Solunumsal Yoğun Bakım Ünitesinde Florokinolon Kullanımının Hastane Kökenli MRSA Enfeksiyonu Gelişimine ve Prognoza Etkisi

The Effect of Fluoroquinolone Use in the Respiratory Intensive Care Unit on the Development of Hospital-Acquired MRSA Infection and Its Prognosis

Nigar DİRİCAN¹, A. Tolga ÖZ², Hüsni PULLUKÇU³, Şöhret AYDEMİR⁴, Feza BACAĞOĞLU⁵

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.

¹ Suleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Isparta, Turkey.

² İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

² Izmir University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Izmir, Turkey.

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

³ Ege University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey.

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

⁴ Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Izmir, Turkey.

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

⁵ Ege University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Izmir, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 16.07.2013 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 22.11.2013

ÖZET

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), dünya çapında yaygın, ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bazı çalışmalarda, MRSA enfeksiyonlarının yüksek oranda görülmesiyle uzun süreli florokinolon (FQ) kullanımı arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışmada, solunumsal yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde FQ kullanımının, hastane kökenli MRSA enfeksiyonu gelişimi ve mortalite üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Tek merkez deneyimi olarak, iki yıl boyunca solunumsal YBÜ'de izlenen hastaların klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. FQ kullanımının MRSA enfeksiyonu gelişimiyle olan ilişkisi korelasyon analizi, mortalite ile olan ilişkisi de regresyon analizi kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 302 hastanın 93 (%30.7)'ünde FQ tedavisi kullanıldığı belirlenmiş; yaş ortalamaları 71.1 ± 12.5 yıl olan bu hastaların 64'ünün erkek olduğu gözlenmiştir. İzlem sırasında hastaların %11.9 (36/302)'ünde MRSA enfeksiyonu gelişmiş; FQ tedavisi uygulanan hastalarda ise MRSA enfeksiyonu görülme oranı %15.1 (14/93) olarak saptanmıştır. FQ tedavisi alan ve MRSA enfeksiyonu gelişen 14 hastanın sekizinde ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), altısında sekonder bakteriyemi belirlenmiştir. FQ kullanımıyla MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında pozitif bir korelasyon saptanmakla

İletişim (Correspondence): Dr. Nigar Dirican, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Cünür 32260, Isparta, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 246 211 3236, **E-posta (E-mail):** nigardirican@yahoo.com

birlikte, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [$P= 0.521$ (*Spearman*), $p= 0.037$ (*Pearson*)]. Çalışmada ayrıca, FQ kullanılan hastaların YBÜ'ye yatışı sırasında bakılan CRP ve lökosit düzeyleri için sınır değerleri belirlenmiş (sırasıyla; 7.85 mg/L ve 7650 hücre/mm^3) ve bu değerlerin MRSA enfeksiyonu gelişimiyle ilişkisi araştırılmıştır. Buna göre, yüksek lökosit düzeyleri ($> 7650/\text{mm}^3$) ile MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanırken ($P= 0.017$, $p= 0.246$), CRP düzeyleriyle anlamlı bir ilişki ($P= 0.121$, $p= 0.178$) gözlenmemiştir. FQ kullanılan hastalarda mortalite oranı %42 (39/93) olarak izlenmiş; malignite varlığı, son altı ay içinde hastaneye yatış hikayesi ve hastane enfeksiyonu gelişiminin, mortalite riskini artırdığı (sırasıyla; $p= 0.020$, $p= 0.038$ ve $p= 0.024$) saptanmıştır. Yapılan çok değişkenli analiz sonucunda FQ kullanılan hastalarda, malignite (OR: 2.280, $p= 0.002$), re-entübasyon uygulamaları (OR: 4.071, $p= 0.005$), VIP gelişimi (OR: 5.097, $p= 0.009$) ve 7 günden uzun süre FQ kullanımı (OR: 3.63, $p= 0.003$) olmak üzere mortalite ile ilişkili dört bağımsız risk faktörü tanımlanmıştır. Sonuç olarak verilerimiz, YBÜ'de yatan hastalarda florokinolon kullanımının, hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonu gelişimini anlamlı olarak artırmadığını ve > 7 gün FQ kullanımının, mortaliteyi etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiş; ayrıca YBÜ'ye yatış anındaki yüksek lökosit düzeylerinin, MRSA enfeksiyonu gelişimi açısından bir öngörü belirteci olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar sözcükler: Yoğun bakım ünitesi; hastane enfeksiyonu; florokinolon; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*; MRSA; risk faktörü.

ABSTRACT

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) which exhibits a worldwide spread, has become a serious public health problem. There are several studies indicating that there may be a relationship between the high rate of MRSA infections and long-term use of fluoroquinolones. The aim of this study was to investigate the effect of fluoroquinolone (FQ) use in the respiratory intensive care unit (ICU) on the development of the hospital-acquired MRSA infection and mortality. This was a single center experience, in which the clinical and laboratory data of the patients who were hospitalized in the respiratory ICU for two years, were retrospectively evaluated. The relationship between FQ use and the development of MRSA infection was evaluated with correlation analysis, and its relationship with the mortality was evaluated with regression analysis. A total of 302 patients were included in the study and 93 (30.7%) of them were found to be treated with FQs. Sixty-four of those 93 patients were male and the mean age was 71.1 ± 12.5 years. During the follow-up, MRSA infections developed in 11.9% (36/302) of the patients, and the rate of MRSA infection in FQ using patients was 15.1% (14/93), of them eight were ventilator-associated pneumonia (VAP) and six were secondary bacteremia. Although a positive correlation was found between FQ use and the development of MRSA infection, it was not statistically significant [$P= 0.521$ (*Spearman*), $p= 0.037$ (*Pearson*)]. In addition cut-off values for CRP and leukocyte counts, which were checked when a patient with FQ use admitted to the ICU, were determined as 7.85 mg/L and $7.650/\text{mm}^3$, respectively. The analysis of the relationship between CRP, leukocyte counts and the development of MRSA infection revealed a statistically significant positive relationship between high leukocyte levels ($> 7.650/\text{mm}^3$) and the development of MRSA infection ($P= 0.017$, $p= 0.246$), but no such relationship for the CRP levels ($P= 0.121$, $p= 0.178$). The mortality rate in patients with FQ use was found as 42% (39/93), and it was determined that malignancy, history of admission to hospital in the previous six months and the presence of a hospital-acquired infection increased the risk of mortality ($p= 0.020$, $p= 0.038$ and $p= 0.024$, respectively). In the multivariate analysis, four independent risk factors related to the mortality in patients under FQ treatment were determined, namely malignancy (OR: 2.280, $p= 0.002$), re-intubation practices (OR: 4.071, $p= 0.005$), VAP (OR: 5.097, $p= 0.009$) and the use of FQ > 7 days (OR: 3.63, $p= 0.003$). In conclusion, our data indicated that the use of FQs in the ICU did not increase the development of hospital-acquired MRSA infection significantly, and FQ use for more than seven days was an independent risk factor for mortality. Additionally, it was thought that high leukocyte counts might be a predictive marker for the development of MRSA infection.

Key words: Intensive care unit; nosocomial infection; fluoroquinolone; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA; risk factor.

GİRİŞ

Antimikrobiyal ilaçlara dirençli mikroorganizmaların özellikle yoğun bakım ünitelerinde giderek yaygınlaşması, önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir¹. Yoğun bakımlarda saptanan en önemli nozokomiyal patojenlerden biri, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'dur. Yoğun bakımda çok ilaca dirençli (MDR) patojenlerle gelişen enfeksiyonlar için risk faktörleri arasında; ileri yaş, eşlik eden hastalıklar (maligniteler, böbrek yetmezliği, diyabet vb.), yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne alınmadan önce uzun süreli hastanede kalış öyküsü, invazif girişimsel cihazların varlığı (foley idrar kateteri, santral venöz kateterler, endotrakeal tüpler vb.), yeni geçirilmiş cerrahi veya invazif işlemler ve sağlık personeliyle hastadan hastaya patojenlerin taşınması sayılabilir^{2,3}. MDR patojenlerle enfeksiyon gelişimiyle, antibiyotik özellikle de sefalosporin ve florokinolon (FQ) kullanımı arasında oldukça kuvvetli ilişki bulunmuştur⁴⁻⁶. Ayrıca, FQ kullanım süresiyle antibiyotik direnci gelişimi arasında da ilişki saptanmıştır⁷. MDR patojenler ile YBÜ'de gelişen enfeksiyonlarda; sağlık harcamaları ve mortalite oranlarında artma, hastanede kalış süresinde uzama gözlenmiştir⁸. Ayrıca, YBÜ'de ampirik FQ kullanımının, mortaliteyi de artırdığı gösterilmiştir⁹. Bu çalışmanın amacı, solunumsal YBÜ'de yatan hastalarda FQ kullanımının, hastane kökenli MRSA enfeksiyonu gelişimi ve mortaliteyle olan ilişkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına ait sekiz yataklı yoğun bakım ünitesinde iki yıl boyunca izlenen 302 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların, altta yatan hastalık ve immün süpresyon durumları, son üç ay içerisinde sistemik kortikosteroid kullanımı, son altı ay içerisinde geçirilen cerrahi ve diğer invazif işlemleri, başvuru APACHE II skoru, PaO₂/FiO₂ oranı, sepsis ve organ yetmezlikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile FQ kullanım bilgileri kaydedildi. Ayrıca YBÜ izlemlerinde; kateter, entübasyon, trakeotomi ve invazif mekanik ventilasyon uygulamaları, parenteral beslenme, fiberoptik bronkoskop kullanımı, peptik ülser profilaksisi, gelişen enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımlarıyla YBÜ'de kalış süreleri ve sağkalım bilgileri elde edildi.

İstatistiksel analizlerde; kategorik değişkenler için ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri, parametrik ölçümler için *Student's t*-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi. CRP ve lökosit düzeylerinin sınır değerlerinin belirlenmesi için ROC eğrisi analizi uygulandı. FQ kullanılan hastalarda; MRSA enfeksiyonu gelişimi ile risk faktörleri arasındaki ilişkiyi saptamak için Spearman korelasyon analizi, mortaliteyle ilişkili risk faktörlerini belirlemek için ise Cox regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda, solunumsal YBÜ'de iki yıl boyunca izlenen 302 hastanın retrospektif değerlendirilmesi sonunda 93 hastanın FQ kullandığı tespit edilmiştir. Bu hastaların 64'ü erkek, 29'u kadın olup, yaş ortalamaları 71.1 ± 12.5 yıldır. Hastaların 81'inin levoflok-

sasin, 12'sinin ise moksifloksasin kullandığı belirlenmiş; FQ uygulamasının 80 hastada parenteral, 13 hastada oral yolla yapıldığı izlenmiştir. Ortalama FQ kullanım süresi 8.1 ± 4.2 gün olarak bulunmuştur. FLQ kullanılan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Florokinolon kullanılan 93 hastanın 8'inde ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP), 6'sında VİP'in yanı sıra sekonder bakteriyemi olmak üzere toplam 14 (%15.1) hastada MRSA'ya bağlı hastane enfeksiyonu geliştiği belirlenmiştir. Ayrıca, FQ tedavisi alan hastaların 21'i VİP'li olmak üzere toplam 26 (%28)'sında, MRSA dışı mikroorganizmalara bağlı (11

Tablo 1. Florokinolon Kullanılan Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş (ortalama $\pm$ SD) (yıl)	71.1 $\pm$ 12.5
Cinsiyet (E) (n, %)	64 (68.8)
Yatış tanısı (n, %)	
KOAHA alevlenmesi	45 (59.1)
TKP	16 (17.2)
HKP	8 (8.6)
Enfekte bronşektazi	2 (2.2)
Pulmoner tromboemboli	2 (2.2)
Diğer	10 (%10.8)
Ek hastalık* (n, %)	
KOAHA	59 (63.4)
Diyabet	20 (21.5)
Malignite	15 (16.1)
Bronşektazi	12 (12.9)
KBY	3 (3.2)
BDH	3 (3.2)
Astım	2 (2.2)
Ek hastalık yok	16 (17.2)
İmmün süpresyon (n, %)	
Solid organ malignitesi	11 (11.8)
Hematolojik malignite	4 (4.3)
Kortikosteroid kullanımı	14 (15.1)
Sitostatik kullanımı	5 (5.4)
İmmün süpresyon yok	59 (63.4)
Operasyon, son 6 ay içinde (n, %)	3 (3.2)
Hastanede yatış (n, %)	
Son 6 ay içinde	27 (29)
Son 12 ay içinde	32 (34.4)
Antibiyotik kullanımı (n, %)	
Son 1 ay içinde	18 (19.4)
Son 3 ay içinde	19 (20.4)

* 30 olguda (%32.2) birden fazla ek hastalık saptanmıştır.
E: Erkek; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; TKP: Toplum kaynaklı pnömoni; HKP: Hastane kaynaklı pnömoni; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; BDH: Bağı dokusu hastalığı.

Acinetobacter, 4 *Pseudomonas aeruginosa*, 3 *Acinetobacter* + *P.aeruginosa*, 3 *Enterococcus* spp., 1 *Enterobacter* spp. + *Acinetobacter*, 1 *Escherichia coli*, 1 *Acinetobacter* + *E.coli*, 1 *Chryseomonas luteola*, 1 *Candida* spp.) hastane enfeksiyonu geliştiği saptanmıştır.

Florokinolon kullanan hastaların 15 (%16.1)'inde, son bir ay içinde diğer antibiyotiklerin de [Nonpsödomonal sefalosporin (7), amoksisilin-klavulonat (4), piperasilin-tazobaktam (2), antipsödomonal sefalosporin (1), teikoplanin (1)] kullanıldığı görülmüş ve bu hastalarla MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($P= 0.002$, $p= 0.322$) (Tablo II).

Florokinolon kullanan hastaların YBÜ'ye yatışları sırasında bakılan CRP ve lökosit düzeyleri için sınır değerleri sırasıyla 7.85 mg/L ve 7650 hücre/mm³ olarak belirlenmiştir. Buna göre; yüksek lökosit değerine (> 7650 hücre/mm³) sahip olan hastalar ile MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanırken ($P= 0.017$, $p= 0.246$), yüksek CRP değerleri (> 7.85 mg/L) ile MRSA enfeksiyonu gelişimi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır ($P= 0.121$, $p= 0.178$).

Florokinolon kullanan hastaların prognozu değerlendirildiğinde mortalite oranının %42 (39/93) olduğu görülmüştür. Mortalite oranları; malignitesi olan hastalarda (%92.9'a karşı %38.9, $p= 0.020$), son 6 ayda hastanede yatış öyküsü bulunanlarda (%59.3'e karşı %34.8, $p= 0.038$) ve izleminde MRSA dışı mikroorganizmalara bağlı hastane enfeksiyonu gelişenlerde (%60'a karşı %33.3, $p= 0.024$) daha yüksek bulunmuştur. FQ kullanılan hastalarda mortaliteye etki eden risk faktörleri önce tek değişkenli analizle

Tablo II. Florokinolon Kullanan YBÜ Hastalarında MRSA Enfeksiyonu Gelişimi ile İlişkili Risk Faktörleri

Risk faktörleri	P*	p*
Yaş	0.048	0.206
Yoğun bakım yatış süresi	< 0.001	0.579
Diyabet	0.004	0.294
Operasyon (son 6 ay içinde)	0.028	0.229
İlave başka grup antibiyotik kullanımı (son 1 ay içinde)	< 0.001	0.532
Tip II solunum yetmezliği	0.016	0.250
Santral venöz kateter	0.028	0.229
Total parenteral beslenme	0.004	0.298
Entübasyon	< 0.001	0.376
Re-entübasyon	0.03	0.395
Trakeostomi	< 0.001	0.450
Nozokomiyal enfeksiyon	< 0.001	0.507
Lökosit sayısı** $> 7650/\text{mm}^3$	0.017	0.246

* P: Spearman korelasyon katsayısı; p: Pearson korelasyon katsayısı (anlamlılık < 0.05).

** Lökosit sayısı sınır değeri $7650/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiştir.

belirlenmiş (Tablo III); daha sonra sonuçlar çok değişkenli analizle değerlendirildiğinde; malignite tanısı bulunması, re-entübasyon yapılması, VİP gelişimi ve > 7 gün FQ kullanımı, mortaliteyle ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (Tablo IV).

Hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonu gelişen 36 hastanın demografik özellikleri Tablo V'te, enfeksiyon için risk faktörleri ise Tablo VI'da gösterilmiştir. Hastaların hiçbirinde, son 6 ay içinde MRSA enfeksiyonu ve glikopeptid kullanımı öyküsü bulunmadığı görülmüştür. Hastaların YBÜ'ye yatışı sırasında ortalama APACHE II skoru 24.8 ± 6.2 ve $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı 173.3 ± 72.9 olarak hesaplanmıştır.

Tablo III. Florokinolon Kullanılan Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Analiz ile Değerlendirilmesi

Risk faktörleri	Sayı	%95 CI	OR	p
Erkek cinsiyet	64	0.779-2.877	1.49	0.234
> 65 yaş	69	0.423-2.07	0.93	0.872
Diyabet	20	0.383-1.513	0.761	0.436
Malignite	15	1.106-3.450	1.218	0.001
Kronik böbrek yetmezliği	3	0.067-1.233	0.287	0.093
Operasyon (son 3 ay içinde)	3	0.153-1.709	0.511	0.274
Hastanede yatış (son 3 ay içinde)	18	0.239-0.953	0.478	0.036
Tip II solunum yetmezliği	65	1.716-7.123	3.49	0.001
Santral venöz kateter	9	0.377-1.93	0.854	0.704
Parenteral beslenme	53	0.998-3.758	1.93	0.051
Fiberoptik bronkoscopi	10	0.459-2.29	1.025	0.95
Entübasyon	57	0.943-4.494	2.059	0.070
Re-entübasyon	18	1.333-7.076	3.071	0.008
Trakeostomi	8	1.00-6.971	2.64	0.050
Ventilatörle ilişkili pnömoni	14	1.430-10.822	3.934	0.008
Kinolon kullanım süresi (> 7 gün)	43	1.816-8.822	4.003	0.001
CRP (> 7.85)	42	0.196-0.906	0.422	0.027
Lökosit (> 7650/mm ³)	78	0.250-1.326	0.576	0.195

CI: Confidence interval, OR: Odds Ratio.

Tablo IV. Florokinolon Kullanılan Hastalarda Mortaliteye Etki Eden Bağımsız Risk Faktörleri

Risk faktörleri	%95 CI	OR	p
Malignite	1.123-4.650	2.280	0.002
Re-entübasyon	1.525-10.850	4.071	0.005
Ventilatörle ilişkili pnömoni	1.504-17.276	5.097	0.009
Kinolon kullanım süresi (> 7 gün)	1.593-8.620	3.63	0.003

CI: Confidence interval, OR: Odds Ratio.

Tablo V. MRSA Enfeksiyonu Gelişen Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş (ortalama $\pm$ SD) (yıl)	67.1 $\pm$ 16.2
Cinsiyet (E) (n, %)	27 (75)
Yatış tanısı (n, %)	
KOAHA alevlenmesi	11 (30.6)
HKP	11 (30.6)
TKP	6 (16.7)
Nötropenik ateş	2 (5.6)
Diğer	6 (16.7)
Ek hastalık* (n, %)	
KOAHA	21 (58.3)
Diyabet	14 (38.9)
Malignite	6 (16.7)
KBY	4 (11.1)
BDH	3 (8.3)
Bronşektazi	2 (5.6)
Karaciğer sirozu	2 (5.6)
İmmün süpresyon (n, %)	
Solid organ malignitesi	5 (13.9)
Hematolojik malignite	1 (2.8)
Kortikosteroid kullanımı	5 (13.9)
Sitostatik kullanımı	1 (2.8)
Operasyon; son 6 ay içinde (n, %)	4 (11.1)
Hastanede yatış (n, %)	
Son 6 ay içinde	18 (50)
Son 12 ay içinde	19 (52.8)
Antibiyotik kullanımı (n, %)	
Son 1 ay içinde	18 (50)
Son 3 ay içinde	19 (52.8)

* 12 (%33.3) olguda birden fazla ek hastalık saptanmıştır.

E: Erkek; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; HKP: Hastane kaynaklı pnömoni; TKP: Toplum kaynaklı pnömoni; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; BDH: Bağı dokusu hastalığı.

Tablo VI. MRSA Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

Risk faktörleri	Sayı (%)
Kateterizasyon	17 (47.2)
Parenteral beslenme	24 (66.7)
Sistemik kortikosteroid kullanımı	21 (58.3)
Florokinolon tedavisi	14 (38.9)

MRSA'nın en sık endotrakeal aspirat (ETA; n= 21) örneklerinden izole edildiği izlenmiş; bunu sırasıyla mini-bronkoalveoler lavaj (BAL; n= 5), kan (n= 3), BAL (n= 2), ETA + mini-BAL (n= 2), ETA + BAL + kan (n= 1), BAL + kan + plevra (n= 1) ve ETA + mini-BAL + kan + plevra (n= 1) izlemiştir.

Hastaların 33 (%91.7)'ünde MRSA'ya bağlı VİP, 6 (%16.7)'sında bakteriyemi (3'ünde VİP'e sekonder) saptanmıştır. MRSA'ya bağlı hastane enfeksiyonu gelişen 36 olgunun 22 (%61.1)'sinde bakteriyolojik eradikasyon sağlandığı belirlenmiştir.

Yoğun bakımda enfeksiyon gelişimi için belirlenen risk faktörleri, MRSA enfeksiyonu gelişen hastalarda daha yüksek oranda bulunmakla beraber, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$, Tablo VII). MRSA enfeksiyonu gelişen hastaların 21 (%58.3)'inde medyan 10.9 ± 5.5 gün antipsödomonal sefalosporin, 14 (%38.9)'ünde ise medyan 7.6 ± 8.8 gün FQ (11 hastada levofloksasin, 2 hastada sip-rofloksasin, 1 hastada moksifloksasin) kullanımı olduğu saptanmıştır. FQ kullanımının MRSA enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olup olmadığını değerlendirmek için; önce, MRSA enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen hastalarda FQ kullanımı karşılaştırılmıştır. Buna göre FQ kullanımı, MRSA enfeksiyonu gelişen hastalarda (14/36; %38.9), gelişmeyen hastalardan (79/266; %29.7) daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.262$). FQ kullanan ve kullanmayan hastalarda MRSA enfeksiyonu gelişme oranları karşılaştırıldığında ise MRSA enfeksiyonu gelişme oranı, FQ kullanılan hastalarda (14/93; %15.1), kullanılmayan hastalardan (22/209; %10.5) daha yüksek olarak saptanmıştır ($p = 0.262$). Ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı olmadığından, hastanede FQ kullanımının, MRSA enfeksiyonu gelişimini anlamlı olarak artırmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo VII. Hastane Kaynaklı MRSA Enfeksiyonu Gelişme Durumuna Göre Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

Risk faktörleri	MRSA enfeksiyonu	
	Var (n= 36)	Yok (n= 266)
Yaş (ortalama $\pm$ SD) (yıl)	67.1 $\pm$ 16.2	65.9 $\pm$ 15.9
Cinsiyet (E) (n, %)	27 (75.0)	180 (67.7)
Hastanede yatış öyküsü; son 12 ay içinde (n, %)	19 (52.8)	111 (41.7)
Ek hastalık (n, %)	32 (88.9)	231 (86.8)
Diyabet	14 (38.9)	68 (25.6)
Antibiyotik kullanımı; son 3 ay içinde (n, %)	19 (52.8)	102 (38.3)
Hastalık şiddeti-APACHE II (ortalama $\pm$ SD)	24.8 $\pm$ 6.2	23.4 $\pm$ 5.3
Kateterizasyon (n, %)	17 (47.2)	102 (38.3)
Parenteral beslenme (n, %)	24 (66.7)	120 (45.1)
Sistemik kortikosteroid kullanımı (n, %)	21 (58.3)	94 (35.3)
Florokinolon tedavisi (n, %)	14 (38.9)	79 (29.7)

Hastanede MRSA enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite oranı %75 (27/36) olarak saptanmış; mortaliteyle demografik özellikler ve risk faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmemiştir.

TARTIŞMA

Göğüs hastalıkları solunumsal YBÜ’de, FQ kullanımıyla hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonu gelişimi arasındaki ilişkinin retrospektif olarak değerlendirildiği tek merkezli bu çalışmada; YBÜ’de FQ kullanımının, hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonu gelişimini anlamlı olarak artırmadığı tespit edilmiştir. Ancak bu hasta grubunda, YBÜ’ye yatış sırasında saptanan lökosit düzeyi yüksekliğinin MRSA enfeksiyonu gelişimini öngören bir belirteç, yedi günü aşan FQ kullanımının da mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

Yeni nesil florokinolonlar, gram-pozitif bakterilerin tedavisinde etkili olacakları düşünülmüş, 1990’lı yılların ikinci yarısında yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak “SENTRY- Antimicrobial Surveillance” programında alınan birçok kan kültüründe, stafilokokların yeni kuşak florokinolonlara dirençli olduğu gösterilmiştir¹¹. Metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) ve MRSA ile kolonize olgular karşılaştırıldığında; hastaya uygulanan antibiyotik sayısı ve tedavi süresi ile MRSA enfeksiyonu gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur¹². Antibiyotik grupları içinde sefalosporinler ve florokinolonların MRSA kolonizasyonunu kolaylaştırdığı, bu antibiyotiklerin kullanımı arttıkça MRSA kolonizasyon ve enfeksiyon insidansının arttığı gözlenmiştir¹². Özellikle FQ kullanımı ve uzun kullanım süresinin, MRSA enfeksiyonu gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmektedir^{12,13}. Lafaurie ve arkadaşlarının¹⁴ çalışmasında, florokinolon kullanımının kısıtlandığı 10 yıllık bir süreçte, MRSA enfeksiyonu gelişiminde de azalma olduğu ifade edilmektedir. Schneider-Lindner ve arkadaşları¹⁵, 1981 MRSA hastasını içeren çalışmalarında, birden fazla antibiyotik kullanımıyla MRSA enfeksiyon riskinin arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, FQ kullanımı ile MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında düşük düzeyde pozitif ilişki saptanmış, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($P=0.521$, $p=0.037$). Bu sonuç, hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir. Öte yandan çalışmamızda, Schneider-Lindner ve arkadaşlarının¹⁵ verilerine benzer şekilde, hastaneye yatışından itibaren FQ kullanan hastalar içerisinde, son bir ayda başka bir grup antibiyotik kullananlar incelendiğinde; FQ ile birlikte başka antibiyotiklerin kullanımıyla MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($P=0.002$, $p=0.322$).

Yüksek lökosit düzeylerinin, inflamasyon göstergesi olarak bir çok klinik durumla ilişkili ve prognostik değeri olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir^{16,17}. Ayrıca, enfeksiyon hastalıkları sırasında da lökosit sayısında artış olduğu bilinmektedir^{18,19}. Miedzybrodzki ve arkadaşları²⁰ MRSA enfeksiyonuna karşı kullanılan antibakteriyel tedaviyle lökosit sayısında azalma saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bir hayvan modelinde de, BALB/c farelere intraperitoneal olarak MRSA enjeksiyonu sonrası, periferik nötrofil sayısında artış olduğu

görülmüştür²¹. İnflamasyona yanıt olarak, nötrofillerin kemik iliğinde üretimi ve periferik kana salınımı hızla artarken lenfosit sayısı azalmaktadır^{22,23}. Lökosit sayısının iki temel bileşeni olan nötrofil ve lenfosit sayılarında gerçekleşen bu değişikliklerle, lökosit sayısının normal duruma göre artacağı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da, FQ tedavisi uygulanan hastalarda, yatıştaki yüksek lökosit düzeyleriyle izlemde MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. YBÜ'de takip edilen hastalarda total parenteral nütrisyon uygulaması, diyabet varlığı, yoğun bakımda kalış süresi, entübasyon ve santral venöz kateter uygulamalarının, MRSA ve diğer patojenlere bağlı nozokomiyal enfeksiyonları artırdığı gösterilmiştir²⁴⁻²⁶. Çalışmamızda da FQ kullanılan hastalarda benzer risk faktörleri ile MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında ilişki saptanmıştır.

Çalışmamızda, FQ kullanılan hastalardan malignitesi olanlar, son altı ay içerisinde hastaneye yatış öyküsü bulunanlar ve diğer mikroorganizmalara bağlı hastane enfeksiyonu gelişenlerde mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Yoğun bakımda FQ kullanımının mortaliteyi artırması; dirençli mikroorganizmalara bağlı hastane enfeksiyonu sıklığının artması, yoğun bakımda kalış sürelerinin uzaması ve ilaca bağlı QT uzaması gibi kardiyak yan etkilerden kaynaklanabilmektedir⁹. Çalışmamızda, yoğun bakımda FQ kullanılan hastalarda, malignite varlığı, re-entübasyon uygulamaları, VIP gelişimi ve 7 günden uzun süreli florokinolon kullanımı olmak üzere mortalite ile ilişkili dört bağımsız risk faktörü saptanmıştır. Alvarez-Lerma ve arkadaşlarının²⁷ yapmış olduğu çalışmada ise, yoğun bakımda levofloksasin veya levofloksasin ile kombine antibiyotik kullanılan hastalarda mortaliteyle ilişkili risk faktörleri, kombine antibiyotik tedavisi (OR 3.07; %95 CI 1.23-7.65), septik şok (OR 3.49; %95 CI 1.30-9.39) ve tedavi başarısızlığı (OR 32.6; %95 CI 13.5-78.9) olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızın en önemli kısıtlamaları; tek merkezli olması, retrospektif yapılması ve hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada; solunumsal YBÜ'ye yatırılan hastalarda, FQ kullanımıyla MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, pozitif bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. FQ kullanılan hastalarda, yatıştaki yüksek lökosit düzeyleri ile hastane kaynaklı MRSA enfeksiyonu gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş; ayrıca, yedi günü aşan FQ kullanımının mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. YBÜ'de florokinolon başlanan hastalarda, başvuru lökosit düzeylerinin hastane enfeksiyonlarını öngörmede basit ve ucuz bir belirteç olarak kullanılabileceği ve FQ kullanım süresinin bir haftayı aşmaması gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu sonuçların desteklenmesi için daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(11): 996-1011.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302(21): 2323-9.

3. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136(11): 834-44.
4. Park SY, Kang CI, Joo EJ, et al. Risk factors for multidrug resistance in nosocomial bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 2012; 18(5): 518-24.
5. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003; 290(22): 2976-84.
6. Trouillet JL, Vaugnat A, Comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002; 34(8): 1047-54.
7. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007; 195(12): 1818-27.
8. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 1991; 91(3): 179-84.
9. Baudel JL, Tankovic J, Carrat F, et al. Does nonadherence to local recommendations for empirical antibiotic therapy on admission to the intensive care unit have an impact on in-hospital mortality? *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(3): 491-8.
10. Hill DA, Herford T, Parratt D. Antibiotic usage and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an analysis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42(5): 676-7.
11. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl 2): 114-32.
12. Melo EC, Fortaleza CM. Case-case-control study of risk factors for nasopharyngeal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical-surgical intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2009; 13(6): 398-402.
13. Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33(2): 283-9.
14. Lafaurie M, Porcher R, Donay JL, Touratier S, Molina JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and fluoroquinolone resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolation rates: a 10 year study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(4): 1010-5.
15. Schneider-Lindner V, Delaney JA, Dial S, Dascal A, Suissa S. Antimicrobial drugs and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(7): 994-1000.
16. Hisamuddin NA, Azlan K. The use of laboratory and physiological parameters in predicting mortality in sepsis induced hypotension and septic shock patients attending the emergency department. *Med J Malaysia* 2012; 67(3): 259-64.
17. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg* 2013; 100(3): 322-9.
18. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348(2): 138-50.
19. Hoser GA, Skirecki T, Złotorowicz M, Zielinska-Borkowska U, Kawiak J. Absolute counts of peripheral blood leukocyte subpopulations in intraabdominal sepsis and pneumonia-derived sepsis: a pilot study. *Folia Histochem Cytobiol* 2012; 50(3): 420-6.
20. Miedzybrodzki R, Fortuna W, Weber-Dabrowska B, Górski A. A retrospective analysis of changes in inflammatory markers in patients treated with bacterial viruses. *Clin Exp Med* 2009; 9(4): 303-12.
21. Matsumoto Y, Adjei AA, Yamauchi K, et al. A mixture of nucleosides and nucleotides increases bone marrow cell and peripheral neutrophil number in mice infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Nutr* 1995; 125(4): 817-22.

22. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer* 2005; 93(3): 273-8.
23. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JE, et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 97(9): 1266-70.
24. Çağatay AA, Özcan PE, Gulec L, et al. Risk factors for mortality of nosocomial bacteraemia in intensive care units. *Med Princ Pract* 2007; 16(3): 187-92.
25. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (Suppl 3): 171-6.
26. Warren DK, Guth RM, Coopersmith CM, Merz LR, Zack JE, Fraser VJ. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(10): 1032-40.
27. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, León C, Sanchez M, Bermejo B; Study Group on Levofloxacin Use in the ICU. Levofloxacin in the treatment of pneumonia in intensive care unit patients. *J Chemother* 2004; 16(6): 549-56.