tanı ve tedavi yönetimi için çok hassas, spesifik ve basit bir aglütinasyon temelli "immune capture" testidir⁽⁶⁾. Bloke edici antikor varlığından etkilenmeden, oluşan total antikorların saptanmasına ve uygun bir titrasyon yoluyla bunların nicelendirilmesine izin veren kantitatif bir testtir. Hem tanısal olarak hem de prevalans çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bireysel spesifik IgA, IgG ve IgM immüno globulinler hızlı bir şekilde ancak basit aglütinasyon testlerinden daha yüksek bir maliyetle ölçülebilmektedir^(4,6).

Dünya'da ve ülkemizde yapılan çalışmalar, BCAP testinin bruselloz tanısı için yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğunu bildirmiştir^(4,6).

Çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi kliniklerine çeşitli şikayetlerle başvuran ve *Brucella* testleri yapılmak üzere, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarına yönlendirilen hastalarda, *Brucella* seroprevalansı ve bruselloz ile ilişkili risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Aralık 2018-Aralık 2019 tarihleri

arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'ne bağlı çeşitli poliklinik veya servislerden, bruselloz şüphesi ile tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 467 serum örneği dahil edilmiştir ve bu örneklere ait sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamız İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Referans no: 03.07.2020/955). Poliklinik ve servislerden enfeksiyon tanısı için gelen hasta örneklerine Brucellacapt® (Vircell SL, Santa Fé, Granada, Spain) testi yapılmıştır. BCAP testi, üreticinin tarama talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir. 800 µl serum dilüsyon sıvısı içerisine 5 µl serum örneği ilave edilmiştir. Her dilüsyon sıvısı içerisinde 1/160 oranında sulandırılan serum örneklerinden 100 µl alınarak U şeklinde kuyucuklara sahip mikrolakalara ilave edilmiştir, ardından sulandırma solüsyonundan 50 µl ikinci kuyucuklara konulduktan sonra, sulandırılan serumdan 50 µl ikinci kuyuya aktarılmış ve dilüe edildikten sonra 50 µl'si çekilerek atılmıştır. Bu şekilde ikinci kuyudaki son konsantrasyon 1/320 olarak ayarlanmıştır. Tüm kuyucuklara 50 µl antijen süspansiyonu (formaldehit ile öldürülen renkli *Brucella abortus* bakterileri) eklenmiştir. Plaka, sıvının mikro kuyulardan buharlaşmasını önlemek için yapışkan bant ile kapatılmış, karanlık ve nemli ortamda 37°C'de 18 ila 24 saat inkübe edilmiştir. Tüm kuyu tabanını kaplayan ağ biçiminde bir görüntü pozitif olarak kabul edilirken, kuyucuğun ortasında düğme şeklinde çökme gözlemlenmesi negatif olarak sonuçlandırılmıştır⁽⁶⁾. BCAP 1/320 titrede reaktif saptanan numuneler pozitif olarak raporlanmıştır⁽²⁸⁾. Çalışmamızda *Brucella* seropozitifliği saptanan olgulara ait demografik ve seroepidemiolojik verilerin değerlendirilmesi için Hasta Bilgi Sistemi'nden hasta telefon numaralarına ulaşılmıştır. Hasta bireyler ya da velileri ile telefonda görüşülerek, tüm hastalara ait yaşanan il, bulaşma nedeni, aynı kaynaktan aile içi bulaşın varlığı, meslek bilgileri gibi verilere ulaşılmış olup, hastaya ait cinsiyet ve yaş bilgileri, hasta bilgi sisteminden edinilmiştir.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS Windows versiyon 21 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılmıştır. Test sonuçlarına göre cinsiyet açısından

farklılık değerlendirilmesi ve yaş grupları arasındaki farklılık değerlendirilmesi için tanımlayıcı istatistik ve ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değeri < 0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza yaş ortalaması 42,1 olan, 220'si (% 47,1) kadın, 247'si (% 52,9) erkek toplam 467 hastanın serum örnekleri dahil edilmiştir. Bu örneklere ait sonuçlar retrospektif olarak incelenmiştir. Dört yüz altmış yedi hastanın % 26,1'i (n=122) genel dahiliye poliklinik ve servisinden, % 19,1'i (n=89) enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji poliklinik ve servisinden % 8,1'i (n=38) pediatrik enfeksiyon hastalıkları poliklinik ve servisinden, % 46,7'si (n=218) diğer poliklinik ve servislerden gelen hastalardan oluşmaktadır. Dördü (% 0,86) kadın, 14'ü (% 2,9) erkek olmak üzere toplam 18 hastada (% 3,85) pozitiflik gözlemlenmiştir (p<0.05). Özellikle 0-18 yaş grubu ve 50 yaş üzerindeki bireylerde enfeksiyon daha sık gözlemlenmiştir (Tablo 1). Ancak yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05). BCAP pozitif sonuç veren hastalarımıza ait demografik bilgiler Tablo 2'de gösterilmektedir. Pozitiflik gözlemlenen hastalarımızın 10'unun İstanbul'da ikamet ettiği belirlenmiştir. Bu hastaların dokuzunun başka illerden getirilen veya seyahat ettiklerinde tükettikleri çiğ süt ve süt ürünlerinden enfekte olduğu, bir hastanın ise böyle bir öyküsünün olmadığı gözlemlenmiştir. Diğer sekiz hastanın ise ya bölgelerinde tanı konamamış ve hastanemize yönlendirilmiş bireylerden ya da impoarte vakalardan oluştuğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Yaş gruplarında *Brucella* enfeksiyonlarının görülme sıklığı [n (%)] (p>0,05).

Yaş grubu	Brucellacapt (+)	Brucellacapt (-)	Toplam
0-18	5 (1,07)	61 (13,06)	66 (14,13)
19-29	3 (0,64)	62 (13,28)	65 (13,92)
30-39	0	75 (16,06)	75 (16,06)
40-49	1 (0,22)	75 (16,06)	76 (16,28)
50-59	4 (0,86)	83 (17,77)	87 (18,63)
60-69	3 (0,64)	63 (13,49)	66 (14,13)
>70	2 (0,43)	30 (6,42)	32 (6,85)
Toplam	18 (3,85)	449 (96,15)	467 (100)

Tablo 2. Çalışmamızda Brucella seropozitifliği gösteren hastalara ait demografik bilgiler.

Hasta	Lokasyon	Bulaşma nedeni	Aile öyküsü	Meslek	Yaş	Cinsiyet
Hasta 1	Siirt	Taze peynir (Siirt)	Yok	Ev hanımı	42	Kadın
Hasta 2	İstanbul	Süt (Lüleburgaz)	Yok	Ev hanımı	75	Kadın
Hasta 3	İstanbul	Peynir (Tunceli)	Yok	Serbest meslek	64	Erkek
Hasta 4	Siirt	Taze peynir (Siirt)	Yok	Emekli	61	Erkek
Hasta 5	Aydın	Hayvan salgı temas (Aydın)	Yok	Veteriner	29	Erkek
Hasta 6	Mardin	Taze peynir (Mardin)	Var	Emekli	63	Erkek
Hasta 7	İstanbul	Süt (Lüleburgaz)	Yok	Serbest meslek	24	Erkek
Hasta 8	İstanbul	Süt (Silivri)	Yok	Çiftçi	53	Erkek
Hasta 9	İstanbul	Taze peynir (Siirt)	Var	Öğrenci	23	Erkek
Hasta 10	Şırnak	Taze peynir (Şırnak)	Var	Ev hanımı	56	Kadın
Hasta 11	İstanbul	Süt (Lüleburgaz)	Var	Ev hanımı	50	Kadın
Hasta 12	Kars	Hayvan salgı temas (Kars)	Var	Çiftçi	54	Erkek
Hasta 13	İstanbul	Peynir (Adıyaman)	Yok	Emekli	75	Erkek
Hasta 14	İstanbul	Peynir (Van)	Var	Öğrenci	6	Erkek
Hasta 15	Edirne	Süt (Lüleburgaz)	Yok	Öğrenci	15	Erkek
Hasta 16	Bitlis	Taze peynir (Bitlis)	Var	Öğrenci	17	Erkek
Hasta 17	İstanbul	Taze peynir (Siirt)	Var	Öğrenci	9	Erkek
Hasta 18	İstanbul	Bilinmiyor	Yok	Öğrenci	17	Kadın

TARTIŞMA

Bruselloz, hem insanları hem de hayvanları etkileyen hepatosplenomegali ve lenfadenopati klinik bulguları; ateş, halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı ve art-ralji gibi spesifik olmayan semptomlarla seyreden bulaşıcı bir hastalıktır. Türkiye’de bruselloz sıklığı bölgelere göre değişiklik göstermekte olup, Karadeniz bölgesinden bildirim sıklığı düşük iken, hayvancılığın yaygın olduğu Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu Bölgesinde bildirim sıklığı yüksektir^(14,30). Bildirilen seropozitiflik oranları, çalışmanın yapıldığı bölge, populasyon ve kullanılan teste göre değişiklik göstermektedir. Subklinik olguların varlığı ve bu konuda bir bildirim ağının bulunmaması nedeniyle ülkemizde gerçek bruselloz insidansı bilinmemektedir. Bu çalışma, bruselloz şüphesiyle hastanemizin çeşitli kliniklerinden yollanan hasta örneklerinde bruselloz sıklığını saptamak için yapılmıştır. Toplam 467 hastadan, 18’inin (% 3,85) pozitif olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarda brusella seroprevalansı doğu illerinde, RBT ile % 8,35-% 11,3 arasında, STAT ile % 3,4-27,2 arasında bildirilmiş olup çalışmamıza göre yüksek ya da görece yüksek sonuçlar gösterilmiştir. Bu durumun çalışmamızda yer alan hastaların çoğunun, küçük ve büyükbaş yerli hayvancılığın yaygın olmadığı, sosyo-

ekonomik koşulların iyi ve okuryazarlık oranlarının yüksek seyrettiği, İstanbul’un kent nüfusuna ait olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte ülkemizin diğer bölgelerinde, RBT ile % 1-3,56 arasında, STAT ile % 0,6-3 arasında seropozitiflik bildirilmiştir ve çalışmamıza benzer ya da daha düşük seropozitiflik oranları gözlemlenmiştir (Tablo 3). Çalışmamızda, enfeksiyonun endemik olduğu ülkelerde yapılmış uluslararası çalışmalara kıyasla bruselloz sıklığı daha düşük bulunmuştur^(1,2).

Her ne kadar bruselloz, yaş ve cinsiyet farklılığı gözetmeyen bir hastalık olsa da insidansın düşük olduğu bölgelerde mesleki risk nedeniyle erkeklerde daha yaygın görüldüğü bildirilmektedir⁽³¹⁾. Çalışmamızda, ülkemizde yapılan çalışmalarla uyumlu

Tablo 3. Ülkemizde yapılan çalışmalarda gözlemlenen Brucella seroprevalans değerleri.

Araştırmacı	Yer ve tarih	RBT	STAT
Alim ve ark. ⁽³⁾	Sivas-2015	-	% 8
Yetkin ve ark. ⁽²⁹⁾	Malatya-2006	% 11,3	% 7
İnci ve ark. ⁽¹⁶⁾	Artvin-2015	% 8,35	% 6,07
Ceylan ve ark. ⁽⁹⁾	Van-2003	-	% 27,2
Tok ve ark. ⁽²⁵⁾	Ağrı-2009	% 11,3	% 3,4
Demir ve ark. ⁽¹²⁾	Kırşehir-2012	% 3,56	% 2,9
Turhan ve ark. ⁽²⁶⁾	Hatay-2010	-	% 2,9
Apan ve ark. ⁽⁵⁾	Kırıkkale-2007	% 3,2	% 3
Çetinkaya ve ark. ⁽⁸⁾	Kayseri-2006	% 3,4	-
Karabay ve ark. ⁽¹⁷⁾	Bolu-2004	% 1	% 0,6

olarak seropozitiflik erkeklerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$)^(24,25). Bu durumun mesleki risk ile doğrudan ilişkili olduğu sonucuna ulaşılamamıştır. Bunun yanında pastörize edilmemiş süt ve ürünlerini kullanmanın, bölgemizde hastalığın yayılışında ve sıklığında önemli bir rol oynadığını düşünmekteyiz. Bölgemizde pozitiflik gösteren hastaların bir kısmı importe vakalar olup, diğer kısmı farklı şehirlerden gelen süt ve süt ürünleri ile enfekte olmuşlardır (Tablo 2). Yaş grupları ve bruselloz enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Çalışmamızda *Brucella* testleri pozitiflik gösteren bireyler, özellikle 0-18 yaş grubu ve 50 yaş üzerindeki grupta yer almaktadır. Bruselloz, dünyadaki en yaygın zoonotik hastalıklardan biri olmasına rağmen, gereken ilgiyi görmemiş bir enfeksiyon hastalığı olmaya devam etmektedir⁽²⁹⁾. 1984 yılında ulusal Bruselloz kontrol ve eradikasyon programının başlamasıyla, hayvan ve insan bruselloz vakalarında azalma görülmüştür. 2009 yılında yayımlanan Bruselloz ile Mücadele Yönetmeliği'nin de vaka sayılarının azalmasına katkı sağlamaya devam edeceği umulmaktadır. Ülkemiz bruselloz açısından endemik ülkeler arasında yer almaktadır. Ülkemizin özellikle kırsal kesimlerinde veterinerlik hizmetlerinin yetersiz oluşu enfeksiyonun yayılmasına katkıda bulunmaktadır. Çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketimi vaka sayısında artışa neden olmaktadır. Brusellozun bulaşması ve sıklığı, özellikle hastalığın endemik olduğu bölgeler içerisindeki önleme ve bilgilendirme faaliyetlerinin yetersizliği ile ilgilidir. Enfeksiyonun kontrol edilmesi, veteriner hekimler ve sağlık çalışanlarının uyumlu çalışması ve Bruselloz'un endemik olduğu bölgelerde yaşayan insanların bilgilendirilmesinden geçmektedir. Ülkemizde kırsal alanlardan kentlere göç dalgası tüm hızıyla devam etmektedir ve göç eden bireylerin köyleriyle olan bağlantıları kopmamaktadır. Bu durum kırsal alanlarda ve küçük yerleşim alanlarında gözlemlenen enfeksiyonların büyük kentlerde de görülmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda seropozitiflik gösteren hastaların büyük bir bölümü ya tatil dönemlerinde gittikleri köylerinde yedikleri ya da yine köylerinden gelen süt ürünleri ile *Brucella* enfek-

siyonuna yakalanmışlardır. Türkiye'nin farklı illerinden yoğun göç alan İstanbul'da yapılan bu retrospektif analiz her ne kadar sadece bölgemize ait prevalans sonuçlarını kapsıyor gibi görünse de, enfeksiyonun sıklıkla ilişkilendirildiği hayvancılığın yapılmadığı bir şehir için önemli veriler içermektedir. Ayrıca çalışmamızın risk altında olan sağlık personellerinin ve diğer risk gruplarının bilinçlendirilmesi için de önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Referans numarası: 955/2020).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ethical committee of the Faculty of Medicine at Istanbul University (Reference number: 995/2020).

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

KAYNAKLAR

1. Akbarian Z, Ziay G, Schauwers W, et al. Brucellosis and *Coxiella burnetii* infection in householders and their animals in secure villages in herat province, Afghanistan: a cross-sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(10):e0004112
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004112>
2. Ali S, Nawaz Z, Akhtar A, et al. Epidemiological investigation of human brucellosis in Pakistan. *Jundishapur J Microbiol*. 2018;11(7):e61764.
<https://doi.org/10.5812/jjm.61764>
3. Alim A, Oguzkaya-Artan M, Artan C. The seroprevalence of brucellosis among undiagnosed family members of brucellosis positive patients. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(5):620-5.
<https://doi.org/10.4103/1119-3077.154206>
4. Alişkan H, Colakoğlu S, Turunç T ve ark. Evaluation of diagnostic value of Brucellacapt test in brucellosis. *Mikrobiyol Bul*. 2007;41(4):591-5.
5. Apan TZ, Yildirim M, Istanbuluoğlu E. Seroprevalence of brucellosis in human, sheep, and cattle populations in Kirikkale (Turkey). *Turk J Vet Anim Sci*. 2007;31(1):75-8.

6. Casanova A, Ariza J, Rubio M, et al. Brucellacapt versus classical tests in the serological diagnosis and management of human brucellosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(6):844-51.
<https://doi.org/10.1128/CVI.00348-08>
7. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing, and Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov/brucellosis/pdf/brucellosis-reference-guide.pdf> (erişim tarihi: 02.04.2020).
8. Cetinkaya F, Naçar M, Aydın T ve ark. Prevalence of brucellosis in the rural area of Kayseri, Central Anatolia, Turkey. *Int J Infect Dis.* 2006;10(2):179-81.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.10.009>
9. Ceylan E, Irmak H, Buzgan T ve ark. Seroprevalence of brucellosis in human and animal populations in some villages in Van city. *Van Medical Journal.* 2003;10(1):1-5.
10. Dean AS, Crump L, Greter H, et al. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1865.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001865>
11. Facciola A, Palamara MAR, D'Andrea G, et al. Brucellosis is a public health problem in southern Italy: Burden and epidemiological trend of human and animal disease. *J Infect Public Health.* 2018;11(6):861-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.07.007>
12. Demir T, Orhan B. Kırşehir bölgesinde bruselloz seroprevalansı ve tanıda serolojik ve biyokimyasal testlerin yeri. *Selçuk Tıp Derg.* 2012;28(3):173-7.
13. Ducrotoy M, Bertu WJ, Matope G, et al. Brucellosis in Sub-Saharan Africa: current challenges for management, diagnosis and control. *Acta Trop.* 2017;165(1):179-93.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.10.023>
14. Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):775-86.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70286-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4)
15. Irmak H. Brusellozun Kontrolü Amacıyla Sağlık Bakanlığınca Yapılan Çalışmalar. III. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu, Sempozyum Kitabı, s.54-8, (2010).
16. İnci A. Investigation of brucellosis seroprevalence in Artvin city according to the laboratory data. *J Clin Anal Med.* 2015;6(2):183-5.
<https://doi.org/10.4328/JCAM.1936>
17. Karabay O, Serin E, Tamer A ve ark. Hepatitis B carriage and Brucella seroprevalence in urban and rural areas of Bolu province of Turkey: a prospective epidemiologic study. *Turk J Gastroenterol.* 2004;15(1):11-3.
18. Lai S, Zhou H, Xiong W, et al. Changing epidemiology of human brucellosis, China, 1955-2014. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(2):184-94.
<https://doi.org/10.3201/eid2302.151710>
19. Mangalgi SS, Sajjan AG, Mohite ST, et al. Serological, clinical, and epidemiological profile of human brucellosis in Rural India. *Indian J Community Med.* 2015;40(3):163-7.
<https://doi.org/10.4103/0970-0218.158847>
20. Mufinda FC, Boinas F, Nunes C. Prevalence and factors associated with human brucellosis in livestock professionals. *Rev Saude Publica.* 2017;22:51-7.
<https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006051>
21. Mukhtar F. Brucellosis in a high risk occupational group: seroprevalence and analysis of risk factors. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(12):1031-4.
22. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(2):91-9.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70382-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6)
23. Shome R, Kalleshmurthy T, Shankaranarayana PB, et al. Prevalence and risk factors of brucellosis among veterinary health care professionals. *Pathog Glob Health.* 2017;111(5):234-9.
<https://doi.org/10.1080/20477724.2017.1345366>
24. Sumer H, Sumer Z, Alim A, et al. Seroprevalence of Brucella in an elderly population in mid-Anatolia. *Turkey J Health Popul Nutr.* 2003;21(2):158-61.
25. Tok D, Coşkun Ö. Ağrı ilinde Brucella seroprevalansına ait bir çalışma. *TAF Prev Med Bull.* 2009;8(6):485-8.
26. Turhan E, İnandı T, Çetin M. Hatay'da on beş yaş üzeri toplumda bruselloz seroprevalansı ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2010;30(5):1631-8.
<https://doi.org/10.5336/medsci.2009-13960>
27. World Health Organisation (WHO), Brucellosis in Humans and Animals, WHO, Geneva, Switzerland, (2006).
28. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Nov 13;33(1).
<https://doi.org/10.1128/CMR.00073-19>
29. Yetkin G, Iraz M. Malatya ilinde bir yıllık sürede laboratuvar verilerine göre bruselloz seroprevalansı. *ANKEM Derg.* 2006;20(3):156-8.
30. Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey - an overview. *Int J Infect Dis.* 2012 Apr;16(4):e228-35.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.12.011>
31. Yüce A, Çavuş SA. Türkiye'de bruselloz: genel bakış. *Klimik Derg.* 2006;19(3):87-97.

Nörolojik Tutulum ile Gelen Yeni Tanı HIV Olgusu: Ayırıcı Tanıda Yaşanan Zorluklar*

A Challenge of Differential Diagnosis: Neurological Involvement in a HIV Positive Case

Merve Mert ©
Seichan Chousein Memetali ©
Hüseyin Aytaç Erdem ©
Rasim Tunçel ©
Cenk Eraslan ©
Meltem Işıkgöz Taşbakan ©
Hasip Kahraman ©
Hüsnü Pullukçu ©

öz

Ülkemizde HIV (Human immunodeficiency virus, insan immün yetmezlik virüsü) ile enfekte birey sayısı hızla artmaktadır. Artan vaka sayısı komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Sık karşımıza çıkanlardan biri de özellikle yeni tanı HIV hastalarında gördüğümüz nörolojik komplikasyonlardır. Her ne kadar antiretroviral tedavi (ART) sonrası dönemde nörolojik komplikasyonların sıklığı azalsa da hala AIDS ilişkili demans (HIV ilişkili nörokognitif bozukluk, HIV ilişkili ensefalopati), santral sinir sistemi (SSS) fırsatçı enfeksiyonları ve polinöropatiler başta olmak üzere pek çok klinik şekil ile karşımıza çıkmakta ve klinisyenleri oldukça zorlamaktadır. Bu olgumuzda nörolojik tutulum ile seyreden HIV ile enfekte bir hastanın tanısında ve takibinde yaşanan zorlukların irdelemesi amaçlanmıştır. Temmuz 2019'da HIV enfeksiyonu tanısı alan ve tanı aldığı ilk hafta içinde tedavi başlanan 40 yaşında erkek hasta, tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra yeni başlayan konuşmada yavaşlama ve bulanık görme şikayetleri ile polikliniğimize başvurmuştur. Yapılan manyetik rezonans görüntüleme erken dönem santral sinir sistemi enfeksiyonu açısından anlamlı olabilecek bulgular saptanmıştır. Lomber ponksiyon yapılan olguda SSS enfeksiyonu bulgusu saptanmamıştır. Şikayetlerinde progresyon saptanan olguya fırsatçı enfeksiyonlara yönelik trimetoprim/sülfametoksazol ve lipozomal amfoterisin B tedavisi başlanmıştır. Ancak klinik ve radyolojik progresyonun devam etmesi üzerine beyin biyopsisi yapılmıştır. Beyin biyopsisi patolojisi HIV ilişkili ensefalopati olarak sonuçlanan hasta ART ile takibe alınmıştır.

Anahtar kelimeler: AIDS, ensefalopati, HIV, HIV ilişkili ensefalopati, santral sinir sistemi enfeksiyonu

ABSTRACT

Turkey has rapidly increasing numbers of HIV (Human Immunodeficiency Virus) infected individuals. More patients mean more complications. Neurological complications of HIV seen often, especially in newly diagnosed patients. Although neurological complications decreased after the introduction of antiretroviral therapy (ART), clinical manifestations such as AIDS associated dementia complex (HIV-associated major cognitive disorder, HIV related encephalopathy,) or central nervous system (CNS) opportunistic infections or HIV-associated poly-neuropathy still seen occasionally. Management of such diseases are challenging for clinicians. In this case, we aimed to underline the difficulties with diagnosis and treatment of HIV infected individuals with neurological involvement. Forty years old male patient was diagnosed with HIV infection in July, 2019 and antiretroviral therapy was started within the same week. One month later, patient referred to our clinic with blurred vision and dysarthria. Initial magnetic resonance imaging suggested early CNS infection but no CNS infection findings were detected via LP. Patient's complaints got worse and radiological findings improved, trimethoprim-sulfamethoxazole and liposomal amphotericin B treatment was initiated considering opportunistic infections. Patient did not answer to empirical treatment and his complaints got worse. For further investigation, brain biopsy was performed, suggesting HIV-related encephalopathy and patient was followed up with ART.

Keywords: AIDS, central nervous system infection, encephalopathy, HIV, HIV-related encephalopathy

Received/Geliş: 18.05.2020
Accepted/Kabul: 20.07.2020
Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atf/Cite as: Mert M, Chousein Memetali S, Erdem HA, Tunçel R, Eraslan C, Işıkgöz Taşbakan M, Kahraman H, Pullukçu H. Nörolojik tutulum ile gelen yeni tanı HIV olgusu: Ayırıcı tanıda yaşanan zorluklar, ANKEM Derg. 2020;34(2):71-5.

Meltem Işıkgöz Taşbakan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
✉ tasbakan@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-4689-720X

M. Mert 0000-0002-5008-0139
S. C. Memetali 0000-0003-3167-2988
H. A. Erdem 0000-0001-7375-977X
H. Pullukçu 0000-0001-6363-2708
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
R. Tunçel 0000-0001-7394-3366
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
C. Eraslan 0000-0002-5762-6149
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
H. Kahraman 0000-0002-5120-4877
Datça Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Muğla - Türkiye

* HIV / AIDS Kongresi'nde sunulmuştur.
Poster No. P560
(14-17 Kasım 2019, Antalya)

GİRİŞ

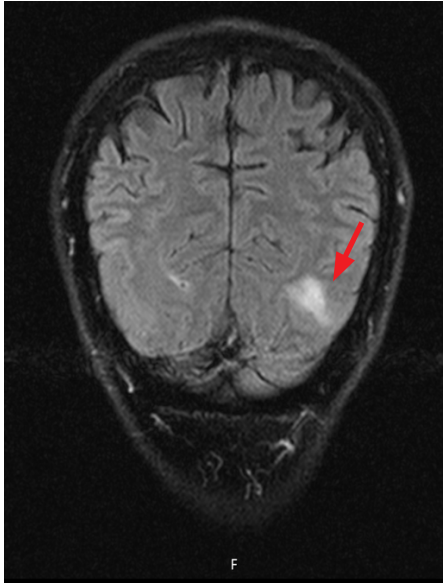
Ülkemiz, Avrupa'da HIV (Human Immunodeficiency Virus, insan immün yetmezlik virüsü) ile enfekte birey sayısı hızla artan ülkelerin başında gelmektedir⁽²⁾. Bu nedenle HIV ile enfekte bireylerin erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir. Ancak erken tanı ve tedaviye rağmen bazı hastalarda komplikasyonların yönetimi oldukça zor olabilmektedir. HIV ile enfekte olan bireylerde başlıca deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem olmak üzere tüm sistemlere ait komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Bu komplikasyonlardan biri olan nörolojik komplikasyonların sıklığı antiretroviral tedavi (ART) sonrası dönemde oldukça azalmasına karşın hala AIDS ilişkili demans (HIV ilişkili nörokognitif bozukluk, HIV ilişkili ensefalopati), santral sinir sistemi (SSS) fırsatçı enfeksiyonları ve polinöropatiler başta olmak üzere pek çok klinik şekil ile karşımıza çıkmakta ve klinisyenleri oldukça zorlamaktadır⁽⁶⁾. Gelişmiş ülkelerde sıklıkla periferik nöropati ve demans benzeri bilişsel bozukluklar görülmekte iken, ART'ye yeterli ulaşımın olmadığı gelişmemiş ülkelerde ise SSS fırsatçı enfeksiyonları nedeniyle morbidite ve mortalite artmaktadır⁽⁵⁾. Nörolojik komplikasyonların yönetiminde hastanın immün yetmezliğinin derecesi, CD4 sayısı, viral yük gibi hastalığın evresini belirleyen faktörlere ek olarak kullanılan ART ve profilaktik ilaçların nörolojik yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır⁽⁷⁾. Bu olgumuzda nörolojik tutulum ile seyreden HIV ile enfekte bir hastanın tanısında ve takibinde yaşanan zorlukların irdelenmesi amaçlanmıştır. Hastaya bilgilendirilmiş gönüllü olur-onam formu imzalatılmıştır.

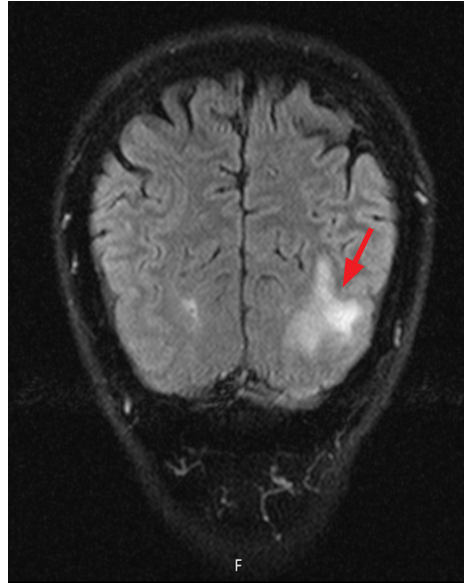
OLGU

Temmuz 2019'da insan immün yetmezlik virüs enfeksiyonu tanısı alan ve tanı aldığı ilk hafta içinde tedavi başlanan 40 yaşında erkek hasta, tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra yeni başlayan konuşmada yavaşlama ve bulanık görme ile şikayetleri ile polikliniğimize başvurmuştur. Nörolojik muayenesi

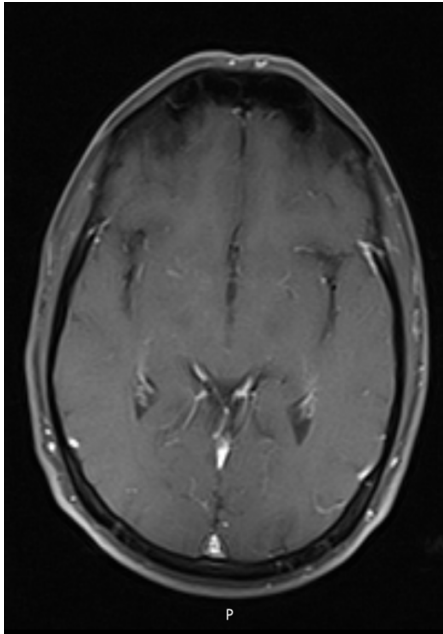
normal olarak saptanan hastada dizartri, dikkatte azalma ve konsantrasyon kaybı da bulunmuştur. O dönemde eşlik eden başka bir semptomu bulunmayan hastanın konuşmasının yavaşlaması HIV enfeksiyonu tanısı aldıktan sonra başlayan dizartri şeklinde izlenmiştir. Öyküsünde eşlik eden ateş yüksekliği, baş ağrısı, bulantı, kusma belirtilmemiştir. Başvuruda HIV RNA: 222569 kopya/mL, CD4:267 hücre/mm³ olarak saptanmıştır. Antiretroviral tedavi olarak tenofovir dipivoksil/emtrisitabin/dolutegravir almakta olan hastaya, olası toksoplazma enfeksiyonu için ampirik olarak trimetoprim/sülfametoksazol 800/160 mg başlanmıştır. Hastaya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) planlanmış, MRG "Sol parieto-okspital derin beyaz cevherde ve pons sol yarısında erken dönem santral sinir sistemi enfeksiyonu açısından anlamlı olabilecek T2 ve FLAIR ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünümde, akut diffüzyon kısıtlanmasının eşlik etmediği parankimal alanlar" (Şekil 1a-2a) olarak raporlanmıştır. Nöroloji hekimi ile birlikte tekrar değerlendirilen hastada, ön planda progresif multifokal lökoensefalopati (PML) düşünülmele birlikte kontrastlanma paterninin atipik olması nedeniyle lomber ponksiyon (LP) planlanmıştır. Tarafımızca yapılan LP'de beyin omurilik sıvısı (BOS) hücre sayımında 5/mm³ lökosit saptanmıştır. BOS biyokimyasında glukoz 65 mg/dL (Eş zamanlı kan şekeri 104 mg/dL), protein 36 mg/dL, LDH 15 U/L bulunmuştur. BOS kültürlerinde (bakteriyolojik, mikolojik, mikobakteriyolojik) üreme saptanmamıştır. BOS'ta VDRL negatif, menenjit ensefalit paneli (HSV1 DNA, HSV2 DNA, VZV DNA, HHV6 DNA, CMV DNA, *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *S.pneumoniae-S.agalactiae*, *E.coli* K1, Enterovirüs RNA, *C.neoformans/gattii*) negatif olarak sonuçlanmıştır. BOS'ta PZR ile Toksoplazma DNA negatif bulunmuştur. BOS JC virüs <13, 'çok zayıf reaksiyon klinik değerlendirme önerilir' şeklinde sonuçlanmıştır. Hasta bu dönemde psikiyatri konsültasyonu ile değerlendirilmiş, depresif duygu durum saptanması üzerine anti-depresan tedavi başlanmıştır. Bu bulguları ile PML dışlanamayan hasta 1-3 ay aralıklarla MRG ile kontrol önerilerek taburcu edilmiştir.



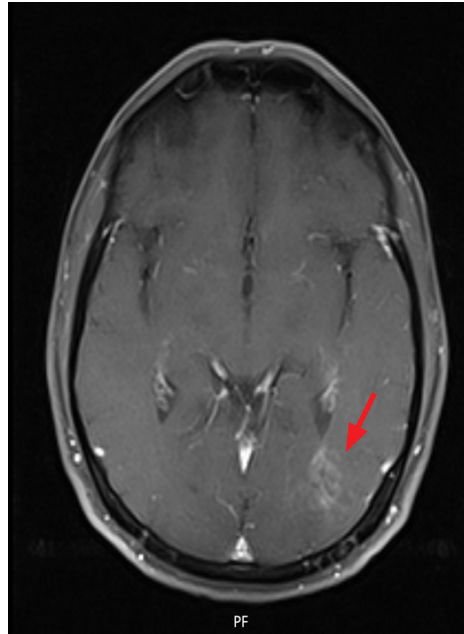
Şekil 1a. İlk yapılan MRG.



Şekil 1b. 15 gün sonra yapılan 2. MRG.



Şekil 2a. İlk yapılan MRG.



Şekil 2b. 15 gün sonra yapılan 2. MRG.

Hasta on beş gün sonra dizartri ve bulanık görme-
de progresyon ve sol kol ve bacakta istemsiz hareket
şikayetleri ile tekrar başvurmuştur. Beyin MRG tek-
rarlanmıştır. İlk görüntülemeden yaklaşık bir ay sonra
elde olunan kraniyal MRG tetkikinde “Sol serebellar
hemisfer, pons sol yarısı ve sol parieto-okspital derin
beyaz cevherde takipte belirginleşen ve enfeksiyöz

değişiklikler ile uyumlu olduğu patolojik T2- FLAIR
sinyal artışı ile postkontrast serilerde patolojik kont-
rastlanma” (Şekil 1b-2b) izlenmiştir. Tekrar alınan bir
BOS örneğinde toksoplazma başta olmak üzere ince-
lenmiş, tüm kültürler tekrarlanmış; ancak, anlamlı bir
patoloji saptanmamıştır. Klinik progresyon saptanan
ve henüz antiretroviral tedavisi yeni başlanan hasta-

nın, fırsatçı enfeksiyonlara yönelik olarak tedavisi trimetoprim/sülfametoksazol 800/160 mg 3x2 tablet, lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg olarak düzenlenmiştir. Ancak böbrek fonksiyon testleri bozulan ve hipopotasemi gelişen hastada ampirik olarak olası kriptokok enfeksiyonu için başlanan amfoterisin B tedavisi durdurulmuştur. Medikal tedaviden fayda görmeyen hastanın dizatri ve patolojik ekstremitte hareketlerinde progresyon gözlenmiştir. Bu nedenle nöroradyoloji konseyinde değerlendirilerek beyin biyopsisi planlanmıştır. Beyin biyopsi patolojisi "histolojik incelemede glial dokularda yaygın kronik inflamatuvar hücreler, histiyosit grupları ve reaktif gliozis alanları saptanmıştır, morfolojik bulgular HIV ensefalitinde görülen bulgular ile uyumlu olup, lenfoma yönünde bulgu saptanmamıştır." şeklinde raporlanmıştır.

HIV ensefaliti olarak değerlendirilen hasta anti-retroviral tedavi ile takibe alınmıştır. Aylık takip edilen hastanın şikayetleri gerilemiştir. Üç ay sonra kontrol görüntüleme yapılarak mevcut hiperintens lezyonlar stabil olarak seyrederken klinik iyileşmesi olan hastanın bu lezyonları sekel olarak değerlendirilmiştir. Şu an antiretroviral tedavinin 9. ayında olan hastanın dizatri devam etmekle birlikte bir miktar iyileşme sağlanmıştır. Viral yük negatif olarak izleme devam edilmektedir.

TARTIŞMA

HIV ile enfekte bireylerin yaklaşık % 10-20'sinde nörolojik komplikasyonlar gelişmektedir⁽³⁾. Nörolojik tutulum hastalığın tüm evrelerinde gözlenebilse de genellikle ileri evre hastalıkta sıklığı artmıştır. Yüksek etkili antiretroviral tedavilerin gündeme gelmesiyle HIV'e bağlı komplikasyonlarda belirgin azalma gözlenmekte olup nörolojik komplikasyonlardaki azalma diğer HIV komplikasyonlarına nazaran daha düşük orandadır. Beklenen nörolojik komplikasyonlar ana olarak üç farklı mekanizma ile meydana gelir. Bunlar; HIV enfekte kişide gelişen fırsatçı enfeksiyonlara bağlı nörolojik komplikasyonlar, HIV'e bağlı intrakraniyal kitlesel oluşumlara sekonder nörolojik kompli-

kasyonlar ve virüsün direkt etkisine bağlı nörolojik durumlardır. HIV virüsünün direkt etkisine bağlı komplikasyonlar akut aseptik menenjit, kronik menenjit, HIV ile ilişkili ensefalopati, vasküler miyeloopati, periferik nöropati ve miyopati olarak sıralanabilir.

HIV hastalarında ortaya çıkan nörolojik tutulumun hangi sebepten kaynaklandığını ortaya çıkarmak uygun tedaviyi verebilmenin ön şartıdır. Rutin laboratuvar inceleme ve fizik muayene çoğunlukla hekime net bir fikir vermez. SSS'nde patoloji tespit edilen hastaların ayırıcı tanısında en önemli hususlardan biri hastanın immün durumudur. CD4 hücre sayısı >500/mm³ olan hastalarda benign- malign tümörler ve metastazlar, CD4 sayısı 200-500/mm³ seviyesindeki hastalarda HIV ilişkili kognitif ve motor bozukluklar ön planda düşünülür. SSS kitleleri CD4 sayısı 200 mm³ hastalarda daha sık gözlenmekte olup en olası tanılar arasında fırsatçı enfeksiyonlar ve primer SSS lenfoması gibi AIDS ilişkili tümörler öne çıkmaktadır⁽⁴⁾ Hastamızda başvuru sırasında CD4 sayısı 267/mm³ olup HIV ilişkili primer nörolojik tutulumlar ve fırsatçı enfeksiyonlar ön planda sebep olabilecek patolojiler olarak düşünülmüştür. MRG'de SSS enfeksiyonu şüphesi raporlanan hastanın BOS incelemelerinde ve serolojik tetkiklerinde sebep olabilecek patojen bulunmamıştır. Her ne kadar spesifik patojen saptanmasa da HIV hastalarında SSS tutulumu yapabilen en sık iki fırsatçı enfeksiyon ajanı *Toxoplasma gondii* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı uygun ampirik tedavi antiretroviral tedaviyle birlikte başlanmıştır. Böbrek fonksiyon testlerinde bozulmaya bağlı tedaviye devam edilemeyen hastanın kliniğinde ve MRG'de progresyon olması sebebiyle SSS lenfoması olası ayırıcı tanı için beyin biyopsisi kararı alınmıştır. Yapılan biyopsi sonucu HIV ensefalitiyle uyumlu gelmesi üzerine hasta antiretroviral tedaviyle takip edilmiştir.

HIV ilişkili ensefalopati AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer alır. Genellikle CD4 hücre sayısı düşük hastalarda gözlenir. Bu hastalığa HIV ilişkili nörokognitif hastalık ya da AIDS demans kompleksi de denmektedir. Klinik özellikleri bilişsel, davranışsal ve motor bozukluklar olarak üç ana kategoriye ayrılır.

İlk olarak hafızada zorluk, düşüncede yavaşlama ve konsantrasyon problemi olarak başlar. Bir süre sonra sosyal çekilme ve ilgi kaybı gelişir; bu durum depresyonla karışabilir. Sonrasında denge kaybı, kontrolsüz ekstremiteler hareketleri gibi motor fonksiyonları etkileyen semptomlar başlar. Bizim hastamızda da kontrolsüz ekstremiteler hareketleri gözlenmiştir. Hasta psikiyatri tarafından değerlendirilmiş ve depresyon tanısı almıştır. Ancak, mevcut bilgiler ışığında klinik tablonun nörokognitif bozukluğa bağlı olabileceği de düşünülmüştür.

Patolojik olarak HIV ensefalitinin tipik bulgusu ak madde ve subkortikal gri maddenin tutulmasıdır (% 20-90). Atrofi özellikle frontotemporal bölgede belirgindir. Kortikal nöron kaybı % 18-50 hastada vardır, subkortikal nöron kaybı (substantia nigra) ise % 25 vakada saptanmıştır. Virüs, enfekte lenfositler ve monositler aracılığıyla beyne ulaşır. Beyinde perivasküler mikrogliya ve lenfositlerde çoğalır. Nöron, astrosit ve oligodentrositler çoğunlukla virüsün öncelikli hedefi olmamakla birlikte beyindeki yaygın patolojik hasar, indirekt olarak hücresel cevap sonucunda üretilen kemokinler, proinflamatuvar sitokinler, osteopontin ve diğer nörotoksik faktörler yoluyla oluşur. Tanı için beyin biyopsisi altın standarttır. Patolojik incelemelerde dissemine lenfositik infiltrasyon makrofaj ve multinükleer dev hücrelerin infiltrasyonu, hemisferik beyaz cevherde bilateral yaygın miyelin kaybı gözlenir. Hastalarda viral ürün miktarlarıyla (gp120 ve gp41) histopatolojik değişikliklerin yoğunluğu arasında korelasyon gözlenebilir. Yine histopatolojide gözlenen makrofaj aktivasyonunun şiddetli olmasının klinik görünümünde şiddetli olmasıyla ilişkili olduğunu öne süren yayınlar mevcuttur⁽⁴⁾.

Sonuç olarak nörolojik semptomlarla başvuran HIV enfekte bireylerde ayırıcı tanı geniş bir yelpazede ele alınmalı, ayırıcı tanının netleştirilemediği ve teda-

vi yanıtı alınmayan vakalarda gerekirse beyin biyopsisi gibi oldukça invaziv tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Altıntaş A, Benbir G. HIV enfeksiyonunda nörolojik tutulum. *Turkiye Klin. J Int Med Sci.* 2007;3(28):31-40.
2. Anon. HIV/AIDS surveillance in Europe. (2019).
3. Çınar SM, Hız F, Eyiipgil T, Aykal S. HIV enfeksiyonuna bağlı serebral komplikasyonlu iki olgu. *Türk Serebrovasküler Hast Derg.* 2009;15(2):57-60.
4. Eggers C, Arendt G, Hahn K, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2017;264(8):1715-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28567537> [Accessed May 12, 2020]. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8503-2>
5. Kranick SM, Nath A. Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2012;18(6 Infectious Disease):1319-37. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000423849.24900.ec>
6. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(3):376-80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.376>
7. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, et al. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science.* 1985;227(4683):177-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981429> [Accessed May 12, 2020]. <https://doi.org/10.1126/science.2981429>

35. ANKEM

AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

KONGRESİ

28 Ekim - 1 Kasım 2020



Maritim Pine Beach
Kongre Merkezi - Belek / ANTALYA



SAĞLIK İÇİN AŞILAN,
ANTİBİYOTİĞİ AKILCI KULLAN...



www.2020ankem.org

KONGRE BAŞKANLARI

Prof. Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU
Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
16059 Görükle / Bursa
mkemal@uludag.edu.tr

Prof. Dr. Derya AYDIN
Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji A.D.
Zeytinburnu / İstanbul
mdaydin@hotmail.com

KONGRE SEKRETERLERİ

Prof. Dr. Sebahat AKSARAY
SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Tıbbiye Cd.No.23 34668 Üsküdar / İstanbul
aksarays@hotmail.com

Prof. Dr. Tutku SOYER
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi A.D.06230 / Ankara
soyer.tutku@gmail.com



ANKEM Derneği Merkezi
Topkapı Mh. Turgut Özal Millet Cd.
No:176 Kat:5 Daire:16 Fatih, İSTANBUL
Tel: 0 212 219 93 40 Faks: 0 212 219 93 41
e-mail: ankem@ankemderneği.org.tr

Organizasyon Sekreteryası

burkon
TURİZM & KONGRE

444 9 443

serkan.demirkesen@burkon.com