

SALGININ ŞİFRESİ

Ralstonia Kaynaklı İki Farklı Salgının Epidemiyolojik Analizi

Dr. Öğr. Üyesi Özge ÖZGEN TOP



Salgın nedir?



Belirli bir yer, zaman ve popölasyonda
Beklenenden daha fazla sayıda vakanın görölmesi

**Salgın analizinin
basamakları nelerdir?**

Salgını Doğrula

Vakaların sayısı gerçekten beklenenden fazla mı? Tanı ve bildirim hatalarını dışla

Vaka Tanımı ve Vaka Arama

Kimin vaka olarak kabul edileceğini belirle, olguları sistematik şekilde topla

Tanımlayıcı Analiz (Kişi–Yer–Zaman)

Vakaların kimlerde, nerede ve ne zaman görüldüğünü incele; epidemiyolojik eğri ve harita oluştur

Hipotez Geliştir ve Test Et

Olası kaynak, bulaşma yolu ve risk faktörlerini belirle; analitik çalışmalarla doğrula

Kontrol ve Önlemleri Uygula

Kaynağı ortadan kaldır, bulaşmayı engelle, yeni vakaları önle

Bulguları Paylaş

Sonuçları raporla, yetkililer ve toplumla iletişime geç, gelecekteki salgınları önlemeye katkı sağla

Monoclonal outbreak of *Ralstonia solanacearum* catheter-related bloodstream infection associated with contaminated package of normal saline solution in a tertiary care hospital

Özlem GÜZEL TUNÇCAN^{1,*} , Murat DİZBAY¹ , Hasan Selçuk ÖZGER¹ , Sidre ERGANİŞ² , Fatma Nur AKSAKAL³ ,
Meltem YALINAY² , Gülelendam BOZDAYI² , Kayhan ÇAĞLAR² 

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

²Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

³Department of Public Health, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Received: 12.10.2020 • Accepted/Published Online: 24.11.2020 • Final Version: 28.06.2021

Outbreak of bacteremia caused by *Ralstonia insidiosa* isolated from a contaminated blood gas syringe

Elif Ayça ŞAHİN^{1,*} , Özge ÖZGEN TOP² , Pınar AYSERT YILDIZ² , Elif Seren TANRIVERDİ³ , Hasan Selçuk ÖZGER² ,
Barış OTLU³ , Özlem GÜZEL TUNÇCAN² , Murat DİZBAY² , Ayşe KALKANCI¹ , Kayhan ÇAĞLAR¹ 

¹Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye

²Department of Infectious Disease, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye

³Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye

Received: 10.10.2024 • Accepted/Published Online: 23.12.2024 • Final Version: 18.02.2025

1. Salgın



Turkish Journal of Medical Sciences

<http://journals.tubitak.gov.tr/medical/>

Research Article

Turk J Med Sci
(2021) 51: 1027-1032
© TÜBİTAK
doi:10.3906/sag-2010-121

Monoclonal outbreak of *Ralstonia solanacearum* catheter-related bloodstream infection associated with contaminated package of normal saline solution in a tertiary care hospital

Özlem GÜZEL TUNÇCAN^{1,*} , Murat DİZBAY¹ , Hasan Selçuk ÖZGER¹ , Sidre ERGANİŞ² , Fatma Nur AKSAKAL³ ,
Meltem YALINAY² , Gülendam BOZDAYI² , Kayhan ÇAĞLAR² 

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

²Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

³Department of Public Health, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Received: 12.10.2020 • Accepted/Published Online: 24.11.2020 • Final Version: 28.06.2021

20 Mayıs 2019



Erişkin hematoloji servisindeki bir hastanın **kateter kan kültüründe *Ralstonia solanacearum*** üremesi

Sonraki 2 hafta boyunca



Aynı birimde yeni bir olgu saptanmadı

5. haftada



7 hastanın kan kültürlerinde *R. solanacearum* üremesi tespit edildi

R. solanacearum üremelerindeki artışın fark edilmesiyle birlikte Enfeksiyon kontrol komitesi toplanarak salgın analizini başlattı

Literatür taraması



Olgu tanımı ve hipotez oluşturuldu



**Kan kültürleri pozitif olan tüm erişkin ve pediatrik hastalar salgın
analizine dahil edildi**

Literatürde ne var?



Ralstonia???

Nonfermentatif gram-negatif basiller grubunda yer alan yeni ortaya çıkan fırsatçı patojen

Ralstonia pickettii

En sık tespit edilen
Ralstonia türü

Çeşitli ülkelerde
farmasötik solüsyonların
kontaminasyonuna
neden olarak sağlık
hizmetiyle ilişkili
enfeksiyonlara yol
açmıştır

Ralstonia solanacearum

Ralstonia mannitolilytica

Ralstonia insidiosa

Ralstonia pickettii'ye
en yakın tür

Kontamine solüsyonlar aracılığıyla **hastane kaynaklı salgınlara** neden olabilir

Ralstonia solanacearum

Toprak kökenli bir bakteri

Bakteriyel solgunluk (Bacterial wilt)
olarak bilinen yaygın bir bitki
hastalığı



Muzun Moko hastalığı



Patatesin kahverengi çürüklüğü



İnsanlarda enfeksiyon vakaları nadir olmakla birlikte
O zamana kadar ***R. solanacearum*** kaynaklı insanlarda bir salgın
tanımlanmamıştı

Ralstonia nerelerde bulunur???



- Hem hastane hem de çevresel ortamlarda bulunan
- Fırsatçı ve su kaynaklı mikroorganizmalar
- **Musluk suyu, endüstriyel su dağıtım sistemleri ve laboratuvarlarda saflaştırılmış su sistemleri** gibi çeşitli su kaynaklarında hayatta kalabilir ve çoğalabilir

- Bu nedenle, bu mikroorganizmalar **serum fizyolojik, intravenöz ilaçlar, distile su veya solunum solüsyonları** gibi hasta bakımında kullanılan solüsyonları kontamine edebilir



Ralstonia hangi enfeksiyonlara yol açabilir?

**Kan dolaşımı
enfeksiyonları**

Pnömoni

Osteomyelit

Menenjit

Dezenfeksiyon işlemlerine dirençli olmaları
Su kaynaklarında ve besin düzeyi düşük ortamlarda yaşayabilme yetenekleri nedeniyle
Nozokomiyal salgınlara yol açabilirler

Salgın analizine dahil edilen b6l6mler

Pediyatrik ve
erişkin hematoloji

Onkoloji

Nefroloji

Gastroenteroloji

Acil servis

Yoğun bakımlar

Salgın analizine dâhil edilen bu birimler hastanenin farklı blok ve katlarında yer almakta olup
Bu birimler arasında personel geçiři bulunmamakta

20 Mayıs 2019'dan 3 Ekim 2019'a kadar

34 hastada, kateter ve/veya periferik kan k6lt6rlerinde ***Ralstonia solanacearum*** izole edildi

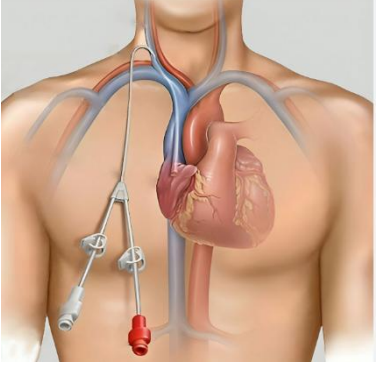
Enfeksiyon kontrol komitesi, *R. solanacearum*'a bağlı kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların **epidemiyolojik verilerini** ve **predispozan risk faktörlerini** inceledi



Hastaların tamamı (1 ay ile 85 yaş arasında) immüno**kompromize**



Uzun süreli santral venöz kateter veya **Hickman kateter** mevcuttu



Santral venöz kateterlerin yerleştirilmesi ve bakımına ilişkin **kontrol listeleri** ve bu listelere **uyum düzeyleri** gözden geçirildi



Daha önce *Ralstonia* türleriyle ilişkili bakteriyemilerin **kontamine solüsyonlarla bağlantılı** olabileceği bildirilmiş olduğundan, **tedavi solüsyonları** ve **kateter bakım malzemeleri** değerlendirildi

Mikrobiyolojik örnekler, hastaların kan kültürlerinin yanı sıra çevresel kaynaklardan da alındı

Distile sular

Batikonlar

Serum fizyolojik

Yatak başı oksijen
kavanozları

Nemlendiriciler

Heparin
solüsyonları

Dekstroz
solüsyonları

Musluk suları ve
lavabolar

Ancak bu kültürlerde bakteri üremesi saptanmadı

Depolama alanına inceleme için gidildi



Depolama alanında serum fizyolojik torbalarının ambalajları içinde sızıntılar, hava kabarcıkları ve su damlacıkları bulunduğu görüldü



Serum fizyolojik torbalarının yüzeyinden ve plastik ambalajın iç kısmından kültür alındı



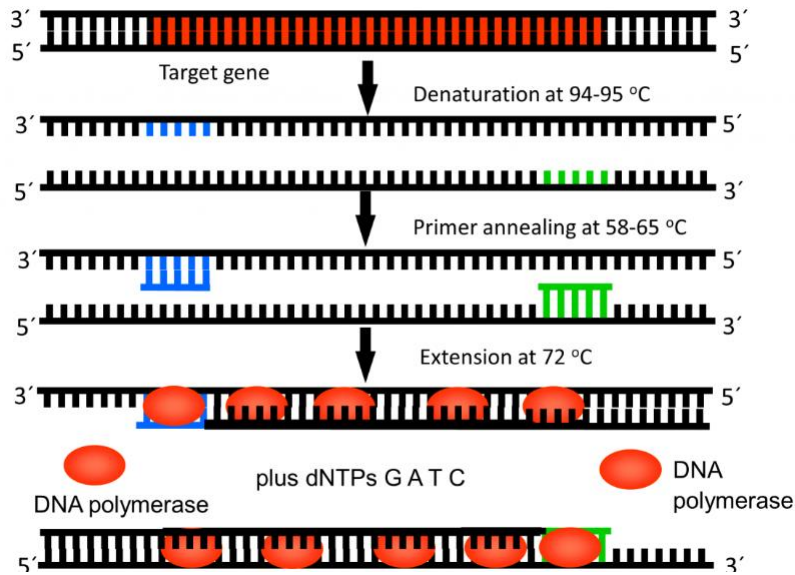
Alınan kültürlerde *Ralstonia solanacearum* üredi



Mikrobiyolojik Tanımlama

- Kan örnekleri, **otomatik kan kültür sistemi (Bact/ALERT® 3D)** kullanılarak değerlendirildi
- Katı besiyerinde üreyen isolatlar, **MALDI-TOF MS** kullanılarak tür düzeyinde tanımlandı
- Antibiyotik duyarlılıkları belirlemek için **VITEK-2 antimikrobiyal duyarlılık test sistemi** kullanıldı





Moleküler Analiz

- *Ralstonia solanacearum* izolatları arasındaki klonal ilişkiyi incelemek amacıyla **rastgele başlatılmış polimeraz zincir reaksiyonu (AP-PCR, Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction)** tekniği kullanıldı
- Klonal suşların belirlenebilmesi için, **Chen ve ark. [7]** tarafından tanımlanan yöntem doğrultusunda **16S rRNA geninin geliştirilmiş Sanger dizileme tekniği** uygulandı **GenBank veritabanındaki [16S ribozomal RNA dizileri (bakteriler ve arkeler)]** nükleotid BLAST analizlerinde kullanıldı
- FASTA formatındaki nükleotid okuma verileri, **filogenetik benzerlik analizi** temelinde değerlendirildi
- Elde edilen genomik sonuçlar, **MALDI-TOF proteomik profilleriyle** uyum gösterdi
- En yüksek benzerlik oranına sahip olan tanımlama sonucu, ilgili tür veya cins olarak kabul edildi

Serum fizyolojik solüsyonlarının hastanenin tamamında kullanılması nedeniyle,
***Ralstonia spp.* sürveyansı tüm hastaneye yayıldı**

Bu sürveyans sonucunda toplam ***R. solanacearum*'a bağlı kateter ilişkili bakteriyemi**
olguları

Erişkin hematoloji: **10 olgu**

Onkoloji: **2 olgu**

Pediyatrik hematoloji: **8 olgu**

Nefroloji: **6 olgu**

Yoğun bakım ünitesi: **4 olgu**

Diğer birimler: **4 olgu**

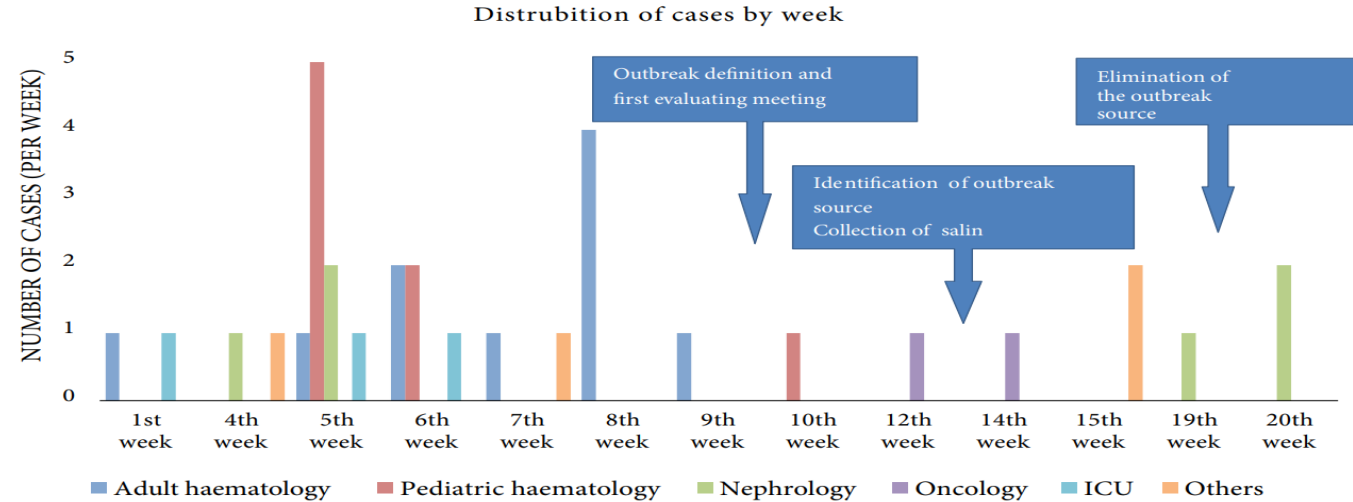


Figure 1. Distribution of cases by weeks.

Bu kontamine ambalajların, **sağlık çalışanlarının elleri aracılığıyla**
Özellikle immünoompromize hastalarda ***R. solanacearum* kateter kolonizasyonu** veya
bakteriyemiye yol açtığı düşünöldü



Tüm serum fizyolojik solösyonları birimlerden **geri çekilerek üretici firmaya gönderildi**
ve durum **sağlık otoritelerine bildirildi**

Hipotezimizi doğrulamak için, *Ralstonia solanacearum* izolatları arasında, AP-PCR yöntemi ve **16S rRNA** geninin Sanger dizileme analizi kullanılarak **klonal analiz** yapıldı

Tüm *R. solanacearum* izolatlarının **monoklonal ve birbirine özdeş** olduğu saptandı

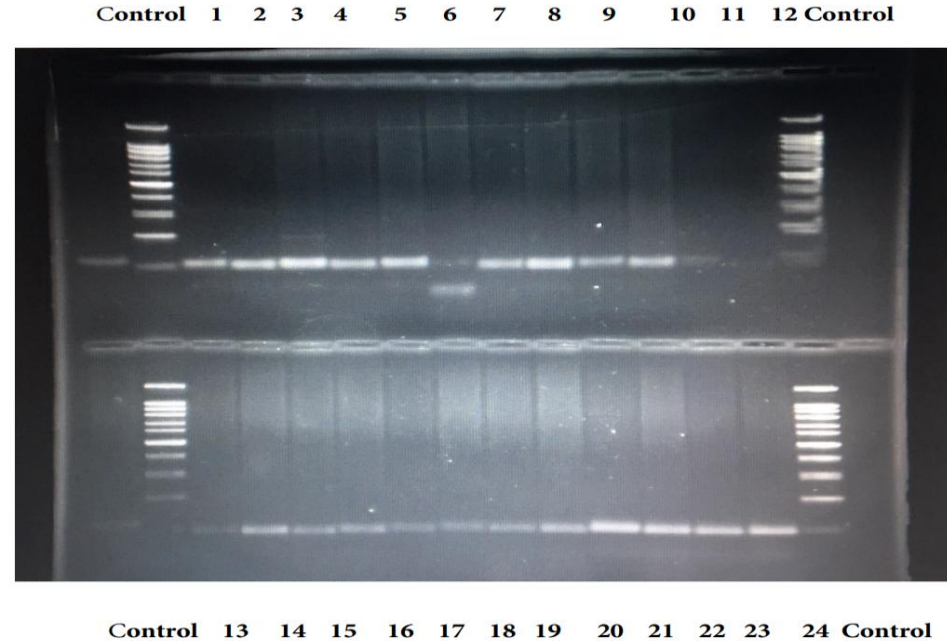


Figure 2. AP-PCR profiles of *Ralstonia solanacearum*.

Hem hasta hem de çevresel örneklerden elde edilen suşların
Antibiyotik duyarlılık testleri

- Kinolonlar
- Penisilin
- 3. kuşak sefalosporinler
- Karbapenemler ve
- Trimetoprim-sülfametoksazol'e duyarlı;
- Aminoglikozidlere dirençli

Kontamine serum fizyolojik paketleriyle ilişkili olduğu kanıtlanan bu salgın, birimlerde dağıtılmış olası tüm kontamine solüsyonların **toplanmasıyla kontrol altına alındı**



Son olgudan sonra **yeni vaka tespit edilmedi**



Tüm hastalar, **kateterlerin çıkarılması** ve **antibiyotik tedavisi** ile tamamen iyileşti

Özetle

Ralstonia solanacearum enfeksiyonları nadir görülmekle birlikte, ***R. pickettii*** ile ilişkili bazı olgular bildirilmiş

Bu salgın analizinde toplam **34 olguda *R. solanacearum*'a bağlı bakteriyemi** saptandı

Farklı servislerdeki hastaları etkileyen ve **kontamine serum fizyolojik paketlerinden kaynaklanan monoklonal bir salgındı**

- **Ralstonia** izolatlarının özellikle **su kaynaklarında**, hastanelerde ve endüstriyel üretim alanlarında bulunabildiği ve **biyofilm oluşturabildiği** bildirilmiş
- Bu literatür verileri, **hastane salgınlarına yol açabilen serum fizyolojik kontaminasyonunun**, endüstriyel üretim sırasında gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir

- Bizim salgınımızda **kontaminasyon serum fizyolojik paketlerinde** saptanmış, ancak solüsyonun kendisinde **intrinsik kontaminasyon** tespit edilmemişti
- Bu durum, vaka sayısının sınırlı kalmasını açıklayabilmekteydi

- Salgınıımızda, olası kontamine serum fizyolojik solüsyonlarının hastanenin geneline yaygın şekilde kullanılmış olmasına rağmen, vaka sayısı **belirli birimlerle sınırlı** kalmıştı
- Bu durum, **düşük virölanslı bakterilerin yalnızca duyarlı konaklarda bakteriyemiye neden olabilmesi** ile açıklanabilir

- Ayrıca analiz ettiğimiz hastaların neredeyse tamamında **santral venöz veya port kateter** mevcuttu
- Bu nedenle, **immün baskılanma ve komorbid hastalıkların yanı sıra, santral venöz kateterler** de *Ralstonia spp.* bakteriyemisi için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir

Sonuç olarak, immünsuprese hasta sayısının artması ve invaziv girişimlerin yaygınlaşması, ***R. solanacearum* gibi düşük virülanslı patojenlerin klinik önemini artırmakta**

Bu salgın, hastane ortamında ***R. solanacearum'a* bağlı kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu** ile ilgili ilk tanımlanan salgındı

2. Salgın



Turkish Journal of Medical Sciences

<http://journals.tubitak.gov.tr/medical/>

Research Article

Turk J Med Sci

(2025) 55: 265-270

© TÜBİTAK

doi:10.55730/1300-0144.5967

Outbreak of bacteremia caused by *Ralstonia insidiosa* isolated from a contaminated blood gas syringe

Elif Ayça ŞAHİN^{1,*} , Özge ÖZGEN TOP² , Pınar AYSERT YILDIZ² , Elif Seren TANRIVERDİ³ , Hasan Selçuk ÖZGER² ,
Barış OTLU³ , Özlem GÜZEL TUNÇCAN² , Murat DİZBAY² , Ayşe KALKANCI¹ , Kayhan ÇAĞLAR¹

¹Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye

²Department of Infectious Disease, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Türkiye

³Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Inonu University, Malatya, Türkiye

Received: 10.10.2024

• Accepted/Published Online: 23.12.2024

• Final Version: 18.02.2025

1 Ağustos 2021



Yoğun bakım ünitesinde bir hastanın periferik kan kültüründe ***Ralstonia insidiosa*** üremesi

Aynı hafta içerisinde



Aynı yoğun bakımda yatan başka bir hastanın kateter kan kültüründe de ikinci ***R. insidiosa*** üremesi

İlerleyen zamanlarda



Erişkin ve pediatri servisleri ile yoğun bakımlarda periferik ve/veya kateter kan kültürlerinde ***R. insidiosa*** üremesi devam

R. insidiosa üremelerindeki artışın fark edilmesiyle birlikte
Enfeksiyon kontrol komitesi toplanarak salgın analizini başlattı
Bu süre zarfında, **28 hastanın kan kültüründe *R. insidiosa*** tespit edildi

Salgın analiz eğrisi oluşturuldu

Number of cases



Figure 1. Curve of the outbreak.

Eylül ayı başında haftalık beş olguluk belirgin bir pik izlendi

Ardından **Eylül ortası** ve **Ekim sonlarında** daha küçük pikler görüldü

Bu kümelenme paterninin, **tek bir kaynaktan kaynaklanan salgına veya tekrarlayan maruziyete** işaret edebileceği düşünüldü



Enfeksiyon Kontrol Komitesi, *R. insidiosa* bakteremisi tanısı alan hastaların epidemiyolojik verilerini ve predispozan risk faktörlerini değerlendirdi



Ortak bir risk faktörü saptanmadı



Hastaların **yaş ortalaması 35 (aralık: 0–80)** idi ve hastalar farklı servislerde yatmaktaydılar

Salgın analizinde standart prosedürler izlendi

Salgın kaynağını belirlemek amacıyla servislerden numuneler aktif sürveyans kapsamında toplandı

Musluk suyu

Serum fizyolojik

El sabunu

Antiseptik
solüsyonlar

Antibiyotik
solüsyonları

Enjektörler

Arter kan gazı
enjektörleri

Tüm örneklerden kültür alındı



Aynı yer ve zamana ait LOT numarasına sahip **arter kan gazı enjektörlerinden**
R. insidiosa izole edildi

- Çevresel örneklerden **10 mL** alınarak aerobik kan kültür şişelerine inoküle edildi ve **BacT/ALERT 3D** sisteminde inkübe edildi
- Duyarlılık sonuçları, ***Ralstonia insidiosa*** için spesifik eşik değerler bulunmadığından, benzer nonfermentatif Gram-negatif bakteriler için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kriterlerine göre yorumlandı



Figure 1. *Ralstonia insidiosa* in Gram stain (**first on the left**) and its growth on blood agar (**A**), chocolate agar (**B**) and MacConkey agar (**C**).

Klonal analiz için, hastanedeki farklı birimleri temsil edecek şekilde **4** hasta seçildi
Moleküler epidemiyolojik incelemeler, Malatya'daki **Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi**
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi

İzole edilen suşlar bu merkeze gönderildi ve Arbitrary-Primed Polymerase Chain Reaction
(**AP-PCR**) yöntemiyle **klonal analiz** yapıldı

Toplam **7 *R. insidiosa* izolatı** (dört hasta örneği ve üç kontamine enjektör örneği) çalışmaya
dahil edildi

Sonuçta, bu yedi izolatın **monoklonal ve birbirine özdeş** olduğu gösterildi

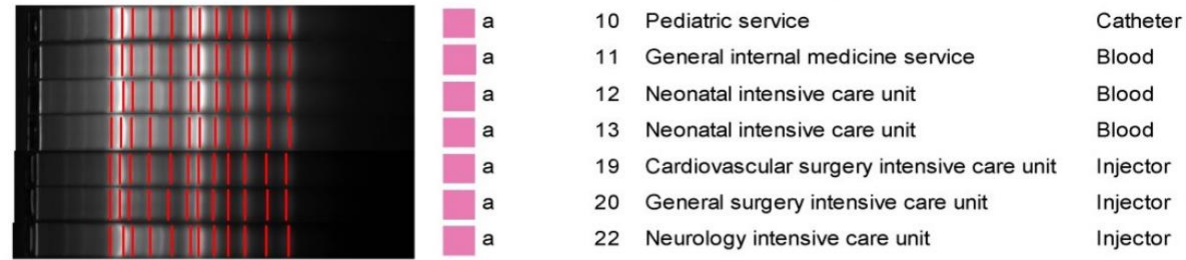


Figure 2. Results of the AP-PCR. The bacterial genotypes obtained from the samples of four patients (patients 1, 2, 3, and 4) were designated as genotypes 10, 11, 12, and 13, respectively. The bacterial genotypes obtained from syringe samples collected from various departments were designated as genotypes 19, 20, and 22 in this figure.

Bulgular;

- **Kontamine arter kan gazı enjektörlerinin, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda *R. insidiosa* bakteremisine neden olduğunu ortaya koydu**

Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda;

- Tüm izolatların **kinolonlar, imipenem ve piperasilin-tazobaktama** duyarlı;
- **aminoglikozidlere dirençli** olduğu saptandı
- Toplam **20 izolat meropenem'e**, bunlardan **12'si ise seftazidim'e dirençliydi**

Table. Antibigram susceptibility test results of isolates from the clonal analysis of 4 patients and the arterial blood gas syringes.

Antibiotic	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Blood-gas syringe
Amikacin	R	R	R	R	R
Gentamicin	R	R	R	R	R
Imipenem	S	S	S	S	S
Levofloxacin	S	S	S	S	S
Meropenem	S	S	R	R	S
Piperacillin-tazobactam	S	S	S	S	S
Cefepime	S	S	S	S	S
Ceftazidime	S	S	R	S	S
Ciprofloxacin	S	S	S	S	S
Tobramycin	R	R	R	R	R

Bu LOT numarasına sahip tüm arter kan gazı enjektörleri hastane birimlerinden toplatılarak üretici firmaya geri gönderildi ve salgın ulusal sağlık otoritelerine bildirildi



Salgın, belirlenen LOT numarasına sahip arter kan gazı enjektörlerinin kullanımının durdurulmasıyla kontrol altına alındı



Son olgudan sonra **yeni vaka görülmedi**



Pratik kullanımları nedeniyle, **bakteri üremesi saptanmayan farklı LOT numaralı enjektörler** kullanılmaya devam edildi.

Özetle;

Antibiyotik duyarlılık sonuçları ve moleküler epidemiyolojik çalışmalar temelinde, ***R. insidiosa***'nın neden olduğu bir **sağlık hizmetiyle ilişkili bakteremi salgını** tespit edildi

Salgının ortak kaynağının **kontamine arter kan gazı enjektörleri** olduğu saptandı

Salgının kaynağını bulmak için **prospektif sürveyans çalışmaları** yürütüldü
Hastanede yatan hastaların kan kültürlerinde nadir görülen bir mikroorganizmanın tekrarlayan şekilde tespit edilmesi üzerine **epidemiyolojik bir inceleme** başlatıldı

Özetle;

Ralstonia türleri özellikle **bağışıklığı baskılanmış hastalarda** enfeksiyonlara neden olabilir
Literatürde, **Ralstonia** türlerinin yol açtığı salgınları bildiren birçok çalışma mevcuttur
Bu salgınlarda **en sık kontaminasyon kaynakları, intravenöz ilaçlar ve serum fizyolojik solüsyonlar**

Bu ürünlerin kontaminasyonu genellikle **üretim aşamasında** meydana gelir
Ralstonia türleri, serum fizyolojik gibi birçok tıbbi ürünün sterilizasyonunda kullanılan **0.2 mikrometre filtrelerden geçebilmektedir**

Bu salgın, diğer **Ralstonia** kontaminasyonlarıyla ilişkili olaylarda olduğu gibi
Düşük virülanslı patojenlerin bile savunmasız hasta gruplarında ciddi enfeksiyonlara yol açabileceğini göstermekte
Tıbbi cihaz kullanımında uygun takip ve önleme stratejilerinin gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır

Sonuç olarak:

Ralstonia gibi nadir görülen mikroorganizmalar kan veya diğer steril vücut sıvılarından tespit edildiğinde, **hekimler ve enfeksiyon kontrol ekibi olası bir salgının farkında olmalıdır**

İmmünsuprese hasta sayısının artması ve invaziv girişimlerin yaygınlaşması
Ralstonia gibi düşük virülanslı patojenlerin klinik önemini artırmaktadır

Salgın etkeninin doğru tanımlanması, **önceki verilerin değerlendirilmesiyle olası kaynakların tespitini ve kontrolünü** kolaylaştırmaktadır

Salgın kontrolünün sağlanabilmesi;

- **Etkin ve aktif olarak surveyansın sürdürülmesi**
- **Doğru, hızlı mikrobiyolojik tanımlama süreçleri ve mikrobiyolojik verilerin düzenli analiz edilmesi**
- **Hızlı ve etkili müdahalelerin uygulanması ile mümkündür**



Teşekkürler