Karbapenemaz Üreten *Enterobacteriaceae* ile Rektal Kolonizasyon için Risk Faktörleri

Risk Factors for Rectal Colonization with Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*

Şirin HEKİMOĞLU¹ (iD), Günay ERTEM² (iD), Mihriban YÜCEL³ (iD), Hülya BAŞAR⁴ (iD), Esra KAYA KILIÇ² (iD), Ayşe ÖZCAN⁴ (iD), Fatma Şebnem ERDİNÇ² (iD), Necla TÜLEK⁵ (iD)

¹ Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ordu, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

⁵ Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Hekimoğlu Ş, Ertem G, Yücel M, Başar H, Kaya Kılıç E, Özcan A ve ark. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ile rektal kolonizasyon için risk faktörleri. FLORA 2021;26(4):727-35.

ÖZ

Giriş: Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) çok yaygınlaşmıştır ve günümüzde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kazanılan en yaygın patojenler arasında yer almaktadır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde prospektif gözlemsel olarak tasarlandı. Çalışma, 3. basamak yoğun bakım ünitesi (YBÜ) olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de, Eylül 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında yürütüldü. Yatan her hastadan yatış sırasında ve sonrasında haftalık olarak rektal sürüntü örnekleri alındı. Rektal sürüntülerden KDE kolonizasyonu saptanan 65 hasta olgu grubu olarak, KDE kolonizasyonu saptanmayan 65 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Olguların %51'i erkek ve %49'u kadındı. Tüm olguların yaş ortalaması 69.1 ± 17.6 ve ortancası 73 (22-94 yaş) olarak bulundu. Vaka grubundan yatışları boyunca alınan rektal sürüntülerde üreyen karbapenemaz üreten bakterilerin çoğunluğu *Klebsiella pneumoniae* (43-%58.1) ve *Escherichia coli* (16-%21.6) idi. Kontrol grubunda yoğun bakım yatış süresi ortalaması 19.6 ± 15.8 iken vaka grubunda yoğun bakımda yatış süresi ortalaması 48.5 ± 38.2 olarak bulundu. Rektal sürüntü kültüründe KDE üreyen hastaların üremeyenlere göre yoğun bakımda daha uzun süre kaldıkları belirlendi ($p < 0.001$). Santral venöz kateter ve trakeostomi varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.05$). Vakaların 19'unda (%29.2) YBÜ'ne gelişinde rektal sürüntüde KDE pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların 18'inin başka bir servisten veya hastaneden geldiği görüldü ($p < 0.005$). Kontrol grubunda karbapenem ortalama 11.9 ± 9.9 gün ve vaka grubunda ortalama 16.3 ± 8.5 gün kullanılmıştı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0.002$). Çok değişkenli analizde YBÜ'de yatış süresinin rektal kültürde KDE üreme riskini 1,04 (%95 GA 1,005-1,072 $p = 0,024$) kat artırdığı saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda KDE rektal kolonizasyonunu etkileyen faktörler dikkate alındığında, hastalara uygulanacak invaziv girişimlerin endikasyonunun sorgulanması ve gereksiz kullanımlardan mümkün olduğunca kaçınılmasının önemli olduğu söylenebilir. Hastaların YBÜ takip ve tedavi endikasyonları sonlandığında servis takibine alınması ve karbapenem tedavi sürelerinin kısa tutulması gerektiği kanaatindeyiz. Sonuç olarak hızla yaygınlaşmakta olan karbapenem dirençli suşların tespitinin ve kontrolünün sağlanması için YBÜ'lerde rektal sürveyans kültürlerinin alınması akılcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Enterobacteriaceae*; Karbapenemaz; Kolonizasyon

ABSTRACT

Risk Factors for Rectal Colonization with Carbapenemase Producing *Enterobacteriaceae*

Şirin HEKİMOĞLU¹, Günay ERTEM², Mihriban YÜCEL³, Hülya BAŞAR⁴, Esra KAYA KILIÇ², Ayşe ÖZCAN⁴, Fatma Şebnem ERDİNÇ², Necla TÜLEK⁵

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ordu University Training and Research Hospital, Ordu, Turkey

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Health Sciences, Ankara Health Practice and Research Center, Ankara, Turkey

³ Clinic of Medical Microbiology, University of Health Sciences, Ankara Health Practice and Research Center, Ankara, Turkey

⁴ Clinic of Anesthesia and Anesthesiology, University of Health Sciences, Ankara Health Practice and Research Center, Ankara, Turkey

⁵ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Atılım University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Introduction: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) is the most common pathogens acquired in intensive care units (ICU).

Materials and Methods: This study was designed as prospective observational study at the Ankara Healthcare Application and Research Center of the University of Health Sciences. The study was conducted between September 2017 and May 2018 in the tertiary Anesthesiology and Reanimation ICU. Rectal swab samples were taken from each hospitalized patient during hospitalization and weekly thereafter. Sixty-five patients with CRE colonization were considered as the study group and 65 patients without CRE colonization were considered as the control group.

Results: The 51% of the cases are male and 49% are females. The mean age of all cases was 69.1 ± 17.6 and the median age was 73. The majority of bacteria grown in rectal swabs are constituted by *Klebsiella pneumoniae* (43-58.1%) and *Escherichia coli* (16-21.6%). Duration of hospitalization in the ICU was 19.6 ± 15.8 in the control group and 48.5 ± 38.2 in the study group. Duration of hospitalization in CRE-infected patients were longer than non-infected patients ($p < 0.001$). The use of a central venous catheter and tracheostomy showed statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$). Nineteen cases (29.2%) had CRE positivity at their admission to the ICU. Eighteen of these patients came from another clinical service or hospital ($p < 0.005$). In the control group, carbapenem was used in a mean of 11.9 ± 9.9 days and in the study group a mean of 16.3 ± 8.5 days ($p = 0.002$). In multivariate analysis of risk factors, duration of hospitalization in the ICU increases the risk of CRE positivity in rectal culture 1.04 (95%GA, 1,005-1,072, $p = 0.024$) times more.

Conclusion: In our study, it can be said that it is important to question the indications of invasive procedures to be applied to the patients. We recommend that patients should be admitted to service follow-up when the ICU follow-up and treatment indications are terminated. Carbapenem treatment times should be shortened. As a result, it would be wise to take rectal surveillance cultures in ICUs to detect and control carbapenem-resistant strains.

Key Words: *Enterobacteriaceae*; Carbapenemase; Colonization

GİRİŞ

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) türleri, günümüzde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kazanılan en yaygın patojenler arasında yer almaktadır^[1]. *Enterobacteriaceae* türlerinde karbapenem direncinin en önemli nedeni karbapenemaz enzimlerinin üretimidir. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*'ların (KÜE) yayılması, tedavi seçenekleri sınırlı olduğundan önemli bir sağlık problemidir. Son yıllarda başta *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* olmak üzere çoklu dirençli KÜE türleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yayılmaktadır^[2]. Bu türler, hastanelerde sıklıkla üriner sistem, alt solunum yolu, intraabdominal ve cerrahi alan infeksiyonlarına neden olabilmektedir. Yoğun bakım veya hasta-

nede uzun süre kalma, immün sistem yetersizliği, invaziv araç kullanımı ve çoklu antibiyotik kullanımının dirençli izolatların oluşmasını kolaylaştıran faktörler olduğu bilinmektedir^[3].

Bu çalışmada, hastanemizin Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de yatan hastalarda haftalık rektal sürüntü örnekleri alınarak KDE rektal kolonizasyon oluşumunun saptanması, karbapenemaz üretiminin değerlendirilmesi, antibiyotik kullanımının kolonizasyon üzerine etkisinin ve hastalara ait risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, yatak kapasitesi 540 olan hastanemizde prospektif gözlemsel çalışma olarak planlandı. Çalışmamız, üçüncü basamak Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) olan 25 yataklı Anesteziyoloji ve

Reanimasyon YBÜ'de, 11.09.2017-30.05.2018 tarihleri arasında yürütüldü. Bu sürede YBÜ'ne yatan 18 yaş üstü hastalar, hastane kaynaklı infeksiyon hastalığı tanısı almış olmalarına bakılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Bu ünite, vankomisine dirençli enterokok sürveyansı için her hastadan yatış sırasında ve gerektiğinde haftalık rektal sürüntü örnekleri alınmaktadır. Bu tarama örnekleri de kullanılarak hastalardan yatış sırasında ve sonrasında haftalık olarak rektal sürüntü örnekleri alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, yatış tarihi, uygulanan girişimleri, haftalık rektal sürüntü sonuçları, kontrol grubunda yatış boyunca kullanılan antibiyotikler ve vaka grubunda ise KDE üreyene kadar kullanılan antibiyotikler hazırlanan izlem formuna kaydedildi. Ayrıca KDE ile kolonizasyon gelişimi için yatış süresi, santral kateter varlığı, cerrahi girişim öyküsü, antibiyotik kullanımı ve APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) skoru gibi risk faktörü olarak bilinen değişkenler kaydedildi.

Hastalardan steril koşullarda alınan rektal sürüntü örnekleri, transport besiyerleri ile İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına getirildi. İzolatların cins ve tür düzeyindeki tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri, VITEK 2 Compact 60 (bioMérieux, Fransa) otomatize bakteri tanımlama sistemiyle çalışıldı. Bu sürüntülerden karbapeneme dirençli ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*'lerin saptanması, CDC tarafından önerilen laboratuvar protokolü temel alınarak uygulandı. VITEK 2 otomatize sistemi ile karbapenem direnci saptanan izolatlar Rapidec Carba NP (bioMérieux, Fransa) testi (Şekil 1) kullanılarak karbapenemaz üretimi değerlendirildi.

Rapidec Carba NP test talimatları: Test üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı^[4].

API® Süspansiyon mediumundan 100 µL alınarak a, b, c kuyularına pipetlendi. Oda sıcaklığında (15-25°C) 4-10 dakika bekletildikten sonra kuyu içerikleri iyice karıştırıldı. Test bandı iki renkli (siyah beyaz) destek kartının üstüne yerleştirildi. Test edilecek koloniler kuyu c'ye inoküle edildi. İyice karıştırıldı, b ve c kuyularının bulanıklığı aynı olana kadar koloniler eklendi. Oda sıcaklığında (15-25°C) 30 dakika bekletildi. Kuyu a ve c'den 25'er µL alınarak d ve e kuyularına aktarıldı. Test şeridi 33-38°C'de 30 dakika inkübe edildi. Otuz dakikalık inkübasyondan sonra, test bandı iki renkli (siyah-beyaz) destek kartına yerleştirildi. Oluşan renk kırmızıdan sarıya, açık turuncuya, turuncuya veya koyu turuncuya değişirse, sonuç pozitif olarak değerlendirildi ve test tamamlandı. Renk değişikliği yoksa, en fazla 2 saat 33-38°C'de inkübasyona devam edildi ve son okuma yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 15.0 (SPSS, Inc.; Chicago, USA) istatistiksel paket programında yapıldı. İstatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında yerine göre Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher'in kesin testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ile yapılan normallik değerlendirmesine göre; normal dağılıma uygunluk saptanamadığından, ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel

Şekil 1. Rapidec Carba NP Test Şeridi.

Kuyucuk a: Fenol kırmızısı solüsyonu, Kuyucuk b: Bulanıklık kontrolü, Kuyucuk c: Lizis tamponu, Kuyucuk d: İmipenem olmayan kontrol kuyusu, Kuyucuk e: İmipenem içeren reaksiyon kuyusu.

anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda vaka ve kontrol grupları arasında $p < 0.25$ olarak bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir.

BULGULAR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de 9 ay boyunca yatırılarak izlenen toplam 352 hastadan haftalık olarak gönderilen 806 adet rektal sürüntü çalışıldı. Toplam 352 hastanın 78'inde (%22.1) *Enterobacteriaceae* ile rektal kolonizasyon saptandı. 78 hastadan 94 adet izolat elde edildi. Bunların 81'inde (%86.1) karbapenem grubu antibiyotiklerden en az birine direnç saptandı. Seksen bir adet KDE izolatına Rapidec Carba NP testi çalışıldı. Bu izolatların 74'ünde (%91.3) Rapidec Carba NP testi pozitif olarak sonuçlandı, bu izolatlar toplam 65 hastadan izole edildi. Rektal sürüntülerden KÜE kolonizasyonu saptanan 65 hasta vaka grubu olarak, KDE kolonizasyonu saptanmayan hastalardan en uzun süre yatan 65 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların %51'i (66) erkek, %49'u (64) kadın olup, yaş ortalaması 69.1 ± 17.6 yıl idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 68.5 ± 18.2 , vaka grubunda ise 69.8 ± 17 yıl idi ($p = 0.809$).

Vaka grubundan yatışları boyunca alınan rektal sürüntülerde üreyen karbapenemaz üreten bakterilerin çoğunluğu *K. pneumoniae* (43-%58.1) ve *E. coli* (16-%21.6) oluşturmaktadır. Diğerleri *Klebsiella ozaenae* (10-%13.5), *Enterobacter cloacae* (3-%4), *Klebsiella rhinoscleromatis* (1-%1.3) ve *Citrobacter koseri* (1-%1.3)'dir.

Grupların demografik ve klinik özellikleri kıyaslandığında YBÜ'de yatış süresi dışındaki özellikleri benzerdi (Tablo 1). YBÜ'de yatılan gün sayısı ortalaması vaka grubunda kontrol grubuna göre daha uzundu (sırasıyla 48.5 ± 38.2 gün, 19.6 ± 15.8 gün, $p < 0.001$). İnvasiv araç varlığına göre KDE pozitifliği kıyaslandı. Santral venöz kateteri (SVK) olanlarda olmayanlara göre rektal kolonizasyon oranı yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0.034$, Yates düzeltilmeli Ki kare uygulanmıştır). Benzer şekilde trakeostomisi olanlarda rektal kolonizasyon oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$, Yates düzeltilmeli Ki kare uygulanmıştır).

Vaka grubunda, KDE pozitifliğinin ilk olarak saptandığı haftalara göre dağılımı Tablo 2'de sunuldu. Hastaların 19/65'inde YBÜ'ye kabulde KDE pozitifliği olması dikkat çekicidir. Bu hastaların 12'si kliniklerden, 6'sı başka hastanelerden alınmıştı. Bir hasta ise direkt YBÜ'ye kabul edilmişti.

Vaka grubuna KDE pozitifliği saptanmadan önce ve kontrol grubuna ise yatış süresince kullanılan antibiyotikler kaydedildi. Karbapenem grubunda ertapenem, imipenem ve meropenem; karbapenem dışı grupta ise gram-pozitif mikro-organizmalara etkili antibiyotikler, kolistin, tigesiklin, kinolonlar, aminoglikozidler, TMP-SMX, sulbaktam-ampisilin, piperasilin tazobaktam ve 3. kuşak sefalosporinler yer almaktaydı. Karbapenem dışı antibiyotik kullananların %51.1'inde ve karbapenem kullananların %48.1'inde KDE üredi. Karbapenem kullanıp kullanmama durumuna göre KDE üremesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Vaka grubunda KDE pozitifliği saptanmadan önce ve kontrol grubunda ise yatış süresince verilen karbapenemlerin kullanım süresi, vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Kontrol grubunda karbapenem ortalama 11.9 ± 9.9 gün ve vaka grubunda ortalama 16.3 ± 8.5 gün kullanılmıştır. Vaka grubunda, ortalama karbapenem kullanım süresi kontrol grubundakinden yüksek saptandı ($p = 0.002$). Karbapenem dışı antibiyotikler iki grupta da kullanılmadığı için ayrı ayrı karşılaştırma yapılmadı.

Antibiyotik kullanımı ile KDE pozitifliği arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilirken karıştırıcı faktör olacağı için karbapenem kullanan hastalar hariç tutuldu. Karbapenem verilmeyen vaka grubunda KDE pozitifliği saptanmadan önce ve kontrol grubunda ise yatış süresince kullanılan karbapenem dışı antibiyotikler değerlendirmeye alındı. İki grupta da ortak kullanılan antibiyotikler için kıyaslama yapılabildi. Bunlar piperasilin tazobaktam ve sefalosporinler olup gruplar arasında kullanım farkı saptanmadı (sırasıyla $p = 0.166$ ve $p = 0.678$).

Rektal sürüntü kültüründe KDE üremesini etkileyen bazı risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi Tablo 3'te sunuldu. Tek değişkenli istatis-

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özelliklerine, invaziv araç varlığına göre rektal KDE pozitifliğinin karşılaştırılması

	Kontrol		Vaka		p
	Sayı	%*	Sayı	%*	
Cinsiyet					
Erkek	33	50	33	50	1.000**
Kadın	32	50	32	50	
Toplam (n=130)	65	50	50	65	
Yaş (Ortalama ± SS)	68.5 ± 18.2		69.7 ± 17		0.809●
Geliş şekli					
Toplumdan	24	48.0	26	52.0	0.869¶
Dış hastane	11	47.8	12	52.2	
Servisten geliş	30	52.6	27	47.4	
APACHE 2 skoru (Ortalama ± SS)	20.2 ± 6.6		21.6 ± 6.5		0.274●
YBÜ'de yatış süresi (gün) (Ortalama ± SS)	19.6 ± 15.8		48.5 ± 38.2		<0.001
Hastaneden çıkış şekli					
Ex	29	42.6	39	57.4	
Taburcu	14	60.9	9	39.1	
Servise nakil	17	68.0	8	32.0	
Dış merkeze sevk	5	45.5	6	54.5	
Yatıyor	0	0	3	100	
Hastaneden çıkış şekli (ikili)					
Yaşayanlar	36	55.4	26	44.6	0.079**
Ex	29	40.0	39	60.0	
Cerrahi öykü					
Yok	43	45.7	51	54.3	0.170¶
Var	22	61.1	14	38.9	
Dekübit yarası					
Yok	52	53.1	46	46.9	0.309
Var	13	40.6	19	59.4	
TPN					
Yok	44	50	44	50	1.000¶
Var	21	50	21	50	
Trakeostomi					
Yok	54	62.1	33	37.9	<0.001¶
Var	11	25.6	32	74.4	
Mekanik ventilasyon					
Yok	18	62.1	11	37.9	0.206¶
Var	47	46.5	54	53.5	
SVK					
Yok	10	83.3	2	16.7	0.034¶
Var	55	46.6	63	53.4	

*Satır yüzdesi.

**Pearson Ki kare uygulanmıştır ¶Yates düzeltilmeli Ki kare uygulanmıştır.

●Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

SS: Standart Sapma, TPN: Total parenteral nütrisyon, SVK: Santral venöz kateter.

Tablo 2. Vaka grubunda rektal KDE pozitifliğinin ilk olarak saptandığı haftalara göre dağılımı

	Sıklık	%
Geliş	19	29.2
1. Hafta	8	12.3
2. Hafta	9	13.8
3. Hafta	10	15.4
4. Hafta	6	9.2
5. Hafta	3	4.6
6. Hafta	5	7.7
7. Hafta	2	3.1
8. Hafta	1	1.5
11. Hafta	2	3.1
Toplam	65	100

Tablo 3. KDE üremesini etkileyen bazı risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	OR	OR (%95 Güven Aralığı)	p
Risk Faktörleri			
YBÜ'de yatış süresi	1.038	1.005-1.072	0.024
Karbapenem kullanma süresi	1.023	0.960-1.090	0.487
Cerrahi öykü	0.501	0.150-1.675	0.262
Trakeostomi	1.874	0.537-6.533	0.324
SVK	0.420	0.047-3.757	0.438
Mekanik ventilasyon	1.516	0.258-8.901	0.645

tiksel analizler sonucunda vaka ve kontrol grupları arasında $p < 0.25$ olarak bulunan değişkenler lojistik regresyon modeline dahil edildi. YBÜ'de yatış süresi, rektal kültürde KDE üreme riskini 1.038 kat daha fazla artırmaktadır (%95 GA 1.005-1.072 $p = 0.024$).

TARTIŞMA

Türkiye'de KDE önemli bir sağlık problemi olmaya doğru ilerliyor. KDE infeksiyonları sınırlı tedavi seçenekleri ve yüksek mortalite nedeniyle büyük bir halk sağlığı sorunudur^[5]. Türkiye OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae*'nin endemik olduğu ülkelerdendir. Otuz sekiz ülkenin verilerinin incelendiği Avrupa sürveyans çalışmasında Türkiye'de KÜE açısından 2013 yılında tek bir hastane salgını görülmüş (evre 2a); 2015'ten itibaren ise epidemiyolojik olarak evre 5'e yükselerek endemik duruma gelmiştir^[6]. Ülkemizde giderek artan KDE rektal kolonizasyonu üzerine

antibiyotik kullanımının etkisi ve karbapenemaz varlığının araştırılmasını amaçlayan bu çalışmada, üretilen izolatların yarıdan fazlası *K. pneumoniae* idi. Bu sonuca benzer şekilde, başka çalışmalarda da *K. pneumoniae* KDE türleri arasında çoğunluğu oluşturmaktadır^[7,8].

Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları, demografik ve klinik özellikler açısından YBÜ'de yatış süresi, trakeostomi ve SVK varlığı dışında benzerdi. YBÜ'ye kabulde, rektal kolonizasyon saptanan hastaların 18/19'i hastanemizdeki kliniklerden veya başka hastaneden gelmişti. Benzer şekilde hastanede yatış öyküsünün KDE kolonizasyonunu artırdığını gösteren pek çok çalışma vardır^[9,10-13]. Hastanede veya YBÜ'de yatış süresinin uzaması KDE ile kolonize olma açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu^[10,11,14]. Çalışmamızda, YBÜ'de yatış süresi vaka grubunda daha uzundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

İnvaziv araçlardan trakeostomi, SVK ve mekanik ventilasyon kullanım oranları vaka grubunda daha yüksekti. Ancak yalnızca trakeostomi ve SVK varlığı açısından anlamlı fark saptandı. İnvazif araç kullanımının KDE ile kolonizasyon riskini artırdığı bilinmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında mekanik ventilasyon varlığı, bazılarında trakeostomi veya SVK varlığı bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir^[8,9,13]. Çalışmalar arasında hasta grupları, hastanede yatış süresi ve invaziv araç kullanım süreleri gibi eşlik eden faktörlerin değişken olması bu sonuç farklılığını açıklayabilir.

APACHE 2 skoru, KDE kolonizasyonu için risk faktörlerinden biri olarak bilinmektedir^[15]. Çalışmamızda, iki grupta da APACHE-2 skoru yüksek olup anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, üniteye kabülde her iki grubun klinik durumlarının benzer olduğunu işaret etmektedir. APACHE 2 skorunun mortaliteyi etkileyen bir faktör olduğu gösterilmiştir^[16-18]. Ancak, skorların birbirine yakın olması mortalite oranının da benzer olmasını açıklayabilir.

Vaka ve kontrol grupları arasında karbapenem kullanımı açısından anlamlı fark tespit edilemedi. Ancak karbapenem kullanım süresi vaka grubunda daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi. İki grupta da ortak kullanılan piperasilin tazobaktam ve sefalosporinler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. YBÜ'de, farklı zamanlarda da olsa karbapenem grubu antibiyotikler ampirik olarak sık kullanılmaktadır. Aynı hastalarda, karbapenemlere ek olarak diğer antibiyotiklerin kullanılmış olması, bu antibiyotiklerin risk faktörü olarak saptanmamasını açıklayabilir. KDE kolonizasyonu için risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalarda, 14-26 günden uzun karbapenem ve/veya diğer antibiyotiklerin kullanımının riski artırdığı bildirilmiştir^[9,19,20]. Çalışmamızda, genel olarak antibiyotik tedavi süresi değil sadece karbapenem tedavi süresi irdelendi.

Çalışmamızda, çok değişkenli analizde YBÜ'de yatış süresi bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Bu nedenle tedavisi tamamlanan hastaların YBÜ'lerde uzun süre tutulmamaları uygun olacaktır. Birçok çalışmada KDE ile kolonizasyon

açısından farklı risk faktörleri bildirilmiştir. Bunlar arasında hastanede veya YBÜ'de yatış, karbapenem, beta laktam ve beta laktamaz inhibitörü kullanımı, trakeostomi, aynı yatakta kolonize hastanın yatmış olması, başka bir kurumdaki transfer edilmiş olmak ve mekanik ventilasyon varlığı yer almaktadır^[8,10,11,13,21].

Özellikle YBÜ'lerde, KDE yayılımının önlenmesinde aktif sürveyans çok önemli bir yer tutmaktadır. Bir YBÜ'de çıkan karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* salgını sırasında, aktif sürveyansın rolü araştırılmış. Hastaların üniteye kabulünde ve haftalık rektal sürveyans kültürleri almanın ve temas izolasyonu önlemleri uygulamanın kolonizasyon veya infeksiyonun nozokomiyal bulaş oranlarını azaltmada etkili bir strateji olabileceği bildirilmiştir^[22]. Bu sonuçları destekleyen başka çalışmalar da yayınlanmıştır^[23,24]. Hastanemizde KDE için aktif sürveyans yapılmamaktadır; aldığımız sonuçlar sürveyansın gerekliliği ile ilgili fikir verici olmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları sıralanacak olursa; ilki sadece bir YBÜ'de planlanmış olmasıdır. Farklı hasta gruplarının yatırıldığı ünitelerde karşılaştırmalı yapılsaydı daha ayrıntılı sonuçlar çıkabilirdi. Ayrıca çalışmanın yapıldığı YBÜ'de, karbapenemler sık kullanıldığı için bu grubu hariç tutarak diğer antibiyotiklerin kolonizasyona etkisi tam olarak değerlendirilemedi. Diğer kısıtlılık, üretilen KDE izolatlarının neden olduğu infeksiyonlar çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuç olarak; rektal sürüntülerde en sık üretilen KDE türünün *K. pneumoniae* olması, kolonize hastalarda karbapenem kullanım süresinin uzun olması ve bağımsız risk faktörü olarak YBÜ'nde yatış süresinin uzun olması bu çalışmanın sonuçları arasındadır. Elde ettiğimiz sonuçlar, KDE için sürveyans kültürleri alınması ve sonuçlara göre infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının hastanemiz için gerekli olduğunu düşündürmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından 11.10.2017 tarih ve 14582 sayılı yazı ile değerlendirilmiş, 48865165-020 sayılı karar ile tez onayı hakkı almıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: GE, FŞE, MY, AÖ

Analiz/Yorum: HB, EKK, AÖ

Veri sağlama: HB, AÖ, FŞE, EKK

Yazım: NT, GE, MY

Gözden Geçirme ve Düzeltme: EKK, NT, HB

Onaylama: GE, NT, FŞE

KAYNAKLAR

- Perez LRR, Rodrigues D, Dias C. Can carbapenem-resistant enterobacteriaceae susceptibility results obtained from surveillance cultures predict the susceptibility of a clinical carbapenem-resistant enterobacteriaceae? *Am J Infect Cont* 2016;44(8):953-5.
- Sari An, Çavuş Sa, Gülay Z. Karbapenemaz üreten enterobacteriaceae üyelerinin rektal sürüntü örneklerinden saptanmasında BD MAX TM CRE yönteminin etkinliği. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2016;46(3):112-21.
- Çiftci İH, Karakeçe E, Aşık G, Demiray T, Er H. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve KPC varlığının araştırılması. *Ankem Derg* 2013;27(2):49-54.
- RAPIDEC® CARBA NP Test Instructions. Erişim tarihi:29.03.2021. Available from: http://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/18_rapidec-brochure.pdf
- Cilli FF, Arda B, Uyan A, et al. What is the rectal colonization rate of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE)-infected patients? What is the decolonization rate of CRE-colonized patients in the hospital? *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(3):1053-4.
- Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, Eckmanns T. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. 2015.
- Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasevi AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):153-63.
- Prasad N, Labaze G, Kopacz J, Chwa S, Platis D, Pan CX, et al. Asymptomatic rectal colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Clostridium difficile* among residents of a long-term care facility in New York City. *Am J Infect Cont* 2016;44(5):525-32.
- Banach DB, Francois J, Blash S, Patel G, Jenkins SG, LaBombardi V, et al. Active surveillance for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* using stool specimens submitted for testing for *Clostridium difficile*. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2014;35(1):82-4.
- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microb Infect Dis* 2013;77(2):169-73.
- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(12):2976-81.
- Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, Al-Zahrani IA, Day KM, Atmaca O, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;85(4):466-70.
- Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervert LP, García-García L, et al. Factors associated to prevalence and incidence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* fecal carriage: a cohort study in a Mexican tertiary care hospital. *PLoS One* 2015;10(10):e0139883.
- Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, Hines DW, Spear JB, Petrak R, et al. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1246-52.
- Maseda E, Salgado P, Anillo V, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Martín-Funke C, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: a retrospective study. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiol Clinica* 2017;35(6):333-7.
- Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, Iosifidis E, Roilides I, Theodoridou T, et al., editors. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Transplantation Proceedings*; 2014 Nov;46(9):3216-8.
- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):1798-803.
- Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo-β-lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2010;31(12):1250-6.
- Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassir I, Finikelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2009;30(7):666-71.

20. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect* 2013;83(4):307-13.
21. Cheng VC, Chen JH, So SY, Wong SC, Chau P-H, Wong LM, et al. A novel risk factor associated with colonization by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: use of proton pump inhibitors in addition to antimicrobial treatment. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2016;37(12):1418-25.
22. Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2010;31(6):620-6.
23. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2009;30(5):447-52.
24. CALFEE, David; JENKINS, Stephen G. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 2008;29(10):966-968.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Şirin HEKİMOĞLU

Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Ordu-Türkiye

E-posta: sirinbdr@hotmail.com