flora

KLİNİK ÇALIŞMA/RESEARCH ARTICLE

FLORA 2024;29(1):96-104 • doi: 10.5578/flora.202401894

Yanık Yoğun Bakım Ünitesinde Gram-Negatif Bakteriyemisi Olan Hastalarda Karbapenem Direncinin Belirlenmesi

Determination of Carbapenem Resistance in Gram-Negative Bacteremia in the Burn Intensive Care Unit

Özge ÇAYDAŞI[1](İD), Nur BENZONANA[2](İD), Füsun CAN[3](İD), Demet HACISEYİTOĞLU[4](İD), Kaan GİDEROĞLU[5](İD), Raşit Serdar ÖZER[2](İD), Önder ERGÖNÜL[6](İD)

[1] Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2] Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
[3] Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4] Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
[5] Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
[6] Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: *Çaydaşı Ö, Benzonana N, Can F, Hacıseyitoğlu D, Gideroğlu K, Özer RS ve ark. Yanık yoğun bakım ünitesinde gram-negatif bakteriyemisi olan hastalarda karbapenem direncinin belirlenmesi. FLORA 2024;29(1):96-104.*

ÖZ

Giriş: *Yanık yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'nde gram-negatif sepsis önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Antibiyotik direncinin küresel bir kriz olduğu günümüzde karbapenem dirençli mikroorganizmaların coğrafik durumunun takip edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hastanemiz YYBÜ'de gram-negatif mikroorganizmaların direnç oranlarının ve karbapenem direncine neden olan mekanizmaların belirlenmesi amaçlandı.*

Materyal ve Metod: *Bu çalışma Şubat 2015 ve Şubat 2016 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ'de yatan hastalar ile gerçekleştirildi. Toplam 39 hastanın kan kültürlerinde karbapenem dirençli gram-negatif bakteri üredi. Bu hastalarda gelişen 49 bakteriyemi atağı çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özelliklerinin, yanık ile ilişkili bulguların, kısaltılmış yanık ciddiyet indeksi (KYCİ) ve akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru (APACHE-II)'nun mortalite ile ilişkisi araştırıldı. Karbapenemaz enzimi genotipik yöntemlerle belirlendi. DNA örneklerinde karbapenemaz gen bölgeleri multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırıldı.*

Bulgular: *Hastaların %77'si erkek, yaş ortanca değeri 36 (1-89) yıl idi. En sık alev yanığı görüldü. Olguların %43'ü mortal seyretti. Ölen olgularda KYCİ ve APACHE-II skoru istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Kan kültür izolatlarının 27 (%55)'si A. baumannii, 17 (%34)'si P. aeruginosa, üçü (%6) K. pneumoniae, biri (%2) E. cloacae, biri (%2) P. vulgaris idi. Karbapenem direnci saptanan A. baumannii suşlarının tümünde OXA-23 enzimi saptandı. P. aeruginosa suşlarının birinde KPC enzimi saptandı. K. pneumoniae suşlarının ikisinde NDM, birinde ise NDM-1 ve OXA-48 enzimi birlikte saptandı. Çalışmamıza dahil edilen bir E. cloacae suşunda ise NDM enzimi saptandı.*

Sonuç: *Çalışmamızda YYBÜ'de gelişen en sık bakteriyemi etkeninin A. baumannii olduğu tespit edildi. A. baumannii suşlarımızın tümünde OXA-23 geni saptanırken; P. aeruginosa suşlarının %94'ünde karbapenemaz enzimi tespit edilmedi. Bu verilerin YYBÜ'de antibiyotik seçiminde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.*

Anahtar Kelimeler: *Antibiyotik direnci; gram-negatif bakteri; karbapenemaz*

Geliş Tarihi/Received: 08/06/2023 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 02/10/2023

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 22.03.2024

ABSTRACT

Determination of Carbapenem Resistance in Gram-Negative Bacteremia in the Burn Intensive Care Unit

Özge ÇAYDAŞI[1], Nur BENZONANA[2], Füsun CAN[3], Demet HACISEYİTOĞLU[4], Kaan GİDEROĞLU[5], Raşit Serdar ÖZER[2], Önder ERGÖNÜL[6]

[1] Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye
[2] Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, İstanbul, Türkiye
[3] Department of Medical Microbiology, Koç University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye
[4] Department of Medical Microbiology, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Zonguldak, Türkiye
[5] Clinic of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery, Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Türkiye
[6] Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Koç University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye

Introduction: *Gram-negative sepsis constitutes a significant cause of mortality and morbidity in the burns intensive care unit (BICU). In the current era of a global antibiotic resistance crisis, it is imperative to monitor the geographical distribution of carbapenem-resistant microorganisms. Therefore, we aimed to determine the resistance rates of gram-negative microorganisms and the mechanisms that cause carbapenem resistance in the BICU.*

Materials and Methods: *From February 2015 to February 2016, we conducted a patient follow-up in the BICU of our hospital. Carbapenem-resistant gram-negative bacteria were identified in the blood cultures of 39 patients. Forty-nine episodes of bacteremia in 39 patients were included in this study. The study assessed the relationship between patients' demographic characteristics, signs associated with burn, abbreviated burn severity index (ABSI), and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE-II) score with mortality. The carbapenemase enzyme was identified using genotypic methods. Carbapenemase gene regions in DNA samples were investigated by multiplex polymerase chain reaction (PCR).*

Results: *Out of the total cases, 77% were male patients with a median age of 36 (1-89) years. Flame burn was detected as the most common. The mortality rate in this study was 43%. Statistically significant relationships were identified between ABSI and APACHE-II scores with mortality. Of the blood culture isolates, 27 (55%) were Acinetobacter baumannii, 17 (34%) Pseudomonas aeruginosa, three (6%) Klebsiella pneumoniae, one (2%) Enterobacter cloacae, one (2%) Proteus vulgaris. OXA-23 enzyme was detected in all of the A. baumannii strains. KPC enzyme was detected in one of the P. aeruginosa strains. NDM was found in two of the K. pneumoniae strains, and NDM-1 and OXA-48 enzymes were detected together in one. NDM enzyme was detected in the E. cloacae strain.*

Conclusion: *In this study, it was observed that A. baumannii strains are the most prevalent agents causing bacteremia in the burns intensive care unit (BICU). While the OXA-23 gene was detected in all of the A. baumannii strains, the Carbapenemase enzyme was not detected in 94% of the P. aeruginosa strains. It is anticipated that these data will guide the selection of antibiotics in the burns intensive care unit (BICU).*

Key Words: *Antibiotic resistance; gram-negative bacteria; carbapenemase*

GİRİŞ

Yanıklar sık görülen mortalitesi yüksek travmalardandır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2021'de yaklaşık 1.3 milyon yanık olayı meydana gelmiş; 3800 vaka ölüm ile sonuçlanmıştır[1]. Yılda yaklaşık 500 bin kişiye medikal tedavi verilmekte, 4000 kişi hastaneye yatırılmakta ve bunların %55'i yanık merkezlerinde tedavi görmektedir[2].

Yanık infeksiyonları sık görülen, ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanan komplikasyonlardır. Özellikle yanık yüzdesi %40'ın üzerinde olan hastalarda mortalitenin %75'i infeksiyonlara bağlıdır[3]. Öncül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yanık ünitesinde hastane infeksiyonu insidansı %38, infeksiyon dansitesi 14.9/1000 yatış günü olarak bildirilmiştir[4].

Gram-negatif basillerde görülen karbapenem direnci dünyada ve ülkemizde güncel bir sorundur. Resüsitasyon safhasını atlatan yanık hastalarında, gram-negatif etkenlere bağlı gelişen kan dolaşım infeksiyonları sık görülen ölüm nedenlerinden biridir[5]. Ülkemiz yanık merkezinden yapılan bir çalışmada 68 olguda toplam 86 bakteriyemi atağı tespit edilmiştir. Etkenlerin %24'ü *Pseudomonas aeruginosa*, %17'si *Acinetobacter baumannii* olmak üzere bakteriyemilerin %75'i gram-negatif bakteriler ile gelişmiştir. Bu çalış-

mada *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci %60 iken *A. baumannii* suşlarının tümünde karbapenem direnci tespit edilmiştir. Bu hastalarda mortalite oranı %42 olarak tespit edilmiş olup; bu oran *P. aeruginosa* bakteriyemisi için %48 olarak bildirilmiştir[6].

Karbapenem dirençli gram-negatif bakteriler sıklıkla diğer antibiyotik gruplarına da dirençli bulunmaktadır. Bu durum tedavi seçeneklerini kısıtlamakta, hastane yatışını uzatmakta, mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır[7]. Yanık yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'nde takip edilen hastalarda gelişen infeksiyonlar çoğunlukla ortamda yaygın olarak bulunan bakteriler ile gelişmektedir. Bu nedenle lokal direnç verilerinin bilinmesi ve takip edilmesi önemlidir[8]. Çalışmamızda hastanemiz YYBÜ'de gram-negatif mikroorganizmalarda dirence neden olan karbapenemaz enzimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Şubat 2015 ve Şubat 2016 tarihleri arasında hastanemiz YYBÜ'de yatan karbapenem dirençli gram-negatif bakteriyemisi olan hastaların dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Bu çalışma için Bilimsel Araştırma Değerlendirme ve Destekleme Kurulu onayı (89513307/1009/519 sayılı) alınmıştır.

Yanık yoğun bakım ünitesinde bu tarihler arasında toplam 168 hasta takip edilmiştir. Toplam 39 hastanın kan kültürlerinde gram-negatif bakteri üremiştir. Bu üremelerin tümünde karbapenem dirençli etkenler tespit edilmiştir. Bu çalışmaya 39 hastada gelişen 49 bakteriyemi atağı dahil edilmiştir. Yanık yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda aynı etken ile çoklu epizodda bakteriyemi olduğunda ilk bakteriyemisi değerlendirilmiş, tekrarlayan suşlar çalışmaya alınmamıştır. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, yanan toplam vücut yüzey alanı (TVYA) yüzdesi, yanık derinliği ve yanık tipi kaydedilmiştir. Hastaların mevcut verileri değerlendirilerek kısaltılmış yanık ciddiyet indeksi skorlaması (KYCİ) hesaplanmıştır[9].

Hastaların kan kültürü alındığı günkü ateş durumu, inotrop ihtiyacı, idrar sondası, santral venöz kateter, cerrahi girişim ve hemofiltrasyon işlemleri kaydedilmiştir. Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi skoru (APACHE-II) hesaplanmıştır[10]. Bakteriyemi sırasında alınan idrar, trakeal aspirat, derin doku ve kateter ucu kültürü sonuçları ile klinik bulguları değerlendirilmiştir. Bakteriyemi odağı ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)'nin kan dolaşım infeksiyonu odağı tanımlarına göre değerlendirilmiştir[11]. Hastaların, toplam yoğun bakım yatışı, toplam hastane yatışı ve sağ kalımı kaydedilmiştir.

Kan kültür şişeleri Bact/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) tam otomatize kan kültürü sisteminde inkübe edilmiştir. Suşların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılık testleri VITEK 2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmıştır. Antibiyogram değerlendirilmesinde European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarından yararlanılmıştır[12]. Ertapenem, imipenem ya da meropeneme orta veya dirençli bulunan suşlar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu suşlar moleküler analiz öncesi boncuklu saklama besiyerine ekilerek -70°C'de saklanmıştır.

Moleküler analiz için bakteri örnekleri Luria-Bertani (LB) besiyerine ekilmiş, bir gece üredikten sonra UltraClean® Microbial DNA Isolation Kit – MO BIO Laboratories kullanılarak örneklerin DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Karbapenemaz tiplendirmesi için DNA örneklerinde karbapenemaz gen bölgeleri multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile araştırılmıştır. Moleküler analiz PZR inhouse ile yapılmıştır. Karbapenemaz geni tespitinde maliyetinin azaltılması ve hızlı sonuç alınabilmesi için Poirel ve arkadaşları tarafından oluşturulan teknik kullanılmıştır[13]. Bu tekniğe göre direnç genlerinin coğrafik durumuna göre en sık karşılaşılan enzimler çalışılmıştır. *Acinetobacter baumannii* örneklerinde OXA-23, OXA-24 ve OXA-58; *Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris* ve *Enterobacter cloacae* örneklerinde NDM-1, KPC, OXA-48, IMP ve VIM; *Pseudomonas aeruginosa* örneklerinde ise IMP, VIM, KPC ve NDM-1 gen bölgelerinin varlığı PCR ile araştırılmıştır.

Sonuçların istatiksel analizinde STATA yazılımı (STATA MP14/2 Statacorp LP. USA) kullanılmıştır. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında dağılımlarına bakılarak Mann-Whitney U veya bağımsız gruplarda T-test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerde ise uygunluk durumlarına göre Fisher exact test veya x^2 testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p< 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Şubat 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında YYBÜ'de takip edilen toplam 168 hasta incelenmiştir. Toplam 39 olguda karbapenem dirençli gram-negatif bakteriyemi gelişti. On (%25) hastada iki farklı bakteriyemi atağı tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen toplam 39 hastanın %43'ü tüm nedenlerden dolayı kaybedildi.

Hastaların %82'sinde alev yanığı, %20'sinde haşlanma tipi yanık, %7'sinde alev ve elektrik yanığı birlikte gözlendi. Ayrıca olguların %15'inde inhalasyon yanığının eşlik ettiği görüldü.

Hastaların yanık derecesine bakıldığında; olguların %23'ünde ikinci derece yanık, %43'ünde ikinci ve üçüncü derece yanık birlikteliği, %33'ünde ise üçüncü derece yanık saptanmıştır. Toplam vücut yüzey alanı yüzdesi ortanca değeri %37 saptanmıştır.

Olguların %77'si erkek, yaş ortanca değeri 36 (1-89) yıl saptanmıştır. Sekiz hasta 14 yaş altında idi. Hastaların %87'sinde eşlik eden hastalık/durum saptanmamıştır. Bir olguda ailevi Akdeniz ateşi, üç olguda diyabet mevcuttu. Ayrıca bir olguda renal transplantasyon nedeniyle immünosupresif tedavi kullanım öyküsü vardı. Olguların tümünde üriner kateter ve santral venöz kateter girişim öyküsü mevcuttu. Hastaların %76'sında bakteriyemi öncesi süreçte en az bir kez cerrahi girişim yapıldığı gözlemlendi. Ortalama olarak olgu başına yapılan cerrahi sayısı 2.6 idi. Dört olguda hemofiltrasyon uygulanmıştır. Olguların etkenlere göre klinik, epidemiyolojik ve yanık alanı özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sağ kalan ve ölen olgular karşılaştırıldığında; ölen olgularda, sağ kalanlara göre TVYA yüzdesi, KYCİ ve APACHE-II skoru istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p= 0.043) (p= 0.002) (p= 0.011) (Tablo 2).

Üreyen toplam 49 etkenden 27 (%55)'si *A. baumannii*, 17 (%34)'si *P. aeruginosa*, üçü (%6) *K. pneumoniae*, biri (%2) *E. cloacae*, biri (%2) *P. vulgaris* idi. *A. baumannii* bakteriyemilerinde; hastaların 17 (%62)'sinde yara yeri infeksiyonu, ikisinde (%7) kateter ile ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, birinde (%3) intraabdominal infeksiyon ve birinde (%3) pnömoni odak olarak tespit edilmiştir.

Tablo 1. Üreyen etkenlere göre hastaların klinik, epidemiyolojik ve yanık alanlarının değerlendirilmesi

Özellikler	*Acinetobacter baumannii* (n= 27)	*Pseudomonas aeruginosa* (n= 17)	*Klebsiella pneumoniae* (n= 3)	*Enterobacter cloacae* (n= 1)	*Proteus vulgaris* (n= 1)
Yaş (yıl)	45 ss[§] ± 19	35 ss ± 26	30 ss ± 6.5	3	1
Kadın cinsiyet	4	4	0	1	0
Ateş (°C)	37.7 ss ± 0.7	37.2 ss ± 1	38.2 ss ± 1.5	37.5	36
İnotrop ihtiyacı	6	4	1	0	0
APACHE II* skoru	14 ss ± 8	16 ss ± 10	11 ss ± 4.3	8	17
Cerrahi sayısı	2 ss ± 1.5	3 ss ± 2.5	3 ss ± 1.5	0	0
TVYA[Ý] (%)	40 ss ± 13	40 ss ± 17	29 ss ± 16	55	23
Yanık tipi					
Alev	19	12	2	1	
Elektrik	4	1			
Alev ve elektrik	2	2	1		
Haşlanma	2	2			1
Yanık derinliği					
2. derece	7	4	1		
3. derece	8	6	2	1	
2. ve 3. derece	12	7			1
KYCİ[ý] skoru	8 ss ± 1.4	8 ss ± 1.9	6 ss ± 1.7	9	5
Toplam yatış süresi (gün)	38 ss ± 28	51 ss ± 45	39 ss ± 28	16	26
Sağkalım	16	6	3	0	1

* Akut fizyolojik ve kronik sağlık durumu skoru.
[Ý]: Toplam vücut yüzey alanı; [ý]: Kısaltılmış yanık ciddiyet indeksi, [§]: Standart sapma.

Tablo 2. Gram-negatif bakteriyemisi olan hastalarda mortaliteyi etkileyen risk faktörleri

Özellikler	Ölenler n= 17 (%)	Sağ kalanlar n= 22 (%)	p
Yaş (yıl)	41 ss[§] ± 28	33 ss ± 17	0.281
Kadın cinsiyet	5 (29)	4 (18)	0.409
TVYA* (%)	45 ss ± 16	36 ss ± 12	0.043
Yanık derinliği			0.181
2. derece	2 (12)	7 (32)	
3. derece	8 (47)	5 (23)	
2. ve 3. derece	7 (41)	10 (45)	
KYCİ[Ý] skoru	8.7 ss ± 1.4	7 ss ± 1.6	0.002
Yanık tipi			0.632
Alev	14 (82)	14 (63)	
Elektrik	1 (5)	3 (13)	
Alev ve elektrik	1 (5)	2 (9)	
Haşlanma	1 (5)	3 (13)	
Cerrahi sayısı	2 ss ± 1.6	2 ss ± 1.8	0.822
APACHE II[ý] skoru	18 ± 10	11 ss ± 5.4	0.011
Toplam yatış süresi (gün)	32 ss ± 29	27 ss ± 15	0.516

*: Toplam vücut yüzey alanı.
[Ý]: Kısaltılmış yanık ciddiyet indeksi, [ý]: Akut fizyolojik ve kronik sağlık durumu skoru, [§]: Standart sapma.

Olguların ikisinde (%7) odak bulunamazken, dördünde (%14) ise birden çok infeksiyon odağı saptanmıştır. *P. aeruginosa* bakteriyemilerinde; hastaların sekizinde (%47) yara yeri infeksiyonu, üçünde (%17) pnömoni, ikisinde (%11) kateter ile ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, birinde (%5) üriner sistem infeksiyonu odak olarak tespit edilmiştir. Olguların üçünde (%17) ise birden çok infeksiyon odağı saptanmıştır. *K. pneumoniae* bakteriyemilerinin birinde yara yeri infeksiyonu, birinde intraabdominal infeksiyon ve birinde üriner sistem infeksiyonu odak olarak tespit edilmiştir. *E. cloacae* bakteriyemisinde birden çok infeksiyon odağı bulunmuştur. *P. vulgaris* bakteriyemisinin kaynağı yara yeri infeksiyonu idi.

A. baumannii suşlarının tümünde piperasilin-tazobaktam, seftazidim, siprofloksasin ve trimetoprim-sülfametoksazol direnci saptanmıştır. Bununla birlikte gentamisin direnci %25 ve tigesiklin direnci %22 oranında belirlenmiştir. *A. baumannii* suşlarının tümü kolistin duyarlı idi.

P. aeruginosa suşlarının tümünde trimetoprim-sülfametoksazol direnci, 16 (%94)'sında seftazidim direnci, 15 (%88)'inde piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve gentamisin direnci tespit edilmiştir. *P. aeruginosa* suşlarının tümü kolistin duyarlı bulunmuştur.

K. pneumoniae suşlarının tümü piperasilin-tazobaktam, seftazidim, gentamisin ve siprofloksasin dirençli idi. *K. pneumoniae* suşlarının ikisinde (%66) kolistin direnci, birinde (%33) trimetoprim-sülfametoksazol direnci tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* suşlarında tigesiklin direnci görülmemiştir.

E. cloacae suşu piperasilin-tazobaktam, seftazidim, gentamisin, trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasin dirençli, tigesiklin ve kolistin duyarlı idi.

P. vulgaris suşu seftazidim ve siprofloksasin dirençli, piperasilin-tazobaktam, gentamisin ve trimetoprim-sülfametoksazol duyarlı idi.

Yapılan moleküler analizlerin sonucunda *A. baumannii* suşlarının tümünde OXA-23 geni saptanmıştır. *P. aeruginosa* suşlarının birinde (%6) KPC saptanırken diğer suşlarda karbapenemaz geni tespit edilmemiştir. *K. pneumoniae* suşlarının ikisinde (%66) NDM, birinde (%33) ise NDM-1 ve OXA-48 geni birlikte saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen *E. cloacae* suşunda NDM saptanırken, *P. vulgaris* suşunda karbapenemaz enzimi tespit edilmemiştir. Suşların hiçbirinde IMP ve VIM gen bölgesi saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Yanık yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarla yaptığımız bu çalışmada; bir yılda toplam hastaların %23'ünde gram-negatif bakteriyemi gelişmiştir. Çalışmalarda bu oran %13-%20 arasında değişmektedir[14-16]. Öncül ve arkadaşlarının YYBÜ'de yaptığı 11 yıllık sürveyans çalışmasında hastaların %17'sinde gram-negatif bakteriyemi geliştiği görülmüş ve bizim çalışmamıza benzer olarak en sık infeksiyon odağının yara yeri infeksiyonu olduğu bildirilmiştir[16].

Yanık hastaları ile yapılan çalışmalarda olguların çoğu genç erkeklerden oluşmaktadır[6,16]. Esen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %72'si erkek, yaş ortalaması 28 olarak bildirilmiştir[17]. Bizim çalışmamızda da olguların %77'si erkek, yaş ortanca değeri 36 idi.

Yanık yoğun bakım ünitesinde takip edilen olgularda en sık alev yanığı görüldüğü birçok çalışmada bildirilmiştir[6,17]. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sırasıyla alev yanığı, elektrik yanığı, haşlanma tipi yanık ve kimyasal yanık gözlemlenmiştir (%79-%8-%7-%4)[6]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak en sık alev yanığı görülmüştür.

Bu çalışmada olgularımızın %43'ü mortal seyretmiştir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, kan dolaşım infeksiyonu görülen ağır yanık olgularında genel mortalite oranı %35, *P. aeruginosa* bakteriyemisinde %48 olduğu tespit edilmiştir[6]. Esen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yüksek TVYA oranı ve alev yanığı olmasının kötü prognostik faktörler olduğu bildirilmiştir[17]. Bizim çalışmamızda ise TVYA oranı ölen olgularda istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte yanık tipinin mortalite ile ilişkisi tespit edilmemiştir.

Kısaltılmış yanık ciddiyet indeksi skoru yanık hastalarında mortalite tahmini için kullanılan bir skorlama sistemidir. Yanık hastalarının yaş, cinsiyet gibi demografik verilerine, yanık yüzdesi ve yanık derinliğine, inhalasyon yanığı olup olmamasına göre hesaplanmaktadır[9]. Bu skorlamanın geçmiş çalışmalarda mortalite belirteci olduğu gösterilmiş, yanık hastalarında kullanılması önerilmiştir[18,19]. Bizim çalışmamızda da KYCİ skoru ölen olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda APACHE-II skorunun mortalite tahmininde kullanılabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur[20,21]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak APACHE-II skoru ölen olgularda istatiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Yanık hastaları ile yapılan çalışmalarda kan kültür izolatlarında saptanan mikroorganizmalardan *P. aeruginosa* ilk sırada yer almaktadır[7,16]. Bizim çalışmamızda ise en sık etken *A. baumannii* idi. Bununla birlikte çalışmamızdaki en sık iki etkenin *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olması yanık ünitelerinde yapılmış olan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir[16].

A. baumannii'de karbapenem direnci küresel bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından hesaplanan verilere göre 2017 yılında 8500 vaka, 700 ölüm ve 281 milyon dolar maddi kayba sebep olduğu tahmin edilmektedir[22]. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Raporuna (USHİESA) göre Türkiye'nin *Acinetobacter* spp.'de karbapenem direnç oranı %93.6'dır[23]. Ergönül ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada *A. baumannii*'de karbapenem direnci benzer olarak %94 olarak saptanmıştır[24]. Çalışmamızda kan kültüründe izole edilen *A. baumannii* suşlarının tümünde karbapenem direncinin olduğu görülmüştür. Bu nedenle de en sık etken olarak belirlediğimiz *A. baumannii* infeksiyonlarında tedavi seçeneklerimizin kısıtlandığı, kolistin gibi daha toksik ilaçlara ihtiyaç duyulacağı düşünülmüştür.

Literatüre bakıldığında YBÜ'de *A. baumannii*'de piperasilin-tazobaktam direncini %45-94, üçüncü kuşak sefalosporin direncini %76-100, siprofloksasin direncini %40-100, gentamisin direncini %73-100 arasında bildiren çalışmalar mevcuttur[24,25]. Bizim çalışmamızda literatüre benzer olarak *A. baumannii* suşlarının tümünde piperasilin-tazobaktam, üçüncü kuşak sefalosporin ve siprofloksasin direnci görülmüştür. Bununla birlikte *A. baumannii* suşlarımız gentamisine daha az dirençli idi (%25). Bu durum yanık hastalarının nefropatiye eğilimi nedeniyle tedavide gentamisinin tercih edilmemesi ile ilişkili olabilir.

Maalesef son yıllarda *A. baumannii* izolatlarında kolistin direnç oranını %6'ya kadar bildiren çalışmalar mevcuttur[24]. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans raporuna göre

Türkiye'nin *Acinetobacter* spp.'de kolistin direnç oranı %2.8'dir[23]. Sarı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak *A. baumannii* suşlarında kolistin direnci tespit edilmemiştir[26]. Ancak karbapenem dirençli suşlarımız nedeniyle kolistin kullanımının artacağı bunun sonucunda yakın gelecekte kolistin dirençli suşlardan kaynaklanan infeksiyonlarla karşılaşacağımız endişesini yaratmaktadır.

A. baumannii'de karbapenem direncine yol açan en önemli mekanizmanın karbapenemaz enzim üretimi olduğu bilinmektedir[27]. Ülkemizden yapılan çalışmalarda *A. baumannii*'de en sık OXA-51, OXA-23 ve OXA-58 enzimi tespit edilmiştir[27-29]. Boral ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada *A. baumannii* suşlarının %96.5'inde OXA-23 enzimi tespit edilmiştir[30]. Çalışmamızda da ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer olarak tüm suşlarımızda OXA-23 saptanmıştır.

Yanık hastalarında *P. aeruginosa*'ya bağlı infeksiyonlar önemli bir sorundur. Yanık yoğun bakım ünitesinde yapılan çalışmalarda en sık bakteriyemi etkeni olduğu bildirilmiştir[16,31]. Çalışmamızda ise en sık ikinci etken olarak *P. aeruginosa* belirlenmiştir (%34 -17 atak-). Yoğun bakım ünitelerindeki *P. aeruginosa* suşlarında çoklu ilaç direnci görülmektedir. Yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa*'da direnç oranları karbapenem için %43-88, florokinolon için %49-100, üçüncü kuşak sefalosporin için %51-76, aminoglikozid için %26-94, kolistin için %0-1 arasında bildirilmiştir[24,32]. Bununla birlikte son yıllarda direnç oranlarının artma eğiliminde olduğu bilinmektedir. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Raporunda Türkiye'nin *Pseudomonas* spp.'de karbapenem direnci %44.2; kolistin direnci ise %3.3 olarak bildirilmiştir[23]. Çalışmamızda da *P. aeruginosa* suşlarının tümünde karbapenem direnci söz konusu iken; literatürdeki çalışmalara benzer olarak diğer antibiyotik gruplarına direnç oranları %88-100 arasında saptanmıştır[24]. Suşlarımızın hiçbirinde kolistin direnci görülmemesi sevindiricidir. Ancak direncin çok hızlı arttığı düşünülerek antimikrobiyal yönetişim uygulamalarının yapılması zorunludur.

Enterobacterales türleri bu çalışmada daha nadir olarak tespit edilmiştir. Bir yıl sürecinde üç *K. pneumoniae*, bir *E. cloacae* ve bir *P. vulgaris* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Ergönül ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada; *K. pneumoniae* suşlarında direnç oranları karbapenem için %40, florokinolon için %60, üçüncü kuşak sefalosporin için %72, aminoglikozid için %25 olarak bulunmuştur[24]. Bizim suşlarımızın tümünde piperasilin-tazobaktam, seftazidim, siprofloksasin ve gentamisin direnci belirlenmiştir. Çalışmalarda kolistin direnç oranlarının %0-6 arasında olduğu saptanmıştır[24,33]. Bizim çalışmamızda ise *K. pneumoniae* suşlarının ikisinde kolistin direnci görülmüştür.

Enterobacterales türlerinin moleküler sonuçlarına bakıldığında; çalışmamıza dahil edilen *E. cloacae* suşunda NDM saptanırken; *P. vulgaris* suşunda karbapenemaz geni saptanmamıştır. *K. pneumoniae* suşlarının ikisinde NDM, birinde ise NDM-1 ve OXA-48 enzimi birlikte saptanmıştır. Bu birliktelik ilk kez 2015 yılında Şanlıurfa'dan bildirilmiştir[34]. Alp ve arkadaşlarının karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşları ile yaptığı çalışmada OXA-48 geni %91.5 oranında görülürken, NDM enzimi %4.3 oranında tespit edilmiştir. Bu çalışmada NDM-1 ve OXA-48 birlikteliği %1 oranında bulunmuştur[35]. Çalışmamıza dahil edilen *Enterobacterales* türlerinde %80 oranında NDM enzimi tespit edilmiştir.

P. aeruginosa ve *A. baumannii* başta olmak üzere gram-negatif bakterilerde karbapenemaz enziminin dışında efluks pompası, porin kaybı, permeabiltede bozulma gibi farklı mekanizmalar nedeniyle karbapenem direnci gelişmektedir[36]. Çalışmamız yanık ünitesi gibi özel hastaların takip edildiği bir alanda yapılmış olması nedeniyle oldukça kıymetli veriler sunmakla birlikte, karbapenemaz dışı diğer direnç mekanizmaları araştırılamamış olması, az sayıda suşu kapsaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca maliyet nedeniyle suşlarımıza tüm karbapenemaz genleri çalışılamamıştır. Daha fazla suşu kapsayan ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Yanık yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda yapılacak bu çalışmaların hastaların ampirik tedavisine ışık tutacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, hastanemiz YYBÜ'de gelişen en sık bakteriyemi etkeninin *A. baumannii* olduğu ve bu suşların tümünde OXA-23 geni olduğu belirlenmiştir. *P. aeruginosa* suşlarının birinde KPC enzimi saptanırken diğerlerinde karbapenemaz geni tespit edilmemiştir. Gram-negatif bakterilerde karbapenemaz genlerinin artarak yayılması,

YYBÜ gibi özel alanlarda infeksiyon kontrol önlemlerinin önemini göstermektedir.

Teşekkür

Çalışmanın değerlendirme sürecine katkıda bulunan Prof. Dr. Derya Öztürk Engin'e teşekkür ederiz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 100, Tarih: 30.12.2015).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar

Veri Sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. *National Fire Protection Association (NFPA). NFPA report - Fire loss in the United States. Erişim adresi: https://www.nfpa.org/News-and-Research/Data-research-and-tools/US-Fire-Problem/Fire-loss-in-the-United-States (Erişim tarihi: 24.08.2023).*
2. *Miller SF, Bessey PQ, Schurr MJ, Browning SM, Jeng JC, Caruso DM, et al. National Burn Repository 2005: A ten-year review. J Burn Care Res 2006;27:411-36. https://doi.org/10.1097/01.BCR.0000226260.17523.22*
3. *Bang RL, Sharma PN, Sanyal SC, Al Najjadah I. Septicaemia after burn injury: A comparative study. Burns 2002;28:746-51. https://doi.org/10.1016/S0305-4179(02)00183-3*
4. *Oncul O, Yüksel F, Altunay H, Açikel C, Çeliköz B, Çavuşlu Ş. The evaluation of nosocomial infection during 1-year-period in the burn unit of a training hospital in Istanbul, Turkey. Burns 2002;28:738-44. https://doi.org/10.1016/S0305-4179(02)00106-7*
5. *Wolf SE, Phelan HA, Arnoldo BD. The year in burns 2013. Burns 2014;40:1421-32. https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.10.026*
6. *Ozdemir B, Akinci E, But A, Kazancioglu S, Yastı AÇ, Yüksek YN, et al. Blood stream infections (BSI) in severe burn patients: Epidemiology, microbiology, laboratory features and risk factors for mortality. Med J Infect Microb Antimicrob 2022;11:47. https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2022.2022.47*
7. *Patel BM, Paratz JD, Mallet A, Lipman J, Rudd M, Muller MJ, et al. Characteristics of bloodstream infections in burn patients: An 11-year retrospective study. Burns 2012;38:685-90. https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.12.018*
8. *Güran M. Carbapenemase enzymes: A review on situation at Turkey. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2016;36:98-105. https://doi.org/10.5336/medsci.2015-48194*
9. *Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. Ann Emerg Med 1982;11:260-2. https://doi.org/10.1016/S0196-0644(82)80096-6*
10. *Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29. https://doi.org/10.1097/00003246-198510000-00009*
11. *Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988;16:128-40. https://doi.org/10.1016/0196-6553(88)90053-3*
12. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Erişim adresi: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf (Erişim tarihi: 21.11.2022).*
13. *Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. Diagn Microbiol Infect Dis 2011;70:119-23. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002*
14. *Devrim İ, Kara A, Düzgöl M, Karkıner A, Bayram N, Temir G, et al. Burn-associated bloodstream infections in pediatric burn patients: Time distribution of etiologic agents. Burns 2017;43:144-8. https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.07.030*
15. *Lee HG, Jang J, Choi JE, Chung DC, Han JW, Woo H, et al. Blood stream infections in patients in the burn intensive care unit. Infect Chemother 2013;45:194-201. https://doi.org/10.3947/ic.2013.45.2.194*
16. *Öncül O, Öksüz S, Acar A, Ülkür E, Turhan V, Uygur F, et al. Nosocomial infection characteristics in a burn intensive care unit: Analysis of an eleven-year active surveillance. Burns 2014;40:835-41. https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.11.003*
17. *Esen O, Turgut T, Tiryaki C, Yazicioglu MB, Ciftci A, Esen HK. The factors affecting mortality in intensive care unit of a burns center. J Pak Med Assoc 2023;73:763-6. https://doi.org/10.47391/JPMA.1045*
18. *Andel D, Kamolz LP, Niedermayr M, Hoerauf K, Schramm W, Andel H. Which of the abbreviated burn severity index variables are having impact on the hospital length of stay? J Burn Care Res 2007;28:163-6. https://doi.org/10.1097/BCR.0B013E31802C9E8F*
19. *Berndtson AE, Sen S, Greenhalgh DG, Palmieri TL. Estimating severity of burn in children: Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score versus Abbreviated Burn Severity Index (ABSI). Burns 2013;39:1048-53. https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.05.001*

20. *Jiang L, Feng B, Gao D, Zhang Y. Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II scores in patients with sepsis. J Int Med Res 2015;43:188-95.https://doi.org/10.1177/0300060514561136*
21. *Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. Int J Infect Dis 2015;30:e144-7. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.11.005*
22. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States 2019. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf (Erişim tarihi: 21.07.2021).*
23. *T.C. Sağlık Bakanlığı. National healtcare related infection surveillance report 2016. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Raporlar/Etken_Dagilim_ve_Antibiyotik_Direnc_Ozet_Raporu_2016.pdf> (Erişim tarihi: 29.07.2022).*
24. *Ergönül Ö, Aydin M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: Antibiotic resistance and predictors of mortality. J Hosp Infect 2016;94:381-5. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.012*
25. *Asgin N, Otlu B, Cakmakliogullari EK, Celik B. High prevalence of TEM, VIM, and OXA-2 beta-lactamases and clonal diversity among Acinetobacter baumannii isolates in Turkey. J Infect Dev Ctries 2019;13:794-801. https://doi.org/10.3855/jidc.11684*
26. *Sarı B, Baran I, Alaçam S, Mumcuoğlu İ, Kurşun Ş, Aksu N. [Investigation of oxacillinase genes in nosocomial multidrug-resistant Acinetobacter baumannii isolates by multiplex PCR and evaluation of their clonal relationship with Rep-PCR]. Mikrobiyol Bul 2015;49:249-58. https://doi.org/10.5578/mb.8884*
27. *Aksoy MD, Çavuşlu Ş, Tuğrul HM. Investigation of metallo beta lactamases and oxacilinases in carbapenem resistant Acinetobacter baumannii strains isolated from inpatients. Balkan Med J 2015;32:79-83. https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15302*
28. *Keskin H, Tekeli A, Dolapçi Iş, Öcal D. Klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarında beta-laktamaz kaynaklı direncin moleküler karakterizasyonu. Mikrobiyol Bul 2014;48:365-76. https://doi.org/10.5578/mb.7796*
29. *Guclu AU, Gozen AG. Genetic diversity of OXA-like genes in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii strains from ICUs. Clin Lab 2020;6:2015-9.https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200135*
30. *Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK, Zarakolu P, et al. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections in intensive care units with clinical and environmental features. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2019;18:19. https://doi.org/10.1186/s12941-019-0319-8*
31. *Costescu Strachinaru DI, Gallez JL, François PM, Baekelandt D, Paridaens MS, Pirnay JP, et al. Epidemiology and etiology of blood stream infections in a Belgian burn wound center. Acta Clin Belg 2022;77:353-9. https://doi.org/10.1080/17843286.2021.1872309*
32. *Ece G, Samlioglu P, Atalay S, Kose S. Evaluation of the in vitro colistin susceptibility of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii strains at a tertiary care centre in Western Turkey. Infez Med 2014;22:36-40.*
33. *Dizbay M, Guzel Tunccan O, Karasahin O, Aktas F. Emergence of carbapenem-resistant Klebsiella spp. infections in a Turkish university hospital: Epidemiology and risk factors. J Infect Dev Ctries 2014;8:44-9. https://doi.org/10.3855/jidc.3091*
34. *Kilic A, Baysallar M. The first Klebsiella pneumoniae isolate Co-Producing OXA-48 and NDM-1 in Turkey. Ann Lab Med 2015;35:382-3. https://doi.org/10.3343/alm.2015.35.3.382*
35. *Alp E, Perçin D, Colakoğlu S, Durmaz S, Kürkcü CA, Ekincioğlu P, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a tertiary university hospital in Turkey. J Hospit Infect 2013;84:178-80. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.03.002*
36. *Sundsfjord A, Simonsen GS, Haldorsen BC, Haaheim H, Hjelmevoll SO, Littauer P, et al. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance. APMIS 2004;112:815-37. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2004.apm11211-1208.x*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Özge ÇAYDAŞI

Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
İstanbul, Türkiye

E-posta: ozgecaydasi@hotmail.com