Sağlık Bakım İlişkili Kolistin Doğal Dirençli Bakteri Enfeksiyonları için Risk Faktörlerinin Belirlenmesi: 12 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Identification of Risk Factors for Healthcare-Associated, Intricately Colistin Resistant Bacteria: A 12-Year Single Center Experience

Esra KAYA KILIÇ¹ (ID), Cemal BULUT² (ID), Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ¹ (ID), Şerife ALTUN DEMİRCAN¹ (ID), Salih CESUR¹ (ID), Fatma Şebnem ERDİNÇ¹ (ID), Ayşe Esra KARAKOÇ³ (ID), Erkan BÜYÜKDEMİRCİ⁴ (ID), Sami KINIKLI¹ (ID)

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

² Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık İl Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Kaya Kılıç E, Bulut C, Büyükdemirci A, Altun Demircan Ş, Cesur S, Erdinç FŞ ve ark. Sağlık bakım ilişkili kolistin doğal dirençli bakteri enfeksiyonları için risk faktörlerinin belirlenmesi: 12 yıllık tek merkez deneyimi. FLORA 2021;26(4):742-50.

ÖZ

Giriş: Kolistin, özellikle karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerine bağlı çoklu ilaca dirençli enfeksiyonların tedavisinde, yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan antibiyotiklerin başında yer almaktadır. Kolistin yaygın kullanımına bağlı olarak, kolistine direnç gelişmesi ve istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkması mümkündür. Bununla birlikte kolistine doğal dirençli mikroorganizmaların görülme sıklığında da artış görülebilir. Bu çalışmada üçüncü basamak bir hastanede, kolistine doğal dirençli mikroorganizmaların görülme sıklığı ve kolistin kullanımının bu mikroorganizmaların dağılımları üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmada, Ocak 2006-Eylül 2018 yılları arasında, sağlık bakım ilişkili olduğu kabul edilen enfeksiyonlardan izole edilen, kolistine doğal dirençli bakteriler olan, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp*, *Providencia spp*, *Morganella morganii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarına bağlı enfeksiyonların görülme sıklığı ile kolistin kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmamıza sağlık bakım ilişkili enfeksiyon tanısı almış 222 hasta alındı. Hastalar tanımlanan kolistin doğal dirençli bakteriler ve dirençli *Enterobacteriaceae* ile enfekte olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 222 hasta alındı. Kolistine dirençli mikroorganizmalar sırasıyla; %29 *Proteus spp*, %9.9 *Serratia spp.*, %6.8 *Morganella spp.*, %6.8 *S. maltophilia*, %2.7 *B. cepacia* ve %0.5 *Providencia spp.* olarak belirlendi. Kolistin kullanımı ile kolistine doğal dirençli bakterilerin görülme sıklığında 2.28 kat artış saptandı. Kolistine dirençli bakterilerin görülme sıklığı koroner arter hastalığı olan hastalar, trakeostomi olan hastalar, mekanik ventilasyon uygulanan hastalar, enteral beslenen hastalarda ve karbapenem tedavisi alan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0.035$, $p=0.037$, $p=0.034$, $p=0.023$, $p=0.034$). Kolistine dirençli bakterilerin görülme sıklığı koroner arter hastalığı olan hastalar, trakeostomi olan hastalar, mekanik ventilasyon uygulanan hastalar, enteral beslenen hastalarda ve karbapenem tedavisi alan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p=0.035$, $p=0.037$, $p=0.034$, $p=0.023$, $p=0.034$).

Sonuç: Kolistin kullanırken özellikle kolistine doğal dirençli bakterilerin sıklığında artış görülebileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle ampirik tedavide kolistine alternatif antibiyotikler kullanılarak hem kolistine direnç gelişimi hem de kolistine doğal dirençli bakterilerinin sıklığı azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: Kolistin; *Proteus*; *Serratia*; *Morganella*; *Burkholderia cepacia*

Geliş Tarihi/Received: 24/08/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 21/08/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.12.2021

ABSTRACT

Identification of Risk Factors for Healthcare-Associated, Intrically Colistin Resistant Microorganisms Infection: A 12-Year Single Center Experience

Esra KAYA KILIÇ¹, Cemal BULUT², Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ¹, Şerife ALTUN DEMİRCAN¹, Salih CESUR¹, Fatma Şebnem ERDİNÇ¹, Ayşe Esra KARAKOÇ³, Erkan BÜYÜKDEMİRCİ⁴, Sami KINIKLI¹

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

² Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³ Clinic of Microbiology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴ T.R. Ministry of Health, Provincial Directorate of Health, Ankara, Turkey

Introduction: Colistin is one of the commonly used antibiotics in intensive care units for the treatment of multidrug-resistant bacterial infections, especially caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* family members. The common use of colistin may result in emergence of colistin resistance, occurrence of unwanted side effects as well as an increased incidence of intrinsically colistin-resistant microorganisms. The present study aimed to investigate the effect of colistin use on the incidence of intrinsically colistin-resistant microorganisms and the distribution of these microorganisms in a tertiary hospital.

Materials and Methods: Accordingly, the relationship between colistin use and the incidence of *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii* and *Stenotrophomonas maltophilia* strains, which are colistin-resistant bacteria, isolated from healthcare-associated infections between January 2006 and September 2018 was evaluated. A total of 222 patients diagnosed with healthcare-associated infections were included in our study. Patients were divided into two groups as identified intrinsically colistin resistant bacteria and those infected with resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*.

Results: Two hundred and twenty-two patients were included in the study. Rates of colistin-resistant microorganisms were as follows: *Proteus spp.*, 29%; *Serratia spp.*, 9.9%; *Morganella spp.*, 6.8%; *S. maltophilia*, 6.8%; *B. cepacia*, 2.7%; and *Providencia spp.*, 0.5%. Findings revealed a 2.28-fold increase in the incidence of intrinsically colistin-resistant bacteria with the use of colistin. The incidence of colistin-resistant bacteria was statistically significantly higher in patients with coronary artery disease, patients with tracheostomy, and patients on mechanical ventilation, enteral feeding and carbapenem therapy compared to the control group ($p=0.035$, $p=0.037$, $p=0.034$, $p=0.023$, $p=0.034$).

Conclusion: It should be kept in mind when using colistin that the frequency of intrinsically colistin-resistant bacteria may increase and alternatives to colistin should be used to reduce both the emergence of colistin resistance and the frequency of intrinsically colistin-resistant bacteria.

Key Words: Colistin; *Proteus*; *Serratia*; *Morganella*; *Burkholderia cepacia*

GİRİŞ

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi 2019'da Avrupa'daki yıllık ölümlerin yaklaşık 33.000'inden dirençli mikroorganizmaların sorumlu olduğunu bildirmiştir^[1]. Geçen son birkaç dekada, ciddi bakteriyel patojenler çoklu ilaca dirençli (ÇİD) forma dönüşmüştür^[2,3]. Bu durum özellikle ÇİD *Acinetobacter* ve *Pseudomonas spp.*'nin etken olduğu sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlarda bir polimiksin türevi olan kolistin kullanımını artırmıştır^[4-8]. Kolistin tedavisi sıklıkla karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, bazı *Enterobacter spp.*), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi çok ilaca dirençli mikroorganizmalar için kullanılmaktadır.

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik ya da çoklu ilaca dirençli etkenlere yönelik kullanılması, kullanılan antibiyotiklere direnç gelişmesine ya da bu antibiyotiklere dirençli ajanlarla enfeksiyon gelişmesine neden olmaktadır^[9]. Bilindiği üzere *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* ve *Morganella morganii* suşlarının hepsi ve bazı *Stenotrophomonas maltophilia* suşları kolistine doğal dirençli bakterilerdir^[10]. Bu etkenlerin hastane enfeksiyonu oranları %0.2-1.9 arasında değişmektedir ve literatürde zaman zaman bu bakterilere bağlı salgınlar bildirilmektedir^[11].

Bu nedenlerle, çalışmamızda bir üçüncü basamak hastanede, 12 yıllık sürede retrospektif olarak, kolistin doğal dirençli mikroorganizmaların

enfeksiyon etkeni olarak görülme sıklığı, kolistin kullanımının bu mikroorganizmaların dağılımları üzerine olan etkisinin ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma bir üçüncü basamak hastane olan 600 (90 yatak yoğun bakım) yataklı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde vaka-kontrol çalışması olarak yapılmıştır. Ocak 2006-Eylül 2018 yılları arasında, etken olarak *K. pneumoniae*, *E. coli*, *B. cepacia*, *S. marcescens*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *M. morganii* ve *S. maltophilia* saptanan, sağlık bakım ilişkili enfeksiyon tanısı konulmuş 222 hasta çalışmaya alındı.

Hastalar kolistin doğal dirençli suşlarla infekte olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki hastalar kolistin doğal dirençli bakterilerle infekte olmuş, sağlık bakım ilişkili enfeksiyon tanısı alan hastalardı. Bu gruba 126 hasta alındı. Kontrol grubu sağlık bakım ilişkili enfeksiyon tanısı almış, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacriaceae (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.), ile infekte hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubuna 95 hasta dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş altı hastalar dahil edilmedi. Balgam, dış kulak, periton ve plevral sıvıda üremesi olan dört hasta, sayının az olması nedeni ile istatistiksel analizlerin yanlış sonuçlanmasına sebep olabileceğinden analizlere dahil edilmedi.

Hastaların demografik özellikleri, komorbidite durumları, kateter varlığı ya da uygulanan girişimler ve kullanılan antibiyotikler hastane elektronik bilgi sistemi üzerinden ve enfeksiyon kontrol komitesi kayıtlarından elde edildi.

Araştırma verisi SPSS (Statistical Package For Social Sciences for Windows v.22,0, SPSS Inc. Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma, ortanca (min-maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra Ki-Kare testi ve Fisher'in kesin testi uygulandı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak farklı prediktörlerin kolistine doğal dirençli bakteri üremesi durumuna etkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışmanın etik kurulu onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Uygulama Hastanesi'nden 18.08.2021 tarihinde, 632/2021 karar numarası ile alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 110'u kadın (%49) ve 112'si erkekti (%51). Hastaların yaş ortalaması 69.05 ± 18.82 (min. 18.00 ve maks. 95.00) idi. Yatış süresi ortalaması 61.41 ± 56.18 (min. 3 ve maks. 375) gün olarak saptandı.

Kolistine dirençli mikroorganizmalar sırasıyla; %29 *Proteus* spp., %9.9 *Serratia* spp., %6.8 *Morganella* spp., %6.8 *S. maltophilia*, %2.7 *B. cepacia* ve %0.5 *Providencia* spp. olarak belirlendi.

Her iki grup karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı olan, trakeostomi olan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek sıklıkla kolistine doğal dirençli bakteriler üredi ($p = 0.035$, $p = 0.037$, $p = 0.034$). Diabetes mellitus, renal yetmezlik, serebrovasküler olay, kronik obstrüktif akciğer tüpü kalp yetmezliği, entübasyon varlığı, H2 reseptör antagonisti kullanımı ve nazogastrik tüp varlığı her iki grupta karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Enteral beslenen hastalarda, enteral beslenme olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek sıklıkla kolistine doğal dirençli bakteri ürediği saptandı ($p = 0.023$). Periferik arteriyel kateter, periferik venöz kateter, santral venöz kateter, TPN, bilinç kapallığı, dekübit yarası, transfüzyon, göğüs tüpü ve üriner kateter varlığı ile kolistine doğal dirençli bakteri üreme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Karbapenem tedavisi alan hastalarda anlamlı derecede yüksek sıklıkla kolistine doğal dirençli bakteri üredi ($p = 0.034$). Kolistin tedavisi verilen hastalarda anlamlı derecede yüksek sıklıkla kolistine doğal dirençli bakteri üredi ($p = 0.007$). İrdelenen diğer antibiyotikler piperasilin tazobaktam, vankomisin, linezolid, tigesiklin ve kinolon kullanımı ile kolistine doğal dirençli bakteri üreme durumu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 1. Hastalardan alınan kültürde kolistine doğal dirençli mikroorganizma üremesi durumunun bazı risk faktörlerine göre karşılaştırması

Yaş	Kontrol Grubu		Kolistine Doğal Direnç		p*
	Ortalama (± SD)		Ortalama (± SD)		
	68.27 ± 17.7		69.4 ± 18.2		
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					
Kadın	45	46	65	52	0.338
Erkek	53	54	54	48	
Diabetes Mellitus (n= 218)					
Var	27	37.0	46	63.0	0.093
Yok	71	49.0	74	51.0	
Böbrek Yetmezliği (n= 218)					
Var	13	35.1	24	64.9	0.188
Yok	85	47.0	96	53.0	
Hipertansiyon (n= 218)					
Var	51	43.2	67	56.8	0.576
Yok	47	47.0	53	53.0	
SVO (n= 218)					
Var	31	51.7	29	48.3	0.220
Yok	67	42.4	91	57.6	
KAH (n= 218)					
Var	18	32.7	37	67.3	0.035
Yok	80	49.1	83	50.9	
KOAH (n= 218)					
Var	17	45.9	20	54.1	0.894
Yok	81	44.8	100	55.2	
Kalp Yetmezliği (n= 218)					
Var	18	43.9	23	56.1	0.881
Yok	80	45.2	97	54.8	
Trakeostomi (n= 218)					
Var	40	37.7	66	62.3	0.037
Yok	58	51.8	54	48.2	
Entübasyon (n= 218)					
Var	76	43.2	100	56.8	0.282
Yok	22	52.4	20	47.6	
H2 reseptör Antagonisti (n= 218)					
Var	93	44.5	116	55.5	0.734**
Yok	5	55.6	4	44.4	
Mekanik Ventilasyon (n= 218)					
Var	68	41.0	98	59.0	0.034
Yok	30	57.7	22	42.3	
Nazogastrik Tüp (n= 218)					
Var	76	43.7	98	56.3	0.451
Yok	22	50.0	22	50.0	

%: Satır yüzdesi.

* Pearson Ki-kare uygulanmıştır.

** Fisher'in kesin testi uygulanmıştır.

KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Kolistin doğal dirençli bakteriler en sık kan kültürlerinde izole edildi (%68.3). Bunu sırasıyla derin trekeal aspirat kültürü (%66), yara kültürü (%63.4) ve idrar kültürü (%42) izledi. Kontrol grubu mikroorganizmalarının %59.2'si idrar, %12.2'si derin trakeal aspirat, %15.3'ü yara, %13.3'ü kan

kültüründen üretildi. Bakterilerin ürettiği vücut sıvıları ile kolistine doğal dirençli bakteri üremesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p < 0.005$) (Tablo 4).

Çok değişkenli analizlerde KAH, trakeostomi, mekanik ventilasyon, enteral beslenme varlığı,

Tablo 2. Hastalardan alınan kültürlerde kolistine doğal dirençli mikroorganizma üremesi durumunun diğer bazı risk faktörlerine göre karşılaştırması

	Kontrol		Kolistine Doğal Direnç		p
	Sayı	%*	Sayı	%*	
Periferik arteriyel kateter (n= 218)					
Var	63	42.3	86	57.7	0.244*
Yok	35	50.7	34	49.3	
Periferik venöz kateter (n= 218)					
Var	94	44.1	119	55.9	0.177**
Yok	4	80.0	1	20.0	
Santral venöz kateter (n= 218)					
Var	82	43.6	106	56.4	0.320*
Yok	16	53.3	14	46.7	
TPN (n= 218)					
Var	51	43.2	67	56.8	0.576*
Yok	47	47.0	53	53.0	
Enteral beslenme (n= 218)					
Var	71	41.0	102	59.0	0.023*
Yok	27	60.0	18	40.0	
Bilinç kapallılığı (n= 218)					
Var	46	41.1	66	58.9	0.236*
Yok	52	49.1	54	50.9	
Dekübit (n =218)					
Var	47	40.9	68	59.1	0.200*
Yok	51	49.5	52	50.5	
Transfüzyon (n= 218)					
Var	45	42.9	60	57.1	0.549*
Yok	53	46.9	60	53.1	
Göğüs tüpü (n= 218)					
Var	10	33.3	20	66.7	0.168*
Yok	88	46.8	100	53.2	
Üriner kateter (n= 218)					
Var	85	46.7	97	53.3	0.243*
Yok	13	36.1	23	63.9	

%; Satır yüzdesi.

* Pearson Ki-kare uygulanmıştır.

** Fisher'in kesin testi uygulanmıştır.

Tablo 3. Hastalardan alınan kültürde kolistine doğal dirençli mikroorganizma üremesi durumunun kültür öncesinde kullanılan antibiyotiğe göre karşılaştırılması

	Kontrol		Kolistine Doğal Direnç		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Karbapenem (n= 218)					
Var	68	41.0	98	59.0	0.034*
Yok	30	57.7	22	42.3	
Piperasilin tazobaktam (n= 218)					
Var	70	48.6	74	51.4	0.130*
Yok	28	37.8	46	62.2	
Vankomisin (n= 218)					
Var	22	43.1	29	56.9	0.766*
Yok	76	45.5	91	54.5	
Linezolid (n= 218)					
Var	6	37.5	10	62.5	0.533*
Yok	92	45.5	110	54.5	
Kolistin (n= 218)					
Var	19	30.6	43	69.4	0.007*
Yok	79	50.6	77	49.4	
Tigesiklin (n= 218)					
Var	4	66.7	2	33.3	0.412**
Yok	94	44.3	118	55.7	
Kinolon (n= 218)					
Var	9	34.6	17	65.4	0.259*
Yok	89	46.4	103	53.6	

%: Satır yüzdesi.

* Pearson Ki kare uygulanmıştır.

** Fisher'in kesin testi uygulanmıştır.

karbapenem, kolistin kullanımının kolistin doğal dirençli bakterilerin üremesi üzerine etkisi incelendi. Kolistin kullanımının doğal dirençli bakteri üremesini 2.3 kat artırdığı tespit edildi (%95 GA 085-4.811 OR: 2.284 p= 0.030) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Kolistin, polimiksin grubunda yer alan ve ÇİD gram-negatif basillerin ampirik ve kültür sonuçlarına göre düzenlenen tedavilerinde sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir. Son yıllarda, başta karbapenem grubu antibiyotikler olmak üzere, çoğul ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri, *Acinetobacter baumannii* ve *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde en sık kullanılan antibiyotikler içerisinde kolistin ve polimiksin B yer almaktadır. Kolistin kullanımına

bağlı olarak direnç gelişimi yanı sıra kolistine bağlı yan etkiler ve kolistine doğal dirençli bakterilerin sıklığında artış istenmeyen durumlardır.

Proteus spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp., *S. maltophilia*, *B. cepacia* ve *Providencia* spp. çalışmamızda değerlendirdiğimiz kolistin intrinsek dirençli bakterilerdir^[10]. Bu mikroorganizmaların sağlık bakım ilişkili infeksiyonlarda etken olarak nadir görülmelerine rağmen zaman zaman hastanelerde salgın yaptıkları da literatürde görülmektedir^[12-16]. İntrinsek kolistin direnci transformasyon ve konjugasyon yolu ile duyarlı *E. coli* suşlarına da aktarılabilir^[17,18]. Aktarılan kolistin direncinin, ÇİD gram-negatif basillerin görülme sıklığını daha da artıracağı ve tedavisini zorlaştıracığı da aşıkardır. Bu nedenlerle, kolistin intrinsek dirençli bakterilerin

Tablo 4. Hastalardan kültür alınan yere göre kolistine doğal dirençli mikroorganizma üremesi durumunun karşılaştırılması

	Kontrol		Kolistine Doğal Direnç		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Kültür alınan yer (n= 218)					
Yara-püy	15	36.6	26	63.4	0.005*
Kan	13	31.7	28	68.3	
İdrar	58	58.0	42	42.0	
Derin trakeal aspirat	12	33.3	24	66.7	

%: Satır yüzdesi.

* Pearson Ki kare uygulanmıştır.

Tablo 5. Kolistine doğal dirençli bakteri üremesine etki eden değişkenleri değerlendirmek için yapılan lojistik regresyon analizi

Risk Faktörleri	%95 Güven Aralığı			p*
	OR	Alt	Üst	
KAH ^b	1.215	0.563	2.624	0.620
Trakeostomi ^b	1.253	0.615	2.555	0.535
Mekanik ventilasyon ^b	1.059	0.382	2.936	0.913
Enteral beslenme ^b	1.556	0.702	3.450	0.276
Karbapenem ^c	1.219	0.573	2.594	0.607
Kolistin^c	2.284	1.085	4.811	0.030

a: Kadının erkeğe göre, b: Varlığının yokluğuna göre, c: Kullanımının kullanılmamasına göre, OR: Odds Ratio.

*:Lojistik Regresyon analizi uygulanmıştır.

etken olarak izole edilmesinde risk faktörlerinin belirlenmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde kolistin kullanımına bağlı olarak kolistine doğal dirençli mikroorganizmaların sıklığında artış bildiren çalışmalar mevcuttur. Üriner izolatlarda üreyen *Providencia stuartii* için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastanede yıllar içinde kolistin ve tigesiklin kullanımındaki artış incelenmiştir. Beş yıllık periyotta kolistin kullanımı artarken, tigesiklin kullanımının değişmediği saptanmıştır. *P. stuartii* izolatlarındaki artış da kolistin kullanımındaki artışla ilişkilendirilmiştir^[19]. Abat ve arkadaşları çalışmalarında, 5 yıllık bir dönemde 4847 hastanın verilerini incelemiştir. İnfeksiyonlar toplum kaynaklı ve sağlık bakım ilişkili olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmalarında yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalmanın ve inhaler kolistin tedavisi almanın kolistin intrinsek dirençli bakterilerin izolasyonu 2.2 kat

artırdığını saptamışlardır^[20]. Benzer şekilde Mer-kier ve arkadaşlarının çalışmalarında kolistin kullanımının artması ile beş yıllık incelemede *P. stuartii* suşlarında dramatik bir artış izlenmiştir^[21]. Arjan-tin'de yapılan bir çalışmada altı aylık dönemde, kolistin kullanımındaki %40 artış sonrası dirençli *Serratia* suşlarının neden olduğu menenjit salgını saptanmış ve aynı dönemde *Proteus mirabilis*'e bağlı gelişen infeksiyon sıklığının arttığı tespit edilmiştir^[22]. Bununla birlikte Yunanistan'da yapılan bir çalışmada kolistin kullanımının kolistin intrinsek dirençli bakterilerin izolasyonuna direkt etkisi gösterilememiş ancak bu etkenlerin hastane kaynaklı infeksiyonlara neden olduğunu saptanmıştır^[23].

Kolistin kullanımına bağlı, kolistine doğal di-rençli mikroorganizmaların görülme sıklığında artışa neden olan risk faktörleri; daha öncesinde kolistin tedavisi almış olmak olarak belirlenmiştir^[19-21].

Çalışmamız sonucunda kolistin kullanımının, kolistin doğal dirençli bakterilerin üreme sıklığını 2.2 kat artırdığını saptadık. Bu bulgu literatürde bildirilen risk faktörleri ile uyumludur. Ancak çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak saptanmasa da koroner arter hastalığı öyküsü olan, trakeostomili izlenen, mekanik ventilasyon uygulanan, enteral beslenen ve karbapenem tedavisi alan hasta grubunda, kolistin doğal dirençli mikroorganizmaların daha sık görülebileceği hatırlanmalı ve ampirik antibiyotik seçiminde bu durumların varlığına dikkat edilmelidir.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıyla doğal dirençli bakterilerin ya da fırsatçı etkenlerin seçileceği bilinen bir gerçektir. Verilerin derlendiği periyotta hastanemizde kolistin doğal dirençli bakterilerin neden olduğu bir salgına rastlanmamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalar ve olası salgınları önlemek için bu çalışmanın literatüre katkı sağlacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışmada 12 yıllık verilerin değerlendirilmesi çalışmaya değer katmaktadır. Ancak risk faktörü olarak kolistin doğal dirençli bakterilerin mortalite üzere etkilerinin, yıllara göre kolistin kullanım oranlarındaki değişiklikler ile kolistin doğal dirençli bakterilerin görülme sıklığı arasındaki ilişkinin ve yoğun bakımda yatış sürelerinin irdelenmemiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ayrıca çalışma periyodunda karbapenemaz üreten diğer bakterilerdeki artış da incelenmemiştir.

Sonuç olarak, yoğun bakım ünitelerinde ÇİD gram-negatif bakterilerin tedavisinde kolistin kullanmaya karar verirken bu durumun hastalarda kolistine doğal dirençli mikroorganizmaların görülme sıklığını artırabileceği unutulmamalıdır. Bilindiği üzere, kolistin kullanımından, hastanelerdeki direnç profilleri göz önüne alındığında, kaçınmak kolay görünmemektedir. Daha önce kolistin tedavisi almış olmak, koroner arter hastalığı, trakeostomi, enteral beslenme ve mekanik ventilasyon gibi altta yatan risk faktörleri varsa ampirik tedavide alternatif antibiyotiklerin kullanılması, kültür sonuçları elde edildikten sonra hızla de-eskalasyon yapılması kolistin doğal dirençli bakteri infeksiyonlarının azaltılmasında faydalı olabilir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 18.08.2021, Karar no: 632/2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: EKK, CB

Analiz/Yorum: EKK, EB

Veri sağlama: AB, AEK

Yazım: EKK, ŞAD

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FŞE, SC, SK

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European economic area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19(1):56-66.
2. WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Available from:
4. Levin AS, Barone AA, Penço J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1008.
5. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36(9): 1111.
6. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003;7(5):78-83.

7. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):154-60.
8. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(2):115.
9. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):183.
10. Sisirak M, Hukic M. An outbreak of multidrug-resistant *Serratia marcescens*: The importance of continuous monitoring of nosocomial infections. *Acta Medica Academica* 2013; 42: 25-31.
11. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Gaubert MR, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(8):917-34.
12. Protonotariou E, Poulou A, Politi L, Meletis G, Chatzopoulou F, Malousi A, et al. Clonal outbreak caused by VIM-4-producing *Proteus mirabilis* in a Greek tertiary-care hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56(2):106060.
13. Cremet L, Bemer P, Rome J, Juvin ME, Navas D, Bourigault C, et al. Outbreak caused by *Proteus mirabilis* isolates producing weakly expressed TEM-derived extended-spectrum β -lactamase in spinal cord injury patients with recurrent bacteriuria. *Scand J Infect Dis* 2011;43(11-12):957-61.
14. Cilli F, Nazli-Zeka A, Arda B, Sipahi OR, Aksit-Barik S, Kepeli N, et al. *Serratia marcescens* sepsis outbreak caused by contaminated propofol. *Am J Infect Control* 2019;47(5):582-4.
15. Redondo-Bravo L, Gutiérrez-González E, San Juan-Sanz I, Fernández-Jiménez I, Ruiz-Carrascoso G, et al. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatology unit of a Spanish tertiary hospital: Risk factors and control measures. *Am J Infect Control* 2019;47(3):271-9.
16. Yamunadevi VR, Ramasubramanian V, Senthur Nambi P, Samundeevari P, Ramakrishnan N. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteraemia in a tertiary care centre due to contaminated ultrasound probe gel. *J Hosp Infect* 2018;100(4):e257-e258.
17. Oikonomou O, Liakopoulos A, Phee LM, Betts J, Mevius D, Wareham DW, et al. *Providencia stuartii* isolates from Greece: co-carriage of cephalosporin (*blaSHV-5*, *blaVEB-1*), carbapenem (*blaVIM-1*), and aminoglycoside (*rmtB*) resistance determinants by a multidrug-resistant outbreak clone. *Microb Drug Resist* 2016;22:379-86.
18. Tijet N, Richardson D, MacMullin G, Patel SN, Melano RG. Characterization of multiple NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* isolates from the same patient. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3648-51.
19. Hayakawa K, Marchaim D, Divine GW, Pogue JM, Kumar S, Lephart P, et al. Growing prevalence of *Providencia stuartii* associated with the increased usage of colistin at a tertiary health care center. *Int J Infect Dis* 2012;16(9):e646-8.
20. Abat C, Desboves G, Olaitan AO, Chaudet H, Roattino N, Fournier PE, et al. Increasing burden of urinary tract infections due to intrinsic colistin-resistant bacteria in hospitals in Marseille, France. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45(2):144-50.
21. Merlier AK, Rodríguez MC, Togneri A, Brengi S, Osuna C, Pichel M, et al. Out-break of a cluster with epidemic behavior due to *Serratia marcescens* after colistin administration in a hospital setting. *J Clin Microbiol* 2013;51:2295-302.
22. Samonis G, Korbila IP, Maraki S, Michailidou I, Vardakas KZ, Kofteridis D, et al. Trends of isolation of intrinsically resistant to colistin *Enterobacteriaceae* and association with colistin use in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1505-10.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Esra KAYA KILIÇ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

E-posta: esrakayakilic@gmail.com