

SAĞLIK HİZMETİ İLİŞKİLİ GRAM NEGATİF KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ ANTİBİYOTİK DİRENCİ, MORTALİTE VE YENİ SEROLOJİK BİYOBELİRTEÇLER İLE İLİŞKİSİ

SÖZLÜ BİLDİRİ

12. TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL KONGRESİ / 2024, ANTALYA

Gram-Negative Bloodstream Infections in Healthcare: The Relationship Between Antibiotic Resistance, Mortality, and Novel Serological Biomarker

Nilgün Altın¹, Can Huseyin Hekimoğlu², Tülay Unver Ulusoy¹, Semanur Kuzi¹, Ganime Sevinç³, Asiye Tekin³, Begum R. Aksoy¹, Irfan Şencan⁴

Cureus

DOI: 10.7759/cureus.57720
6 Nisan 2024 te online olarak
yayınlanmıştır

GİRİŞ:

- Tüm dünyada artan antimikrobiyal direnç ile birlikte tedavide seçenekler azalmakta ve daha da zorlaşmaktadır.
- Direnç oranlarındaki artış artan tedavi maliyetleri, morbidite ve mortalite oranları ile birlikte hastanede kalış sürelerinin uzamasına neden olmaktadır.
- Sağlık hizmetleri ilişkili enfeksiyonlar (SBİE) yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) önemli bir sorundur.
- Kan dolaşımı enfeksiyonu YBÜ'lerde görülen en yaygın SBİE'dir ve yüksek mortalite oranlarıyla (%25-66) ilişkilidir.
- Gram-negatif bakteriler genellikle birden fazla ilaca dirençlidir ve mevcut ilaçların çoğuna karşı giderek daha dirençli hale gelmektedir.

ÇALIŞMANIN AMACI:

- YBÜ'lerinde Gram-negatif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında antimikrobiyal direnç profili ile yeni biyobelirteçler ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

MATERYAL METOD:

Çalışma popülasyonu:

- Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH'de Sağlık hizmeti ile ilişkili Gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonu (GNKDE) tanısı ile 3. basamak YBÜ'de takip edilen 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.
- Dahil edilen YBÜ'lerindeki toplam yatak sayısı 68 idi.
- Vaka tanımı CDC kriterlerine göre yapılmıştır. YBÜ'sine kabulden 48 saat sonra ≥ 1 pozitif kan kültürü olan herhangi bir hasta olarak tanımlandı.
- 18 yaşın altındaki hastalar, YBÜ'de 48 saatten daha kısa süre kalan hastalar, yeterli tıbbi kaydı olmayan hastalar, hematolojik malignitesi ve organ yetmezliği olan hastalar, transplantasyon ve immün yetmezliği olan ve nötropenik hastalar **hariç tutulmuştur**

Veri kaynakları

- Hasta verileri enfeksiyon kontrol komitesi kayıtlarından ve hastanemizin elektronik kayıt sistemlerinden elde edilmiştir.
- Demografik değişkenler (yaş, cinsiyet, komorbiditeler), etken mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıklar, hastaneye yatıştan sonra ilk pozitif kan kültürüne kadar geçen süre, hastanede kalış süresi, cerrahi prosedürler, laboratuvar verileri (hemogram, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, albümin) ve sağkalım verileri toplandı.
- Yeni serolojik biyobelirteçler hesaplanmıştır. Bu belirteçler iki veya daha fazla klinik laboratuvar verisi kullanılarak hesaplanmaktadır.

- **Yeni biyobelirteçler ve formülleri aşağıdaki gibidir;**

- **CAR** = CRP (C-reaktif protein)(mg/L) /albumin (g/L),

- **NLR** = nötrofil sayısı (10^9 /L) / lenfosit sayısı (10^9 /L),

- **PNI** (Prognostik beslenme indeksi) = $10 \times$ albümin (g/L) + $5 \times$ lenfosit sayısı (10^9 /L),

- **PLR** (trombosit-lenfosit oranı) = trombosit sayısı (10^9 /L) / lenfosit sayısı (10^9 /L),

- **SII** (sistemik immün inflamasyon indeksi) = trombosit sayısı (10^9 /L) \times nötrofil sayısı (10^9 /L)/lenfosit sayısı (10^9 /L)

MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME:

- CDC kriterlerine göre uygun olan kan kültürü izolatları çalışmaya dahil edilmiştir
- YBÜ'lerinde en sık görülen mikrobiyolojik etkenler dikkate alınmıştır
- Tanımlama ve minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) tayini otomatik cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir (VITEK 2, Biomerieux, Marcy l'Etoile, Fransa veya **Phoenix**, BD, Franklin Lakes, NJ, ABD).
- Kolistin duyarlılığı mikrotüp dilüsyon yöntemi ile analiz edilmiştir.
- Antibiyotik duyarlılıkları EUCAST e göre belirlenmiştir.
- Meropenem, İmipenem ve Kolistin duyarlılıkları analiz edilmiştir.
- Antimikrobiyallerin Hassas (S), Dirençli (R) veya orta düzey (I) duyarlılığı MIC seviyelerine dayanmaktadır.

SONUÇLAR 1:

- Toplam 366 hastada toplam 391 SBI-GNKDE epizodu tespit edilmiştir.
- Bunların 278'i (%76,0) santral kateterizasyonla ilişkiliydi ve 152'si nde (%41,5) cerrahi müdahale vardı.
- 194 hasta (%53) erkek. Ortalama yaş 65,1 yıl (SD 17,7), ortalama hastanede yatış süresi 39,4 gün (SD 43,2), ortalama enfeksiyon gelişme süresi 27,7 gün (SD 50,0) .
- Kadın yaşı (67.1 ± 2 of 817.7) erkek yaşından (63.39 ± 17.58) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.043$).
- Hastanede yatış süresi ve enfeksiyon gelişme süreleri erkekler ve kadınlar arasında farklı değildi (sırasıyla $p=0.109$, $p=0.132$).

SONUÇLAR-2:

- Ölüm oranı (fatality rate) yüksekti (n=285, %78.0).
- Taburcu edilen hastaların yaş ortalaması $57,3 \pm 18.4$ / yıl ve ex olanların 67.3 ± 16.8 /yıl.
- Ortalama enfeksiyon gelişimi süresi taburcu edilenlerde 20.5 ± 18.1 /gün, ölenlerde ise 22.2 ± 34.4 /gün.
- Ortalama hastanede yatış süresi taburcu edilenler için $46,8 \pm 38,6$ /gün ve ölenler için $37,4 \pm 44,2$ /gün .

SONUÇLAR-3:

- Kan kültürlerinin 380'i (%97,2) mono-mikrobiyaldi ve 11'i (%2,8) iki farklı mikroorganizma içeriyordu.
- Çalışmaya dahil edilen en yaygın dört Gram-negatif bakteri *Acinetobacter baumannii* 194 (%48,3), *Klebsiella pneumoniae* 117 (%29,1), *Escherichia coli* 55 (%13,7) ve *Pseudomonas aeruginosa* 36 (%9,0).
- Bu mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılığa göre sınıflandırıldığında, kolistin ve karbapenemlere (meropenem, imipenem) karşı direnç oranları aşağıdaki gibidir:
- *A. baumannii* için 80 suşun 14'ü **kolistine dirençli (%17,5)**, 193 suşun **158'i karbapeneme dirençli (%81,9)**;
- *K. pneumoniae* için 54 suşun dokuzu **kolistine dirençli (%16,7)**, 115 suşun 71'i , **karbapeneme dirençli (%61,7)**;
- *E. coli* için 26 suşun altısı **kolistine dirençli (%23,1)** , 54 suşun 21'i **karbapeneme dirençliydi (%38,9)**;
- *P. aeruginosa* için 22 suşun ikisi **kolistin dirençli (%10,0)**, 36 suşun 21'i **karbapeneme dirençli (%58,3)** bulunmuştur.

SONUÇLAR-4:

Direnç oranları artmasına rağmen Yıllar içinde ortalama ölüm oranında önemli bir değişiklik olmamıştır

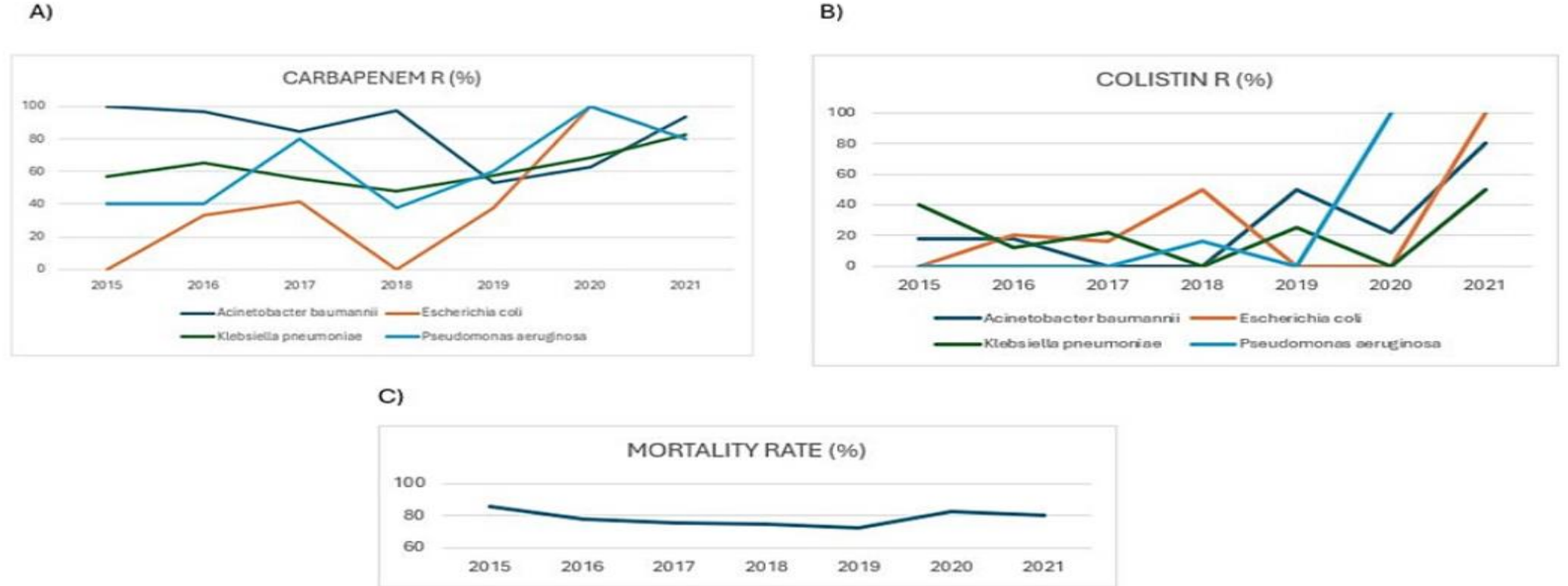


FIGURE 1: Changes in carbapenem and colistin resistance (A, B), and total mortality rates over the years (C).

MORTALİTE İLİŞKİSİ

- Çalışmada mortalite tek değişkenli faktörlere göre analiz edilmiş ve enfeksiyonu olan 337 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.
- Aynı anda birden fazla ajan ve enfeksiyonu olan hastalar analize dahil edilmemiştir.
- Cinsiyet ($p=0.134$), YBÜ tipi ($p=0.312$), Santral kateter ilişkili KDI ($p= 0.653$), cerrahi prosedür varlığı ($p=0.500$), etken mikroorganizma türü ($p=0.626$), enfeksiyon gelişme süresi ($p=0,566$) ve hastanede yatış süresi ($p=0,087$) ne göre mortalite farkı saptanmadı.
- Yaş ile birlikte ölüm oranlarında artış görülürken ($p<0,001$), erkek-kadın cinsiyet ($p=0,134$) ile exitus arasında fark bulunmamıştır .
- Etken mikroorganizmalar arasında mortalite ile ilişkide *P. aeruginosa* (%28,6 [%95 GA: 52,9-74,6]) en yaygın neden olmuştur **ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,626$)**.

TARTIŞMA VE SONUÇ

- Bu çalışmada sonuç olarak , GNKDE'de mortalitenin karbapenem ve kolistin direnciyle ilgili olmadığı,
- Yaş ve yeni serolojik biyobelirteçler den CAR (CRP albümin oranı) $p=0.000000637$, NLR (nötrofil, lenfosit sayısı oranı) $p=0.009575$ ve PNI (Prognostik beslenme indeksi) $p=0.0002376$ ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Influence of bacterial resistance on mortality in intensive care units: a registry study from 2000 to 2013 (IICU Study)

V. Bonnet • H. Dupont • S. Glorion • ... J.L. Gérard • J.L. Hanouz • M.O. Fischer   • Show all authors

J Hosp Infect 2019,102: 317-324

Association between infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria and mortality in critically ill patients

Elisabeth Paramythiotou, Christina Routsis

World J Crit Care Med 2016; 5(2): 111-120

- SBIE YBÜ hastalarında mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Buna ek olarak, morbidite ve hastanede kalış süresi üzerinde önemli etkileri vardır (Bonnet et al,2019).
- Mortalitenin bakterilerin artan direnç oranlarından etkilendiğini iddia eden çalışmalar olsa da, bu konu henüz belirsizdir. Bu konuyla ilgili bir derlemede, 24 makale incelenmiş ve 10 makalede direnç ile mortalite arasında bir ilişki bulunmazken, diğer makalelerde ise uygunsuz antibiyotik tedavileri ve metodolojik nedenler vurgulanmıştır (Paramythiotou et al, 2016).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Influence of bacterial resistance on mortality in intensive care units: a registry study from 2000 to 2013 (IICU Study)

V. Bonnet • H. Dupont • S. Glorion • ... J.L. Gérard • J.L. Hanouz • M.O. Fischer   • Show all authors

J Hosp Infect 2019,102: 317-324

- Bonnet ve arkadaşları, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerdeki ölüm oranlarını karşılaştırmış ve Bu çalışmada, ölüm oranı Gram-negatif bakterilerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur .

TARTIŞMA VE SONUÇ

Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections

M. Aydın • Ö. Ergönül • A. Azap • ... F. Can • H. Akalın •

Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-related Infections Study Group, Turkey •

J Hosp Infect 2018; 98(3): 260-263

- 1556 vakanın incelendiği bir çalışmada yaklaşık iki yıllık bir süre boyunca farklı merkezlerden gelen verileri değerlendirerek, karbapenemler ve kolistin MIC değerlerinde artışın mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulmuşlar.
- Bu sonuç farklı merkezlerin farklı tedavi yaklaşımlarından ve antimikrobiyal tedavilerin direnç değişiklikleri iki yıl gibi kısa bir sürede yeterince gözlemlenememiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmada , GNKDE'de mortalitenin karbapenem ve kolistin direnciyle ile anlamlı ilişkili bulunmaması ileri yaştaki hastalar ve ek komorbiditelerinin fazla olması nedeniyle olabilir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

A scoring system based on novel biomarkers and clinical risk factors to predict invasive candidiasis in immunocompetent critically ill patients



Wen Li^{1,2,3,4,5†}, Gang Chen^{1,2,3,4,5†}, Fengyu Lin^{1,2,3,4,5},

Front. Microbiol. 2023,14;1097574.

- Yeni serolojik biyobelirteçler; bu biyobelirteçler YBÜ hastalarının hastalık şiddeti ve prognozu ile ilişkilidir .
- literatür bazında önerilmekte ve bunlarla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Rutin kan testleri ile kolayca hesaplanabilir.
- Çalışmamızda, ölen hastalarda CAR ve NLR anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Mortaliteyi öngörebilir.
- Li ve arkadaşları (2023) yeni biyobelirteçlerden CAR, NLR ve PNI'nin invaziv kandidiyazisli hastalarda önemli ölçüde değişimler saptamışlardır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Early Prediction of Disease Progression in Patients with Severe COVID-19 Using C-Reactive Protein to Albumin Ratio

Yi Li ¹, Haitao Li,² Chao Song ³, Rongli Lu,¹ Yuhao Zhao ¹, Fengyu Lin,¹ Duoduo Han,¹ Lingli Chen,¹ Pinhua Pan ^{1,4} and Minhui Dai¹

Dis Markers2021,2021;6304189

- PNI bir beslenme indeksidir. Daha önceki bir çalışmada , PNI COVID-19 enfeksiyonunda mortalite ile ilişkilendirilmiştir (J Med Virol.2022,94;4910-7).
- Çalışmamızda Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlarda PNI ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmış ve viral enfeksiyonlara benzer şekilde negatif korelasyon gösterilmiştir.

SONUÇ:

- Tedavi ve takip stratejileri için hastaların mortalitesini artıran faktörlerin bilinmesi önemlidir
- Gram-negatif bakterilerin neden olduğu KDE'lerde mortalite değerlendirilmiştir
- Kolistin ve karbapenem direnci ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır
- Özellikle yaşlı Gram-negatif KDE hastalarında mortalite açısından yakın takip gereklidir
- Yeni serolojik belirteçler mortaliteyi öngörmede faydalı olabilir