

Bakteriyemi Etkeni Olan Metisiline Duyarlı  
*Staphylococcus aureus* (MSSA) Suşlarında Sefazoline  
Karşı İnokulum Etkisinin, Bu Etkinin Nedenlerinin,  
Öngördürücülerinin ve Klinik Sonuçlarının  
Değerlendirilmesi

Moumperra Chral Oglou<sup>1</sup>, Serap Şimşek Yavuz<sup>1</sup>, Gülşen Günel<sup>2</sup>, Zerrin  
Aktaş<sup>2</sup>, Elif Nurtop<sup>3</sup>, Füsün Can<sup>3</sup>, Ömer Haluk Eraksoy<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD,  
İstanbul  
<sup>2</sup>İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, İstanbul  
<sup>3</sup>Koç Üniversite Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, İstanbul

# Giriş ve Amaç

- **Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)** bakteriyemilerinde ülkemizde ilk seçenek olarak kullanılan antimikrobiyaller **sefazolin** ve **ampisilin-sulbaktamdır**
- Son yıllarda, sefazolinin, özellikle yüksek inokulumda bazı MSSA suşlarına karşı duyarlılığında azalma olabileceği ve bunun da bazı  $\beta$ -laktamaz enzimi türleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir

# Giriş ve Amaç

- Bu çalışmada, yüksek inokulumlu infeksiyonlardan etken olarak izole edilmiş metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarının;
  - yüksek inokulumda **sefazolin etkinliğinin** azalıp azalmadığı,
  - etkinliğin azaldığı durumlarda buna neden olan **bakteriyel özelliklerin** ( $\beta$ -laktamazların varlığı vb) tanımlanması,
  - bu tür suşların neden olduğu infeksiyonlarda sefazolinle tedavi yapılmasının **tedavi başarısına etkisi** araştırılmıştır
- Sefazolin dışında MSSA tedavisinde ilk tercih antibiyotiklerden biri olan **ampisilin-sulbaktam** ve tedavi alternatifleri arasında olan **sefuroksim, seftriakson** ve **sefotaksim** de yüksek inokulumdan etkilenip etkilenmedikleri araştırılmıştır

# Gereç ve Yöntemler

## Hasta Seçimi ve Veri Toplanması

### Çalışmaya bir üniversite hastanesinde;

- 2016-2018 yıllarında yatarak tedavi gören,
- tek şişe kan kültüründe MSSA üreyen,
- klinik olarak MSSA bakteriyemisi olarak değerlendirilen ve
- etken suşu saklanmış olan hastaların tümü dahil edilmiştir

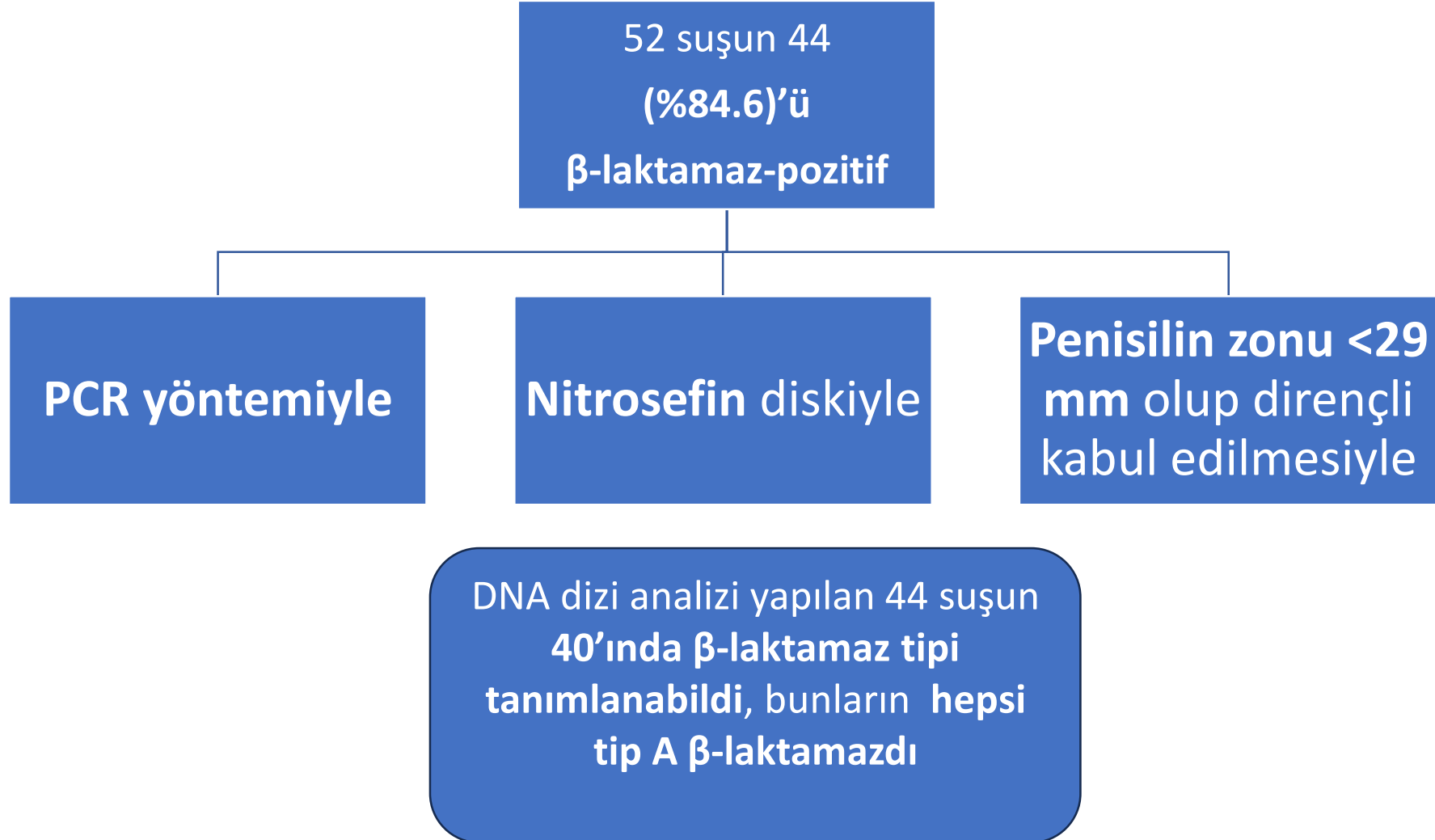
# Gereç ve Yöntemler

## Laboratuvar

- Suşların **10<sup>5</sup> standard inokulum** ve **10<sup>7</sup> yüksek inokulumda** sefazoline, ampisilin-sulbaktama, sefuroksime, sefotaksime, seftriaksona karşı duyarlılıkları, disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle (MİK olarak) belirlendi
- Ampisilin-sulbaktamın her iki inokulumdaki duyarlılığı aynı zamanda Etest<sup>®</sup> ile çalışıldı
- Yüksek inokulumda MİK değerlerinde 4 kat ve üzeri bir artış **inokulum etkisi**, duyarlılığın dirençli yöne doğru değişmesi de **belirgin inokulum etkisi** olarak tanımlandı

# Bulgular

## $\beta$ -laktamaz Varlığı ve inokulum etkisi



# Bulgular

## $\beta$ -laktamaz Pozitif ve Negatif Olan 52 MSSA Suşunun Düşük ve Yüksek inokulumda Belirlenmiş Zon Çapları Ortalamalarının Karşılaştırılması

Antibiyotik	Standard inokulum		p değeri	Yüksek inokulum		p değeri
	<i>blaZ</i> geni (+)	<i>blaZ</i> geni (-)		<i>blaZ</i> geni (+)	<i>blaZ</i> geni (-)	
Sefoksitin	27.705	29.125	0.06	26.614	27.750	0.146
Sefazolin	25.977	32.125	<0.001	26.500	31.625	0.001
Penisilin	13.705	33.375	<0.001	13.114	33.500	0.001
Vankomisin	15.477	14.875	0.15	16.159	15.500	0.13
Teikoplanin	14.614	14.375	0.57	15.159	14.750	0.25
Linezolid	26.932	26.000	0.30	26.909	26.750	0.88
Klindamisin	25.250	24.500	0.39	25.636	24.625	0.17
Eritromisin	22.955	18.500	0.32	22.818	19.250	0.44
Kotrimoksazol	25.432	25.125	0.82	26.273	27.250	0.45
Siprofloksasin	24.068	26.125	0.40	23.523	26.125	0.31
Fusidik asit	26.000	25.500	0.73	26.159	24.125	0.21
Rifampisin	28.159	27.250	0.23	28.045	27.250	0.44
Gentamisin	23.023	22.625	0.53	22.841	22.375	0.45

# Bulgular

**$\beta$ -laktamaz Pozitif ve Negatif Olan 52 MSSA Suşunun Düşük ve Yüksek inokulumda Belirlenmiş MİK Ortalamalarının Karşılaştırılması**

Antibiyotik	Standard inokulum		p değeri	Yüksek inokulum		p değeri
	<i>blaZ</i> geni (+)	<i>blaZ</i> geni (-)		<i>blaZ</i> geni (+)	<i>blaZ</i> geni (-)	
<b>Sefazolin</b>	0.932	0.563	0.028	3.136	0.813	<0.001
Seftriakson	3.273	4	0.467	5.5	3.773	0.329
Sefuroksim	0.841	0.875	0.795	1.250	1.034	0.172
Sefotaksim	2.545	2.250	0.328	2.909	3.5	0.132
<b>Ampisilin-sulbaktam</b>	0.775	0.0255	<0.001	2.875	0.0399	<0.001



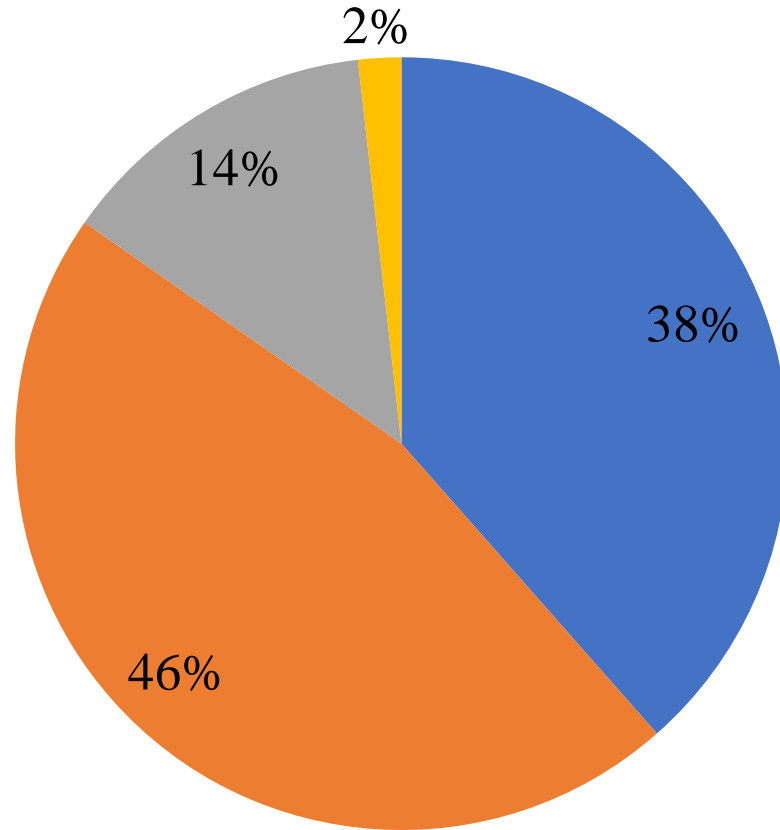
Bulgular  
52 MSSA Suşunda  
Yüksek İnokulumda  
Mikrodilüsyon  
Yöntemiyle  
Tanımlanmış  
İnokulum Etkisi  
Oranları

	İnokulum etkisi (İnE)Sayı (%)	Direnç(Belirgin İnE)Sayı (%)
<b>Sefazolin</b>	13 (25)	3 (5.8)
<b>Amp-sul</b>	19 (36.5)	2 (3.8)
<b>Seftriakson</b>	2 (3.8)	1 (1.9)
<b>Sefuroksim</b>	0 (0)	0 (0)
<b>Sefotaksim</b>	0 (0)	0 (0)

# Bulgular

## Bakteriyemi kaynađı

**Bakteriyeminin edinildiđi ortam**



- Hastane kaynaklı
- Toplum kaynaklı
- Sağlık bakımıyla ilişkili
- Bilinmeyen

# Bulgular

## **Bakteriyemi kaynađı**

- Yirmi (%38.5) hastanın kateterle ilişkili infeksiyonu vardı
- Dokuz (%17.3) hastanın infeksiyon odağı kemik, eklem ve yumuşak doku infeksiyonuydu
- Sekiz (% 15.4) hastaya endokardit tanısı konuldu
- Beř (%9.6) hastanın da bakteriyemi kaynağı batın içi infeksiyondu (akut kolanjit, batın içi trombüs, renal apse)

# Bulgular

## Antibiyotik Tedavileri

Antibiyotikler	Üreme öncesi empirik başlanan antibiyotikler, Sayı (%)	Gram-pozitif kok üremesi sonrası başlanan antibiyotikler, Sayı (%)	MSSA üremesi sonrası başlanan antibiyotikler, Sayı (%)
Sefazolin	3 (5.8)	7 (13.5)	23 (44.2)
Ampisilin-sulbaktam	8 (15.4)	10 (19)	15 (28.5)
Sefotaksim	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)
Seftriakson	5 (9.6)	1 (1.9)	2 (3.8)
Meropenem	5 (9.6)	1 (1.9)	3 (5.8)
Piperasilin-tazobaktam	11 (21.2)	7 (13.5)	1 (1.9)
Vankomisin	2 (3.8)	10 (19)	3 (5.8)
Glikopeptid/beta-laktam kombinasyonu	7 (13.3)	12 (22.8)	2 (3.8)
Kinolon	2 (3.8)	1 (1.9)	0 (0)

52 hasta

17 hasta

22 hasta

38 hasta (%72.7)

## $\beta$ -laktamaz Pozitif ve Negatif Suşla İnfekte Olan Hastaların Özellikleri

	<i>blaZ</i> geni pozitif	<i>blaZ</i> geni negatif	P değeri
Yaş, ortalama (ort) $\pm$ SD	58.6 $\pm$ 18.9	57.25 $\pm$ 15.77	0.849
Ateş (°C), ort $\pm$ SD	38.15 $\pm$ 0.86	37.8 $\pm$ 1.25	0.303
Pitt bakteriyemi skoru, ort $\pm$ SD	1.4 $\pm$ 2.7	2.25 $\pm$ 3.05	0.431
Charlson komorbidite indeksi, ort $\pm$ SD	1.1 $\pm$ 0.77	1.1 $\pm$ 1.0	0.147
Kan lökosit sayısı (10 <sup>3</sup> / $\mu$ l), ort $\pm$ SD	11 860 $\pm$ 5 547	11 050 $\pm$ 11 454	0.733
Kan hemoglobin değeri (gr/dl), ort $\pm$ SD	10.69 $\pm$ 2.19	10.27 $\pm$ 2.63	0.635
Kan trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> / $\mu$ l), ort $\pm$ SD	195 692 $\pm$ 111 159	240 800 $\pm$ 88 608	0.285
Serum ALT seviyesi (U/lt), ort $\pm$ SD	30.14 $\pm$ 25.02	72.17 $\pm$ 92.4	0.276
Serum CRP seviyesi (mg/lt), ort $\pm$ SD	173.4 $\pm$ 108.43	208.79 $\pm$ 95.22	0.394
Serum prokalsitonin değeri (ng/ml), ort $\pm$ SD	21.68 $\pm$ 30.32	24.05 $\pm$ 18.89	0.887
Serum kreatinin değeri (mg/dl), ort $\pm$ SD	1.96 $\pm$ 2.3	1.61 $\pm$ 0.9	0.676
Serum albumin değeri (gr/dl), ort $\pm$ SD	3.18 $\pm$ 0.69	3.30 $\pm$ 0.97	0.686

# Sefazoline Karşı İnokulüm Etkisi (İnE) Saptanan ve Saptanmayan Suşlarla İnfekte Olan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Sefazolin İnE-pozitif	Sefazolin İnE-negatif	P değeri
Yaş, ortalama (ort) ±SD	55.769 ± 20.85	59.282 ± 17.67	0.555
Ateş (°C), ort ±SD	38.33 ± 0.55	38.01 ± 1.01	0.305
Pitt bakteriyemi skoru, ort ±SD	1.083 ± 2.27	1.684 ± 2.89	0.515
Charlson komorbidite indeksi, ort ±SD	3.833 ± 2.08	3.974 ± 2.78	0.873
Kan lökosit sayısı (10 <sup>3</sup> /µl) , ort ±SD	13 553 ± 98 111	12 735 ± 759	0.807
Kan hemoglobin değeri (gr/dl) , ort ±SD	11.8 ± 1.1	11.54 ± 2.2	0.656
Kan trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> /µl) , ort ±SD	206 333 ± 146 935	201 828 ± 95 516	0.922
Serum ALT seviyesi (U/lt) , ort ±SD	20.53 ± 20.53	40.99 ± 47.7	0.192
Serum CRP seviyesi (mg/lt) , ort ±SD	162.44 ± 87.36	184.88 ± 112.73	0.518
Serum prokalsitonin değeri (ng/ml), ort ±SD	18.57 ± 28.27	24.5 ± 28.02	0.689
Serum kreatinin değeri (mg/dl), ort ±SD	1.63 ± 1.55	2 ± 2.32	0.590
Serum albumin değeri (gr/dl), ort ±SD	3.29 ± 0.563	3.17 ± 0.78	0.654
Mortalite	4	4	0.096

## Ampisilin-Sulbaktama Karşı İnokulum Etkisi (İnE) Saptanan ve Saptanmayan Suşlarla İnfekte Olan Hastaların Klinik Özellikleri

	Ampisilin-sulbaktam İnE pozitif	Ampisilin-sulbaktam İnE negatif	P değeri
Yaş, ortalama (ort)±SD	59.05±18.97	58.03±18.24	0.849
Ateş (°C), ort±SD	38.06±0.94	38.11±0.94	0.872
Pitt bakteriyemi skoru, ort±SD	2±3.43	1.28±2.3	0.380
Charlson komorbidite indeksi, ort±SD	4.22±2.92	3.781±2.45	0.572
Kan lökosit sayısı (10 <sup>3</sup> /µl) , ort±SD	11 419±9792	13 946±8463	0.340
Kan hemoglobin değeri (gr/dl) , ort±SD	10.25±1.95	10.83±2.4	0.391
Kan trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> /µl) , ort±SD	189 400±115 336	210 509±105 336	0.514
Serum ALT seviyesi (U/lt) , ort±SD	28.16±21.43	40.59±50.82	0.370
Serum CRP seviyesi (mg/lt) , ort±SD	170.55±85.53	183.83±117.44	0.676
Serum prokalsitonin değeri (ng/ml) , ort±SD	28.70±35.48	17.28±19.78	0.426
Serum kreatinin değeri (mg/dl), ort±SD	1.88±3.1	1.92±1.43	0.590
Serum albumin değeri (gr/dl), ort±SD	3.07±0.49	3.27±0.82	0.324
<b>Mortalite, n</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>0.049</b>

## Ölen ve Sağ Kalan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Ölenler (n=8 )	Sağ kalanlar (n=44)	P değeri
Yaş, ortalama (ort) $\pm$ SD	64.87 $\pm$ 21.12	57.22 $\pm$ 17.8	0.282
Ateş (°C), ort $\pm$ SD	37.63 $\pm$ 1.08	38.18 $\pm$ 0.88	0.126 (0.117)
Pitt bakterivemi skoru, ort $\pm$ SD	3.25 $\pm$ 4.36	1.21 $\pm$ 2.25	0.236 (0.078)
Charlson komorbidite indeksi, ort $\pm$ SD	5.75 $\pm$ 2.81	3.59 $\pm$ 2.46	0.031
Kan lökosit sayısı (10 <sup>3</sup> / $\mu$ l) , ort $\pm$ SD	9.825 $\pm$ 5416	13.655 $\pm$ 9376	0.270
Kan hemoglobin değeri (g/dl) , ort $\pm$ SD	10.59 $\pm$ 1.97	10.62 $\pm$ 2.31	0.967
Kan trombosit sayısı (10 <sup>3</sup> / $\mu$ l) , ort $\pm$ SD	141.214 $\pm$ 78.856	212.953 $\pm$ 10.984	0.105
Serum ALT seviyesi (U/l) , ort $\pm$ SD	39.58 $\pm$ 26.35	36.08 $\pm$ 45.84	0.857
Serum CRP seviyesi (mg/l) , ort $\pm$ SD	163.64 $\pm$ 112	181.98 $\pm$ 106.36	0.659
Serum prokalsitonin değeri (ng/ml) , ort $\pm$ SD	40.43 $\pm$ 36.49	18.09 $\pm$ 24.69	0.213 (0.521)
Serum kreatinin değeri (mg/dl), ortalama $\pm$ SD	1.37 $\pm$ 1.09	2.01 $\pm$ 2.28	0.447 (0.62)
Serum albumin değeri (g/dl), ortalama $\pm$ SD	2.69 $\pm$ 0.45	3.26 $\pm$ 0.74	0.099
Yüksek İnokulumdaki Sefazolin MİK değeri, ortSD	5.68 $\pm$ 5.32	2.20 $\pm$ 2.91	0.073
Sefazolin İnokulum etkisi, var, n	4	4	0.096
Ampisilin-sulbaktam inokulum etkisi	6	2	0.049



**MSSA Bakteriyemi Olan Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Risk faktörlerinin Çok Değişkenli Analiz Sonuçları, Bağımsız Risk Faktörleri**

	<i>p</i> değeri	'Odds' Oranı	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
Charlson komorbidite indeksi	0.058	2.194	0.975	4.934
Pitt bakteriyemi skoru	0.073	1.776	0.948	3.328
Serum albumin değeri (gr/dl)	0.038	0.013	<0.001	0.789
Yüksek inokulumda sefazolin MİK değerleri	0.049	1.808	1.002	3.261

## Ölen Hastalarda Görülen Sefazolin İnokulum Etkisi (CzİnE), Belirgin CzİnE, Ampisilin-Sulbaktam İnokulum Etkisi (ASİnE), Belirgin ASİnE ve Bu Hastaların Sefazolin, Ampisilin-Sulbaktam Kullanımı

Hastalar	CzİnE	Belirgin CzİnE	Sefazolin alan	ASİnE	Belirgin ASİnE	Ampisilin-sulbaktam alan
4	+	+	-	+	-	-
13	-	-	+	-	-	-
22	+	-	-	+	-	+
28	-	-	-	+	+	+
34	-	-	-	+	+	-
39	-	-	-	-	-	-
41	+	-	+	-	-	-
47	+	+	+	+	-	-
%	50	25	37.5	62.5	25	25

8 hastanın 7'si  $\beta$ -laktamaz pozitif suşla infekteydi, ancak sayı az olduğu için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olamadı (p=0.81)

# Sonuç

- MSSA bakteriyemisi veya endokarditi gibi yüksek inokümlü infeksiyonlarda, etken suşta inokulum etkisi araştırılması ve belirlenenlerde inokulumdan etkilenmeyen uygun antimikrobiklerin seçilmesi düşünülebilir
- Sefuroksimin yüksek inokulumdan etkilenmemesi ve sefazolin kadar düşük MİK değerleriyle MSSA suşlarına etkili olması nedeniyle yüksek inokümlü infeksiyonlarda sefazolinin alternatifi olabileceği düşünülmüştür

Teşekkürler...

