

KARBAPENEM DİRENÇLİ *ENTEROBACTERIACEAE* İLİŞKİLİ KAN
DOLAŞIMI İNFEKSİYONLARININ MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİ
ve RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Uzmanlık Tezi

Dr. Emine COŞKUN

Doç. Dr. Suna Seçil ÖZTÜRK DENİZ

Sunum planı

- GİRİŞ
- GEREÇ ve YÖNTEM
- BULGULAR
- TARTIŞMA
- SONUÇ

GİRİŞ

- Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) ilişkili infeksiyonlar son yıllarda giderek artmakta ve yüksek oranda mortaliteye neden olmaktadır.

Amaç

- *Enterobacteriaceae* spp. ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu saptanan hastalarda,
 - Karbapenem direnci ve mortalite gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi
 - Karbapenemaz gen epidemiyolojisinin araştırılması
 - Elde edilen izolatlarda antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

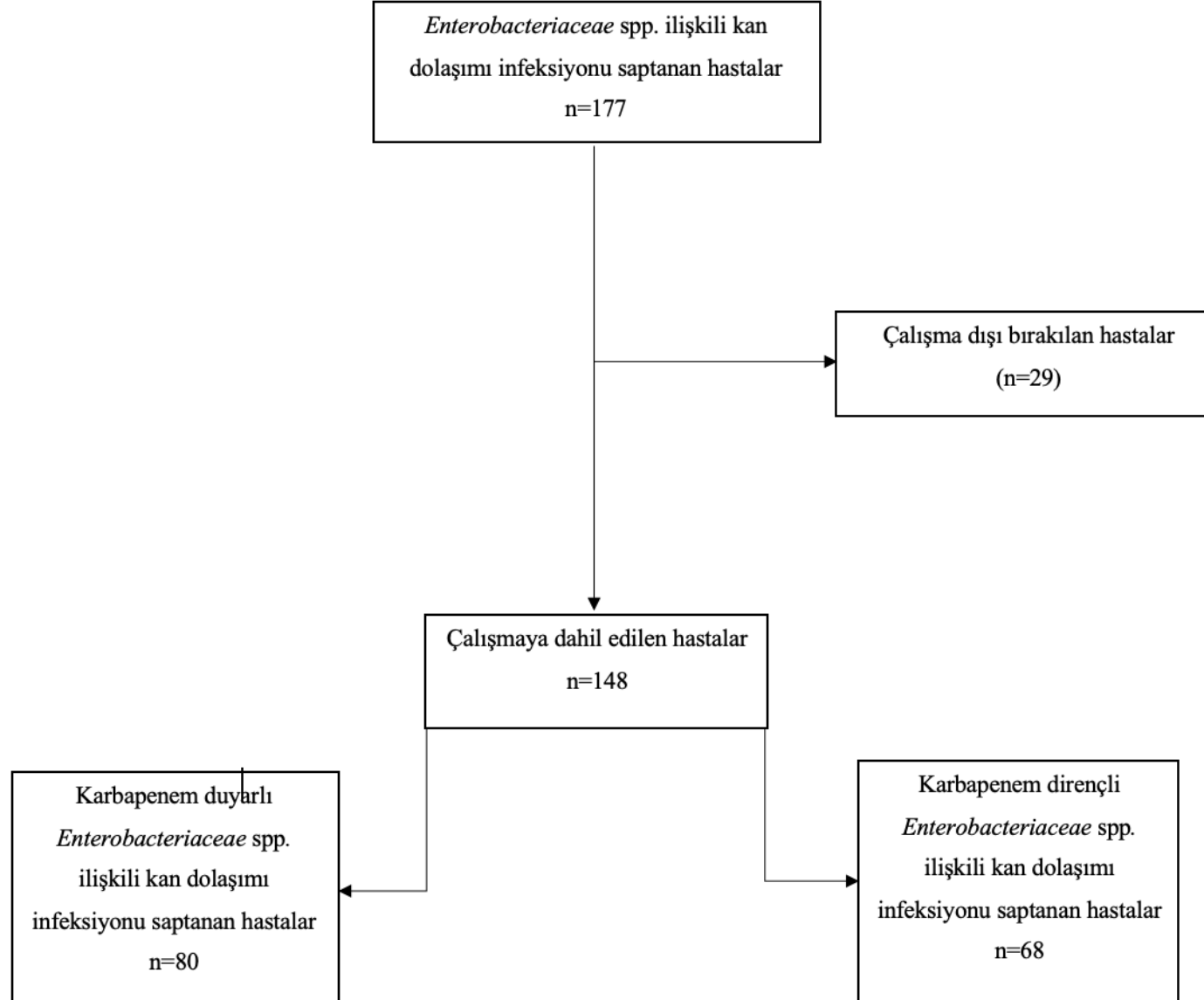
Dahil edilme kriterleri

- Ekim 2021-Şubat 2023 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yataklı servislerinde ve yoğun bakım ünitelerinde en az 48 saat süreyle yatan
- *Enterobacteriaceae* spp. ile kan dolaşımı infeksiyonu
- 18 yaş ve üzeri hastalar
- ⑩ Tekrarlayan kan kültürü üremeleri olan hastalarda tek kültür üremeleri

Dışlama kriterleri

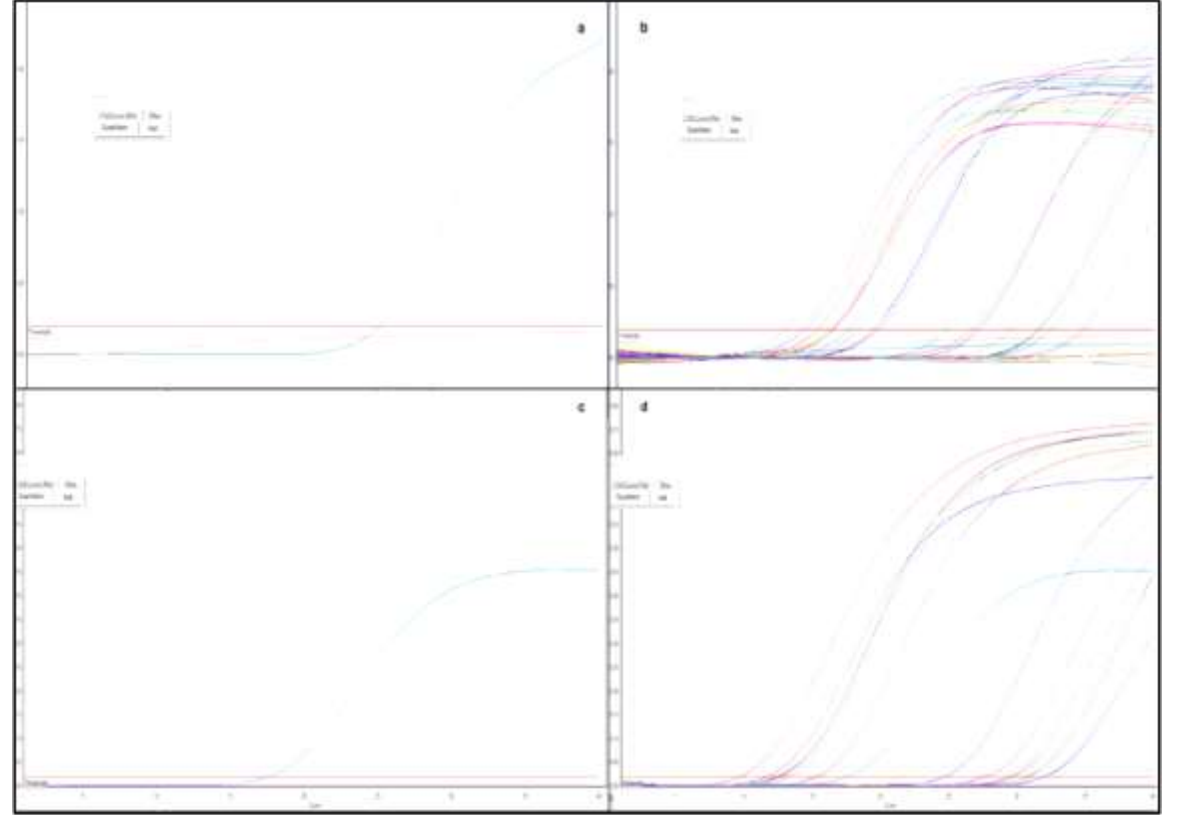
- Kan kültüründe birden fazla etken izole edilen hastalar

GEREÇ ve YÖNTEM



GEREÇ ve YÖNTEM

- KDE izolatları (n=82)
 - Tür dağılımı
 - Antibiyotik duyarlılıkları
 - EUCAST rehberi
 - Karbapenemaz gen dağılımı
 - Real-time PCR ile



BULGULAR

1a-Karbapenem direnci ile ilişkili risk faktörleri

Gastroenteroloji servisinde yatış ($p=0,03$)

Kronik böbrek yetmezliği ($p=0,023$)

Son 30 günde antibiyotik kullanımı ($p=0,002$)

(Karbapenemler, Glikopeptitler)

Son 30 günde invaziv işlem öyküsü ($p=0,005$)

Hematoloji servisinde yatış ($p=0,01$)

Hematolojik malignite ($p=0,001$)

Nötropeni ($p=0,03$)

Son 30 günde kemoterapötik kullanımı ($p=0,023$)

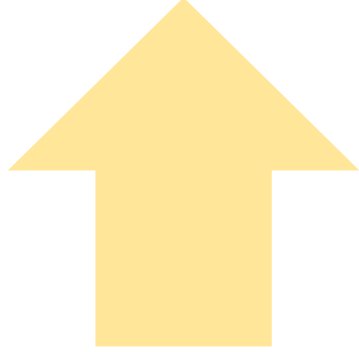
BULGULAR

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR ¹	%95 GA ²	p	OR	%95 GA	p
KBY³	2,95	1,13 - 7,74	0,028	3,24	1,09 - 9,66	0,035
AML ⁴	0,24	0,06 - 0,87	0,031			
Son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı	8,25	1,82 - 37,33	0,006			
Karbapenem kullanımı	3,35	1,68 - 6,68	0,001			
Glikopeptit kullanımı	2,13	1,04 - 4,37	0,039			
Son 30 gün içinde invaziv işlem öyküsü	2,71	1,34 - 5,48	0,005			
Son 30 günde kemoterapötik kullanımı	0,42	0,19 - 0,89	0,023			
30 günden uzun süre >5 mg Prednizolon kullanımı	0,212	0,045 - 1,004	0,051			
Nötropeni	0,40	0,18 - 0,92	0,030			

- Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde KDE ile kan dolaşımı infeksiyonlarının gelişimi ile ilişkili üç bağımsız risk faktörü saptandı;
 - **KBY varlığı**
 - **Son 30 gün içinde karbapenem sınıfı antibiyotiklerin kullanımı**
 - **İnvaziv işlem öyküsünün olması**

BULGULAR

1b-Mortalite ile ilgili risk faktörleri



Ölüm (n=72)

Erkek cinsiyet ($p=0,016$)

YBÜ' de takip edilme ($p<0,01$)

Karbapenem direnci ($p=0,01$)

Son 30 günde glikopeptitlerin kullanımı ($p=0,046$)

Üriner katater varlığı ($p=0,02$)

Mekanik ventilasyon ($p=0,01$)

Parenteral beslenme ($p=0,017$)

Bakteriyemi saptanması sonrası 3 gün içinde etkin tedavi ($p=0,03$)

Yüksek SOFA skoru ($p<0,001$)

Yüksek PITT bakteriyemi skoru ($p=0,001$)

Yüksek APACHE2 skoru ($p<0,001$)

Sağkalım (n=76)

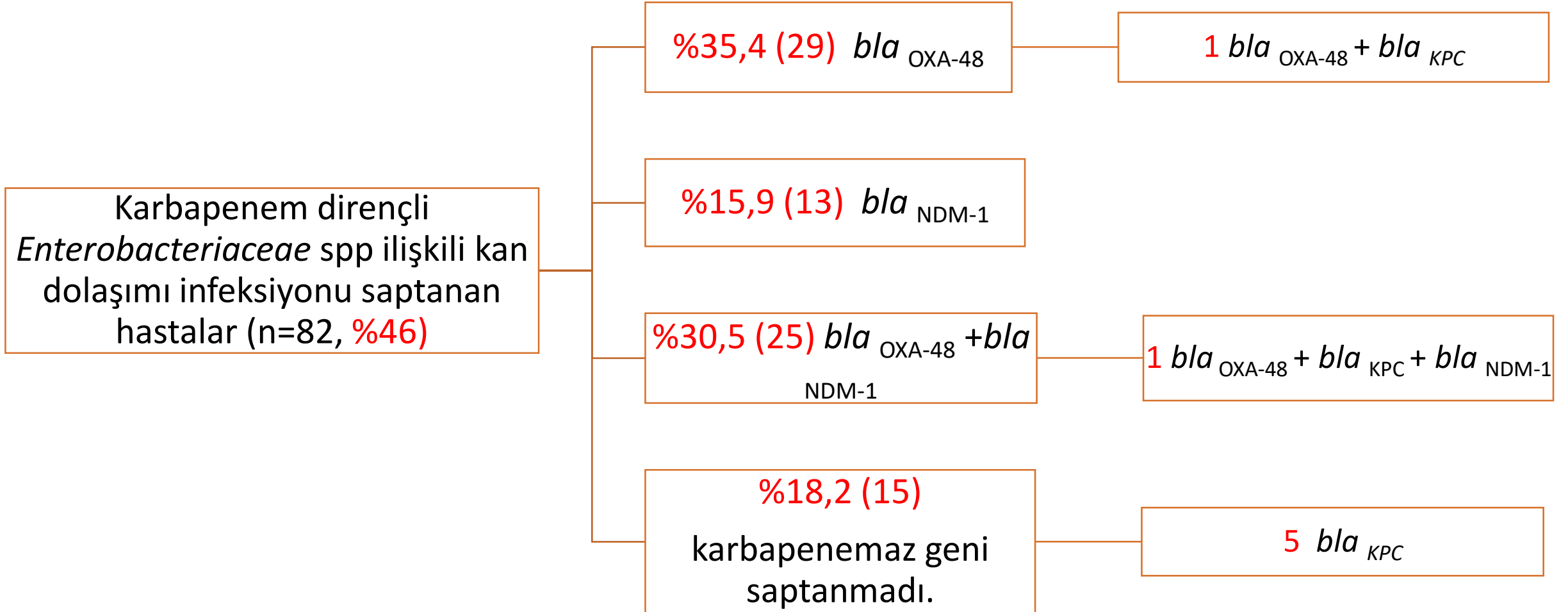
BULGULAR

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	OR ¹	% 95 GA ²	p	OR	% 95 GA	p
Erkek cinsiyet	0,43	0,22 - 0,86	0,016			
YBÜ' de ³ takip	0,85	0,78 - 0,92	<0,001			
Ertapenem direnci	2,40	1,24 - 4,65	0,010			
Meropenem direnci	2,93	1,53 - 5,62	0,001			
İmipenem direnci	2,70	1,53 - 4,77	0,001			
Glikopeptit kullanımı	2,08	1,01 - 4,28	0,046			
Üriner katater varlığı	5,12	1,81 - 14,45	0,002			
Mekanik Ventilasyon desteği	3,55	1,73 - 7,28	0,001			
Parenteral beslenme	2,86	1,20 - 6,81	0,017			
FİO ₂	3628	124 - 106147	<0,001			
GKS ⁴	0,87	0,82 - 0,93	<0,001			
SOFA Skoru⁵	1,48	1,29 - 1,70	<0,001	1,48	1,29 - 1,70	<0,01
PİTT bakteriyemi skoru	3,64	1,75 - 7,55	0,001			
APACHEII skoru ⁶	5,05	2,63 - 9,69	<0,001			
Bakteriyemi saptanması sonrası üç gün içinde etkin amprik tedavi	0,39	0,17 - 0,91	0,030			

- Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde *Enterobacteriaceae* ile kan dolaşımı infeksiyonlarında 28 günlük mortalite gelişimi açısından tek bağımsız risk faktörü **yüksek SOFA skoru** olarak bulundu

BULGULAR

2-Karbapenemaz gen dağılımı



BULGULAR

3-Antibiyotik duyarlılık sonuçları

		Karbapenem Duyarlı, n=80		Karbapenem Dirençli, n=68		P değeri
		(n-%)	(n-%)	(n-%)	(n-%)	
Amikasin	Duyarlı	78	97,5	50	73,5	<0,001
	Dirençli	2	2,5	18	26,5	
Trimetoprim/Sulfometaksazol	Duyarlı	37	46,3	27	39,7	0,423
	Dirençli	43	53,8	41	60,3	
Siprofloksasin	Duyarlı	31	38,8			
	Dirençli	39	48,8			
	YDD	10	12,5			
Sefepim	Duyarlı	39	48,8			
	Dirençli	30	37,5			
	YDD	11	13,8			
Seftazidim	Duyarlı	37	46,3			
	Dirençli	33	41,3			
	YDD	10	12,5			

KDE izolatlarında duyarlılık oranı en yüksek

antibiyotikler;

Amikasin (%73,5)

Trimetoprim sulfometaksazol (%39,7)

*YDD: yüksek dozda duyarlı

TARTIŞMA

- Türkiye 2016-2022 yılları çalışmaları
 - **bla_{OXA-48} : %47,5-%90,2**
 - bla_{NDM-1} : %0-%15
 - $bla_{NDM-1} - bla_{OXA-48}$: %0,6-%46,7
- Bu çalışmada benzer şekilde en yüksek oranda bla_{OXA-48} (%35,4)
- bla_{NDM-1} gen oranının(%15,9) özellikle bla_{NDM-1} ile birlikte bla_{OXA-48} gen pozitifliği oranlarının (%30,5) arttığı görülmüştür.

Su HR, et al. Lab Med. 2020;51(6):601–5.

Çakar A, et al. Mikrobiyol Bul. 2016;50(1):21–33.

Zarakolu, P., et al. *Journal of Chemotherapy*, 2022; 34(4), 235-240

Hoşbul T, et al. Mikrobiyol Bul. 2022;56(2):218-229.

TARTIŞMA

- Bu çalışmada literatürler uyumlu olarak KBY varlığı karbapenem direnci için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıŐtır.
- Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda;
 - Kalıcı vasküler kataterlerin varlığı,
 - Hemodiyaliz,
 - Renal transplantasyon,
 - Sık antibiyotik kullanımı ve
 - Hastane yatıŐının bulunması gibi faktörlerin antibiyotiklere dirençli etkenler ile kolonizasyon ve infeksiyon riskini artıracakđı düşünölmektedir.

TARTIŞMA

- Antibiyotik kullanımı karbapenem direnci için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır
 - Karbapenemler,
 - Sefalosporinler,
 - Betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri,
 - Florokinolonlar,
 - Glikopeptitler
 - Aminoglikozitler

Pan H, et al. Microbial Drug Resistance. 2019;25(2):287–96.

Chen Y, et al. BMC Geriatr. 2022;22(1).

Akgul F, et al. Pathog Glob Health. 2016;110(8).

Wang Z, et al. Chin Med J (Engl).2018;131:56.

Büyüktuna SA, et al. Mikrobiyol Bul. 2021;54(3):378–91.

TARTIŞMA

- Bu çalışmada da karbapenem sınıfı antibiyotiklerin kullanımı bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıŐtır.
- Günümüzde akılcı olmayan antibiyoterapi kullanılması nedeni ile antibiyotiklere karşı direnç gelişimi giderek artmakta ve toplum sağlığı için büyük bir tehdit olarak görölmektedir.

TARTIŞMA

- Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da invaziv işlem öyküsü karbapenem direnci için bağımsız risk faktörü olarak bulundu.
- Bu durum *Enterobacteriaceae* ilişkili infeksiyonların kontrolünde,
 - Mümkün olduğunca invaziv işlemlerden kaçınılması,
 - Yapılan işlemlerde asepsi tekniklerine uygun davranılması gerekliliğinin önemini göstermiştir.

Akgul F, et al. Pathog Glob Health. 2016;110(8).

Wang Z, et al. Chin Med J (Engl).2018;131:56.

Büyüktuna SA, et al. Mikrobiyol Bul. 2021;54(3):378–91.

SONUÇ

Karbapenem direnç risk faktörlerinin

- Erken etkin tedavi başlanmasında başarıyı artıracacağı,

Mortalite öngörücü faktörlerin

- Hastaların takip ve tedavisinde faydalı olacağı,

KDE izolatlarında belirlenen epidemiyolojik gen profilinin

- Erken ampirik tedavi yaklaşımında yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

• TEŞEKKÜRLER.