YANIK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİK HASTALARDA KARBAPENEM DİRENCİNİN BELİRLENMESİ

Özge Şahin[1], Nur Benzonana[1], Füsun Can[2], Demet Hacıseyitoğlu[3], Kaan Gideroğlu[4], Serdar Özer[1], Önder Ergönül[5]

[1] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştıma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

[2] Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

[3] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştıma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

[4] Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştıma Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, İstanbul

[5] Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

- Yanıklar sık görülen mortalitesi yüksek travmalardandır.

- Yanık hastalarında özellikle kan dolaşımı enfeksiyonları ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanan komplikasyonlardır.

- Bakteriyemiler genellikle o ortamda yaygın olan dirençli bakteriler ile gerçekleşmektedir.

Church D. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev. 403–434.

- Gram negatif basillerde görülen karbapenem direnci dünyada ve ülkemizde güncel bir sorundur.

- Bu durum tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, hastane yatışını uzatmakta, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır.

- Bu tez çalışmasında, hastanemiz YYBÜ'de,
  - Gram negatif mikroorganizmaların direnç oranlarının,
  - Karbapenemaz enzimine bağlı dirence neden olan mekanizmaların belirlenmesi amaçlandı.

Gupta N. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin. Infect. Dis. 60–67.

OLGULAR

- Şubat 2015- Şubat 2016, YYBÜ, 168 hasta
- 39 (%22) olgu Gram negatif bakteriyemi
  - 10 (%25) olgu iki farklı bakteri ile bakteriyemi atağı

- 30 (%76)'u erkek, 9 (%24)'u kadın
- Yaş ortanca değeri 36
  - Sekiz hasta 14 yaşın altında
- 34 (%87)'ünde eşlik eden hastalık saptanmadı.
- Yanan toplam vücut yüzey alanı (TVYA) yüzdesi ortanca değeri %37 (%21 - %76)
  - En sık 2.-3. derece yanık birlikteliği

- Tüm nedenlerden ölüm: 17 (%43) olgu

- Sağ kalan ve ölen olgular karşılaştırıldığında;
  - TVYA yüzdesi,
  - Kısaltılmış Yanık Ciddiyet İndeksi
  - APACHE II skoru

Ölenlerde sağ kalanlara göre istatiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.043) (p=0.002) (p=0.015)

- 39 hastada gelişen 49 bakteriyemi atağı
  - Tümü karbapenem dirençli

- Etkenler:
  - *Acinetobacter baumannii* 27 (%55)
  - *Pseudomonas aeruginosa* 17 (%34)
  - *Klebsiella pneumoniae* 3 (%6)
  - *Enterobacter cloacae* 1 (%2)
  - *Proteus vulgaris* 1 (%2)

Etkenlere göre Enfeksiyon Kaynağı

Enfeksiyon kaynağı	*A.baumannii* n=27 (%55)	*P. aeruginosa* n=17 (%34)	*K. pneumoniae* n=3 (%6)	*E. cloacae* n=1 (%2)	*P. vulgaris* n=1 (%2)
Primer bakteriyemi	2 (%7)				
Yara yeri enfeksiyonu	17 (%62)	8 (%47)	1 (%33)		1 (%100)
KİKDE	2 (%7)	2 (%11)			
Pnömoni	1 (%3)	3 (%17)			
ÜSE		1 (%5)	1 (%33)		
İntraabdominal enfeksiyon	1 (%3)		1 (%33)		
Birden fazla kaynak	4 (%14)	3 (%17)		1 (%100)	

(KİKDE: Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu, ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu)

Etkenlerin Antibiyotiklere Direnç Oranları

Antibiyotikler	*P. aeruginosa* n=17 (%)	*A. baumannii* n=27 (%)	*K.pneumoniae* n=3 (%)	*E. cloacae* n=1 (%)	*P. vulgaris* n=1 (%)
Piperasilin-tazobaktam	15 (88)	27 (100)	3 (100)	1 (100)	0 (0)
Seftazidim	16 (94)	27 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)
Siprofloksasin	15 (88)	27 (100)	3 (100)	1 (100)	1 (100)
Gentamisin	15 (88)	7 (25)	3 (100)	1 (100)	0 (0)
TMP-STX	*	27 (100)	1 (33)	1 (100)	0 (0)
Tigesiklin	*	6 (22)	0 (0)	0 (0)	*
Kolistin	0 (0)	0 (0)	2 (66)	0 (0)	*

(*Doğal dirençli olduğundan çalışılmadı. TMP-STX: Trimetoprim-Sulfametoksazol)

Ortalama Karbapenem MİK Değerleri

Antibiyotik MİK (mg/L)	*P. aeruginosa* n=17	*A. baumannii* n=27	*K. pneumoniae* n=3	*E. cloacae* n=1	*P. vulgaris* n=1
Meropenem	14 (ss 3.5)	16 (ss 0.0)	16 (ss 0.0)	16	0.25
İmipenem	15 (ss 3.4)	16 (ss 0.0)	11 (ss 8.3)	16	4
Kolistin	0.6 (ss 0.3)	0.5(ss 0.0)	7.5 (ss 7.8)	0.5	*

(*Doğal dirençli)

- Moleküler analiz, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi

- Bakteri örnekleri Luria-Bertani (LB) besiyerine ekildi, bir gece üredikten sonra UltraClean® Microbial DNA Isolation Kit – MO BIO Laboratories kullanılarak örneklerin DNA ekstraksiyonu yapıldı

- DNA örneklerinde karbapenemaz gen bölgeleri multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırıldı

Moleküler Analiz Sonuçları

Enzim Tipi	*A. baumannii* n=27	*P. aeruginosa* n=17	*K. pneumoniae* n=3	*E. cloacae* n=1	*P. vulgaris* n=1
OXA-23	27				
NDM			2	1	
KPC		1			
NDM-1 + OXA-48			1		
Diğer*		16			1

(* Karbapenemaz enzimi saptanmayan)

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi Verileri: *A. baumannii*

Yıl	**Aminoglikozit**	**Florokinolon**	**Karbapenem**	**Kolistin**	**Çoklu ilaç direnci**
2014 (n:1482)	74	89	89		66
2015 (n: 2418)	80	89	89	2	77

KLİMİK SBİÇG
Sağlık Bakımı İlişkili KDİ Verileri

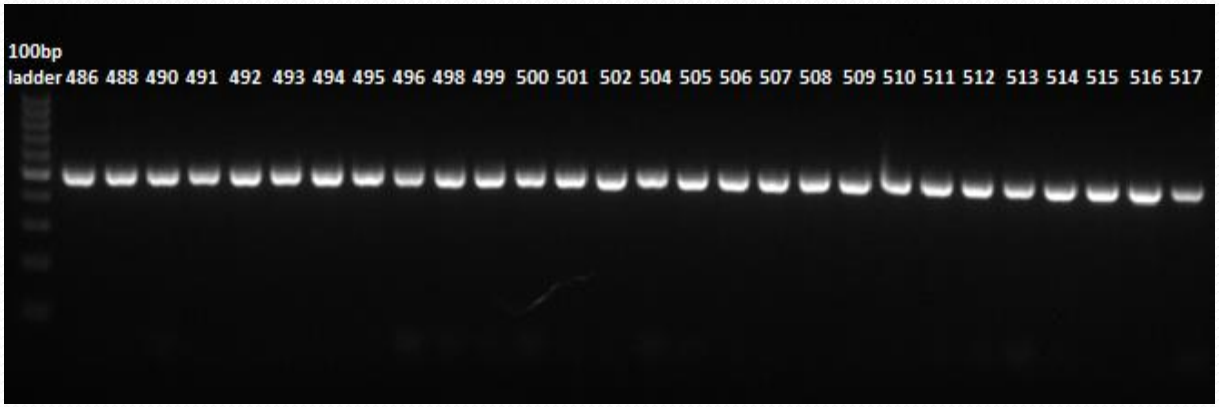
- Karbapenem direnci

- *A. baumannii* % 94
- *P. aeruginosa* % 43
- *K. pneumoniae* % 40
- *E. cloacae* %16
- *E. coli* *%6.4*

Ergönül Ö. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. J. Hosp. Infect. **2016**; 94:381–385.

Acinetobacter baumannii

- OXA-48 ülkemizde endemik
- OXA-58 ve 0XA-23 sıklığında artış



Gur D. Increasing carbapenem resistance due to the clonal dissemination of oxacillinase (OXA-23 and OXA-58)-producing Acinetobacter baumannii: report from the Turkish SENTRY Program sites. J. Med. Microbiol. **2008**; 57:1529–1532.

Pseudomonas aeruginosa

- OprD pompa defekti *P. aeruginosa*'da yaygın bulunmaktadır

Pechère J-C. Patterns and modes of β-lactam resistance in Pseudomonas aeruginosa. Clin. Microbiol. Infect. **1999**; 5:S15–S18.

Klebsiella pneumoniae

- OXA-48
  - Ülkemizde *Enterobactericeae* için en sık karbapenem direncinden sorumlu mekanizma
- NDM
  - Ülkemizde ilk kez 2014 yılında *K. pneumoniae*

Alp E. Molecular characterization of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a tertiary university hospital in Turkey. J. Hosp. Infect. **2013**; 84:178–80.

Sonuç

Gram negatif mikroorganizmalarda direnç mekanizmalarının belirlenmesi:

- Hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda uygun antibiyotik kullanımına katkıda bulunacak
- Gereksiz antibiyotik kullanımını azaltacak
- Yeni antibiyotiklerin araştırılması için yol gösterici olacaktır.

Teşekkürler...