



# Bir üniversite hastanesi çocuk yoğun bakım biriminde dirençli gram-negatif enfeksiyonların değerlendirilmesi

Resistant gram-negative infections in a pediatric intensive care unit: a retrospective study in a tertiary care center

İD Gürkan Atay<sup>1</sup>, İD Manolya Kara<sup>2</sup>, İD Murat Sütçü<sup>2</sup>, İD Yesfa Şebnem Aydın<sup>3</sup>, İD Selda Hançerli Torun<sup>2</sup>, İD Bahar Akgün Karapınar<sup>4</sup>, İD Zeynep Çiğdem Kayacan<sup>4</sup>, İD Nezahat Gürler<sup>4</sup>, İD Agop Çıtak<sup>1</sup>, İD Kemal Nişli<sup>1</sup>, İD Nuran Salman<sup>2</sup>, İD Ayper Somer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Atay G, Kara M, Sütçü M, et al. Resistant gram-negative infections in a pediatric intensive care unit: a retrospective study in a tertiary care center. Turk Pediatri Ars 2019; 54(2): 105–12.

## Öz

**Amaç:** Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar yoğun bakım birimlerinde yüksek hastalık ve ölüme neden olmaktadır. Bu çalışmada, üniversite hastanemiz çocuk yoğun bakım birimindeki dirençli gram negatif enfeksiyonların özellikleri değerlendirilirken; çok ilaca dirençli ve genişletilmiş ilaç direnci olan enfeksiyonların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada Ocak 2011–Aralık 2015 yılları arasında, fakültemiz çocuk yoğun bakım biriminde yatışı sırasında gram negatif enfeksiyon saptanan çocuk hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışma döneminde birimizde 1 030 hasta yatırıldı; sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon sıklığı %17,2, sıklık yoğunluğu 1 000 hasta günü başına 32,7 idi. 1 000 cihaz günü başına sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon sıklığı ve cihaz kullanım oranı sırasıyla 66,9 ve 0,59 olarak hesaplandı. Yaş ortancası 22 (1–205) ay olan 79 hastada, 130 gram negatif enfeksiyon atağı saptandı. En sık saptanan enfeksiyonlar, ventilatör ilişkili pnömoni (n=78, %60) ve kan akım enfeksiyonu (n=38, %29,2) idi. En sık etkenler *Pseudomonas aeruginosa* (n=50, %38,5), *Klebsiella pneumoniae* (n=32, %24,6) ve *Acinetobacter baumannii* (n=28, %21,5) idi. *A. baumannii* izolatları arasında piperasilin-tazobaktam ve meropenem direnci sırası ile %96,4 ve %89,3 saptandı. Ampirik karbapenem, aminoglikozid ve florokinolon kullanımı, total parenteral nutrisyon varlığı, yoğun bakım öncesi geçirilmiş gram negatif enfeksiyon öyküsü anlamlı olarak daha yüksekti. Geç dönem ölüm hızı genişletilmiş ilaç direnci varlığında daha yüksek saptandı. Geçirilmiş gram negatif enfeksiyon öyküsü, genişletilmiş ilaç direnci açısından bağımsız risk etmeni

## Abstract

**Aim:** Healthcare-associated infections cause increased morbidity and mortality in intensive care units. In this study, it was aimed to compare infections with multi-drug resistance and extended drug resistance, while evaluating the characteristics of resistant Gram-negative infections in the pediatric intensive care unit in our university hospital.

**Material and Methods:** In this study, pediatric patients who were found to have Gram-negative infections during hospitalization in the pediatric intensive care unit in our faculty between January 2011 and December 2015, were evaluated retrospectively.

**Results:** One thousand thirty patients were internalized in our unit in the study period. The incidence for healthcare-associated infection was found as 17.2% and the incidence density was found as 32.7 per 1000 patient days. The incidence for healthcare-related infection per 1000 device days and the rate for device use were calculated as 66.9 and 0.59, respectively. One hundred thirty Gram-negative infection episodes were found in 79 patients whose median age was 22 (1–205) months. The most common infections included ventilator-related pneumonia (n=78, 60%) and bloodstream infections (n=38, 29.2%). The most common causative agents included *Pseudomonas aeruginosa* (n=50, 38.5%), *Klebsiella pneumoniae* (n=32, 24.6%) and *Acinetobacter baumannii* (n=28, 21.5%). Among *A. baumannii* isolates, the rates for resistance against piperacillin-tazobactam and meropenem were found as 96.4% and 89.3%, respectively. Empirical use of carbapenems, aminoglycosides, and fluoroquinolones, the presence of total parenteral nutrition and history of Gram-negative bacterial infections prior to pediatric intensive care unit admission were significantly more common among extended-drug Gram-negative bacterial infections. The late mortality rate was found to be higher in presence of ex-

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Gürkan Atay E-mail / E-posta: drgurkanatay@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 22.05.2018 Kabul Tarihi / Accepted: 21.03.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.00086

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



olarak bulundu.

**Çıkarımlar:** Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar önemli bir sağlık sorunudur ve önlemede mümkünse her hastanenin kendi enfeksiyon kontrol kurulunun hastane kolonizasyonuna göre stratejiler belirleyip uygulaması önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** Çocuk, dirençli gram negatif enfeksiyonlar, yoğun bakım birimi

tended drug resistance. History of Gram-negative infection was found to be an independent risk factor in terms of extended drug resistance.

**Conclusion:** Healthcare-associated infections are an important health problem and it is important for infection control committees of hospitals to determine and apply strategies according to hospital colonization in prevention.

**Keywords:** Children, intensive care unit, resistant gram-negative infections

## Giriş

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar (SBİE) yoğun bakım birimlerinde yüksek hastalık ve ölüme neden olmaktadır (1). Sağlık çalışanı ile sık temas, yoğun bakım biriminde (YBB) uzun süreli yatış, invaziv işlemlerin sıklığı, eşlik eden hastalıkların varlığı gibi çok sayıda etmen özellikle dirençli etkenlerin yol açtığı SBİE riskini arttırmaktadır (2). Dirençli hastane enfeksiyonlarındaki artışa rağmen, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi konusundaki çalışmalar yetersizdir (3). Beraberinde, yeni geliştirilen antibakteriyel ajanların çocuklardaki farmakokinetik özelliklerini ve güvenilirliklerini bildiren çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle, dirençli enfeksiyonların yönetimi çocuk yoğun bakım biriminde (ÇYBB) bilhassa zor olmaktadır.

Genel olarak, SBİE'lerin üçte birinden fazlası başta çok ilaca dirençli etkenler (ÇİD) olmak üzere gram negatif mikroorganizmalar ile oluşmaktadır (4). Bu sıklık YBB'lerde %70'lere ulaşmaktadır (5). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi; son yıllardaki imipenem ve florokinolon dirençli *P. aeruginosa*, karbapenem dirençli *A. baumannii* ile 3. kuşak sefalosporinlere ve karbapenemlere dirençli Enterobacteriaceae türlerindeki belirgin artışa dikkat çekmiştir (4). Bu durumun en önemli nedenlerinden biri şüphesiz ki uygunsuz antibiyotik kullanımımızdır. Antibiyotiklerin yeterli sürede etkin bir şekilde kullanılabilmesi için klinisyenlerin kendi birimlerindeki antibakteriyel dirençlerini bilmeleri gerekmektedir. Bu konuda erişkin YBB'lere ilişkin çalışmalar olmakla birlikte ÇYBB'leri içeren veriler az sayıdadır.

Bu çalışmada, üniversite hastanemiz ÇYBB'deki dirençli gram negatif enfeksiyonların (GNE) klinik ve laboratuvar özellikleri, antibiyotik dirençleri ve tedavi yanıtları değerlendirilirken; çok ilaca dirençli ve genişletilmiş ilaç direnci olan GNE'lerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

### Çocuk yoğun bakım birimi ve aktif sürveyans

Bu çalışmaya Ocak 2011–Aralık 2015 yılları arasında, üçün-

**Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri**

	n	%
Toplam hasta sayısı	79	
Yaş (ay), ortanca (aralık)	22 (1–125)	
Cinsiyet		
Kız	30	38
Erkek	49	62
Altta yatan hastalık	58	73.4
Nörolojik hastalık	22	27.8
Metabolik hastalık	13	16.4
Kronik karaciğer hastalığı	7	8.9
Kronik kalp hastalığı	5	6.3
Malinite	3	3.8
Kronik akciğer hastalığı	3	3.8
Birincil immün yetmezlik	2	2.5
Kronik böbrek yetmezliği	2	2.5
Diyabetes mellitus	1	1.3
ÇYBB yatış süresi (gün), ortanca (aralık)	35 (3–201)	
ÇYBB yatışında PRISM skoru, ortanca (aralık)	9 (2–40)	
Erken ölüm oranı	9	11.3
Geç ölüm oranı	21	26.6

ÇYBB: Çocuk yoğun bakım birimi; PRISM: Pedyatrik mortalite risk skorlaması

cü basamak bir üniversite hastanesinde ÇYBB'de yatışı sırasında dirençli GNE saptanan çocuk hastalar alındı. Çalışma döneminde ÇYBB'ye 1 030 hasta yatırıldı; SBİE sıklığı %17,2, sıklık yoğunluğu 1 000 hasta günü başına 32,7 idi. Yaş ortancası 22 (1–205) ay olan 79 hastada (kız=30, %38) 130 GNE atağı saptandı (Tablo 1). Kır küç hastada (%54,4) 2, 4 hastada (%5,1) 3 GNE atağı saptandı. Bin malzeme günü başına SBİE sıklığı ve malzeme kullanım oranları sırasıyla 66,9 ve 0,59 idi.

Kliniğimiz ÇYBB, altı yataklı bir servis olup, 1 ay–18 yaş arası komplike hastalara hizmet vermektedir. Her odada üç yatak olmak üzere, iki oda vardır. Birimimizde izolas-

yon odası bulunmamaktadır. Hasta-hemşire oranı 2:1'dir. Ocak 2010 tarihinden itibaren, hastanemiz ÇYBB'de Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi (HEKK) görevli hemşiresi ve çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından aktif sürveyans yürütülmektedir. Bu bağlamda SBİE'ler düzenli olarak kayıt altına alınmakta ve HEKK'ye aylık olarak bildirilmektedir.

Birimimizde, GNE'den şüphelenildiğinde ilk yaklaşım anti-psödomonal penisilin ya da sefalosporin ile tedavie başlamaktır. İlk 48–72 saatten sonra kültürde üreme olmadığı takdirde tedaviye aminoglikozid eklenmekte, ya da karbapenemlere geçilmektedir. Hasta dirençli GNE riski açısından yüksek riskli olmadıkça ampirik florokinolon, kolistin ya da kombinasyon tedavisi tercih edilmemektedir. Antibiyotik tedavisinin başlanması ve düzenlenmesi sırasında birimimizin sürveyans sonucuyla belirlenen direnç durumu, birim içinde GİD'li etkenin varlığı ve konağın kolonizasyon durumu belirleyici olmaktadır.

#### Verilerin toplanması

Hastalara ilişkin veriler [yaş, cinsiyet, alta yatan hastalık, ÇYBB öncesi hastane yatış süresi, önceki GNE, antibiyotik ve immünsupresif ilaç kullanım öyküsü, ÇYBB yatışındaki Pediatrik Mortalite Riski Skorlaması (PRISM), santral venöz kateter (SVK) varlığı, idrar sondası ile total parenteral nütrisyon varlığı, mekanik ventilasyon (MV) çeşidi ve süresi (entübasyon/trakeostomi) gibi] önceden belirlenmiş standardize anketler aracılığı ile hasta dosyası ve bilgisayar sisteminden geriye dönük olarak kaydedildi.

#### Tanımlamalar

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon tanısı, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ölçütlerine göre HEKK görevli hemşiresi ve çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından aktif sürveyans kapsamında konuldu (6).

Çocuk YBB'ye yatışından 48 saat sonra gelişen, yatışı sırasında bulgusu ya da inkübasyon süresi içinde olmayan enfeksiyonlar SBİE olarak kabul edildi. Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar insidansı (%); “(SBİE sayısı/yatan hasta sayısı) x 100”, SBİE sıklık yoğunluğu; “(SBİE sayısı/hasta günü) x 1000” formülleri ile hesaplandı. Sıklık yoğunluğu; “(SBİE atak sayısı/hasta günü) x 1000” olarak tanımlandı. Toplam hasta günü, ve santral venöz kateter, endotrakeal tüp ve idrar kateteri gibi malzemelerin kullanım günü kaydedildi. Malzeme kullanım günü başına SBİE sıklığı ve malzeme kullanım oranı sırasıyla “(SBİE atak sayısı/malzeme kullanım günü) x 1000” ve “toplam malzeme kullanım günü / toplam hasta günü” formülleriyle hesaplandı.

En az 3 antimikrobiyel kategoriden birer ajana karşı di-

renç varlığı “ÇİD” olarak tanımlanırken, bir ya da iki kategoride antibakteriyel ajana duyarlı bakteriler “GİD” varlığı olarak kabul edildi.

Enfeksiyon başlangıcından önceki 30 gün içinde 72 saat ve üzeri sistemik antibiyotik kullanımı, “önceki antibiyotik kullanımı” olarak ifade edildi. Enfeksiyon epizodundan sonraki ilk 7 gün içindeki ölüm “erken dönem ölüm hızı”, 30 gün içindeki herhangi bir nedenden kaynaklanan ölüm “geç dönem ölüm hızı” olarak kaydedildi.

#### Laboratuvar verileri

Hastanın izlemi sırasında rutin olarak istenen tam kan sayımı, transaminaz, böbrek işlev değerleri, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) seviyeleri ile tam idrar tahlilleri kaydedildi. Periferik ve kateterden alınan kan, MV'deki hastalarda endotrakeal tüp ya da trakeostomi kanülünden alınan trakeal aspirat, idrar ve diğer vücut sıvılarının mikrobiyolojik kültür sonuçları ve antibiyogram duyarlılıkları kaydedildi.

#### Mikrobiyolojik inceleme

Solunum yolu ve steril vücut sıvıları örnekleri öncelikle Gram boyama ile incelendi. Trakeal aspirat örnekleri %5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, Almanya) ve çikolata-tamsı agara (Oxoid, İngiltere) ekilerek %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda; Mac Conkey agara (Oxoid, İngiltere) ekilerek normal atmosferde 24–48 saat inkübe edildi. Kan kültürleri BACTEC 9120 (Becton Dickinson, ABD) sistemi ile çalışıldı. Üreme olduğuna dair pozitif sinyal alındığında %5 koyun kanlı ve çikolata-tamsı agara ekimleri yapıldı.

İdrar örnekleri kromojenik agara (BD CHROMagar Orientation Medium, Almanya) inoküle edilmiş ve normal atmosferde 24–48 saat inkübe edildi. Steril vücut sıvıları ise %5 koyun kanlı agar, Schaedler agar (Oxoid, İngiltere) ve kıymalı buyyona (Oxoid, İngiltere) ekilerek, anaerop şartlar GasPak sistemi (Becton Dickinson, ABD) ile sağlandı.

İzole edilen patojenler geleneksel yöntemlerle (Gram boyama, katalaz, oksidaz, DNase, karbonhidrat kullanımı, üreaz, sitrat kullanımı, lizin dekarboksilaz, Voges-Proskauer, hareket, indol testleri gibi) tanımlandı. Antimikrobiyal duyarlılık testleri Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) önerilerine göre Kirby Bauer disk yöntemi ile Mueller Hinton agarda (Oxoid, İngiltere) yapıldı. Enterobacteriaceae, Gram negatif çomaklar için uygun antibiyotik diskleri kullanıldı (BD BBL, Sensi-Disc, ABD).

Minimal inhibitör konsantrasyon için gradyent test (E test, bioMérieux, Fransa) çalışıldı ve sonuçlar CLSI ölçütlerine göre değerlendirildi (7).

### İstatistiksel çözümler

İstatistiksel çözümler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) 21 paket programı ile yapıldı. Normalite testi Shapiro Wilk ile Kolmogorov Smirnov testleri ile yapıldı. Veriler ortanca, en düşük-en yüksek, sıklık ve yüzde olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel veriler bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik veriler Ki-kare ve Fisher'in kesin testi ile değerlendirildi. Anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

Bu çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (2017/485). Helsinki ilkelerine uygun olarak düzenlenen bu çalışma, geriye dönük olarak yapıldığından hasta onamı alınmadı.

### Bulgular

Araştırılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yaş ortancası 22 (1-205) ay olan 79 hastada (kız=30, %38) 130 GNE atağı saptandı. Kırk üç hastada (%54,4) 2, 4 hastada (%5,1) 3 GNE atağı saptandı. Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar sıklığı %17,2, sıklık yoğunluğu 1 000 hasta günü başına 32,7 idi. Bin malzeme günü başına SBİE sıklığı ve malzeme kullanım oranları sırasıyla 66,9 ve 0,59 idi.

Toplamda 130 GNE atağının %45,3'ü ( $n=59$ ) ÇİD, %27,6'sı ( $n=36$ ) GİD enfeksiyonları idi. Hastaların çocuk YBB'de ortanca kalış süresi 35 (3-201) gün idi. Elli sekiz hastada (%78,4) altta yatan kronik hastalık vardı. Birincil hastalık varlığı GNE direnci açısından (ÇİD/GİD) karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı.

En sık saptanan GNE'ler, ventilatör ilişkili pnömoni [VİP ( $n=78$ , %60)] ve kan akım enfeksiyonu [KAE ( $n=38$ , %29,2)] idi. Kateter ilişkili KAE ( $n=9$ , %6,9) ve üriner sistem enfeksiyonu [ÜSE ( $n=4$ , %3,1)] daha nadirdi. Bir hastada peritonit saptandı. Kültür örneğine göre GNE dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tüm ilaçlara dirençli GNE saptanmadı. Laboratuvar ölçütleri açısından ÇİD ve GİD GNE'ler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Mikroorganizmaların kültür örneklerine göre dağılımı Tablo 3, antibakteriyel dirençleri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Gram negatif enfeksiyonların tedavisi sırasında olguların %73,1'inde başta meropenem+amikasin olmak üzere ( $n=25$ , %19,2) çeşitli kombinasyon tedavileri kullanıldı (Tablo 1).

Çok ilaca dirençli ve GİD olan GNE'lerin özellikleri karşılaştırıldığında, ÇYBB öncesi >15 gün hastane yatışı varlığı

ve ÇYBB'de ortanca kalış süresi GİD-GNE'lerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p$  değeri sırasıyla 0,001 ve 0,005). Ampirik karbapenem, aminoglikozid ve florokinolon kullanımı, total parenteral nutrisyon varlığı, ÇYBB öncesi geçirilmiş GNE öyküsü GİD-GNE'lerde anlamlı olarak daha yüksekti ( $p$  değerleri sırasıyla, 0,005, 0,004, 0,02, 0,004 ve  $<0,001$ ). *A. baumannii* türlerinde ( $p < 0,001$ ), *P. aeruginosa*'nın ( $p=0,01$ ) aksine daha yüksek oranda GİD saptandı. Erken dönem ölüm hızı her iki grupta farklılık göstermezken, geç dönem ölüm hızı GİD-GNE'de daha yüksek saptandı ( $p=0,022$ ).

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı saptanan ( $p < 0,05$ ) değişkenler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Geçirilmiş GNE öyküsü, ÇYBB öncesi hastanede >15 gün yatış süresi ve *A. baumannii* üremesi GİD-GNE açısından bağımsız risk etmeni olarak bulundu (Tablo 5).

Ölüm 9 (%11,3) olguda, SBİE gelişiminden sonraki 7 gün içerisinde gözlemlendi. Bu hastaların yaş ortancası 31 ay, ve ortanca PRISM skoru 12 (4-40) idi. Dört olguda kronik hastalık vardı; en sık saptanan SBİE VİP ( $n=5$ ) idi.

### Tartışma

Enfeksiyonlar, koroner dışı YBB'lerde başlıca ölüm nedenidir (1). Uluslararası bir çalışmada, bölgeler arasında farklılık olmakla birlikte YBB ilişkili SBİE sıklığı %18,9 (%2,3-49,2) saptanmıştır (8). Benzer şekilde, 76 ülkeden 1265 YBB'nin alındığı EPIC II nokta yaygınlık çalışmasında SBİE oranı %51 saptanmıştır (9). Enfeksiyon oranları, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (1). Leblebicioğlu ve ark. (10) yakın zamanda yayınladığı çok merkezli bir çalışmada, ülkemizde cihaz ilişkili SBİE oranları Uluslararası Nozokomiyal Enfeksiyon Kontrol Konsorsiyumu raporu ve Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı verilerinin üzerinde bulunmuştur. Dizinle uyumlu şekilde çalışmamızda SBİE sıklığı %17,2 saptanmıştır.

İnvaziv tıbbi cihazların kullanımı ve cerrahi girişimler SBİE riskini arttırmaktadır. En sık saptanan SBİE'ler VİP, kateter ilişkili KAE, ÜSE ve KAE'dir (11). Çalışmamızda benzer şekilde en sık VİP ve KAE saptanmıştır. Kateter ilişkili ÜSE ise bildirilenlerin çok altında saptanmıştır (12). Bu durum, hastalarımızın yaş ortancasının küçük olması nedeni ile daha fazla bebek bezi, daha az sonda kullanımı ile ilgili olabilir. Hastalarımızın çoğunda kronik hastalık olması nedeni ile VİP sıklığı nispeten yüksek bulunmuştur.

Eraksoy ve ark. (13) antimikrobiyal duyarlılığı değerlendir-

**Tablo 2. Dirençli gram-negatif enfeksiyonların klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

Değişken (n)	ÇİD-GNE		GİD-NE		p
	n	%	n	%	
Toplam atak sayısı	59/130 (45.3)		36/130 (27.7)		
ÇYBB öncesi hastane yatış süresi >15 gün	34	57.6	32	88.9	<b>0.001<sup>a</sup></b>
ÇYBB yatışında PRISM skoru, ortanca (aralık)	9 (2–21)		7.5 (2–19)		0.62 <sup>c</sup>
ÇYBB yatış süresi (gün), ortanca, (aralık)	38 (9–190)		50.5 (3–201)		<b>0.005<sup>c</sup></b>
Son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı	58	98.3	36	100	0.62 <sup>b</sup>
Ampirik antibiyotik kullanımı					
Karbapenem	45	76.3	35	97.2	<b>0.005<sup>b</sup></b>
3. kuşak sefalosporin	49	83.1	30	83.3	0.97 <sup>a</sup>
Aminoglikozid	48	81.4	36	100	<b>0.004<sup>b</sup></b>
Anti- <i>psödomonal</i> penisilin	44	74.6	32	88.9	0.07 <sup>b</sup>
Florokinolon	13	22	16	44.4	<b>0.02<sup>a</sup></b>
İnvaziv girişim varlığı					
Entübasyon/MV	59	100	35	97.2	0.37 <sup>b</sup>
Santral venöz kateter	59	100	36	100	–
Total parenteral nutrisyon	37	62.7	32	88.9	<b>0.004<sup>b</sup></b>
Üriner kateterizasyon	54	91.5	35	97.2	0.25 <sup>b</sup>
Trakeostomi	21	35.6	15	41.7	0.55 <sup>a</sup>
Cerrahi dren	7	11.9	5	13.9	0.77 <sup>a</sup>
Hemodiyafiltrasyon	14	23.7	13	36.1	0.19 <sup>a</sup>
PEG	7	11.9	6	16.7	0.35 <sup>a</sup>
Cerrahi	22	37.3	19	52.8	0.21 <sup>a</sup>
ÇYBB öncesi geçirilmiş GNE	26	44.1	30	83.3	<b>&lt;0.001<sup>c</sup></b>
Laboratuvar ölçümleri, ortanca, (aralık)					
Beyaz küre sayısı (hücre/ $\mu$ L)	12.310 (4250–26.800)		1300 (3100–28.200)		0.47 <sup>c</sup>
Mutlak nötrofil sayısı (hücre/ $\mu$ L)	4300 (850–18.760)		6450 (410–21.300)		0.72 <sup>c</sup>
C-reaktif protein (mg/L)	89 (24–421)		128 (31–389)		0.22 <sup>c</sup>
Prokalsitonin (mcg/L)	1.5 (0.15–4.1)		1.6 (0.5–5.2)		0.19 <sup>c</sup>
MV süresi (gün), ortanca, (aralık)	19 (3–54)		24.5 (3–83)		0.056 <sup>c</sup>
Mikroorganizma					
<i>P. aeruginosa</i>	26	44.1	7	19.4	<b>0.01<sup>a</sup></b>
<i>A. baumannii</i>	6	10.2	22	61.1	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>
<i>K. pneumonia</i>	17	28.8	6	16.7	0.18 <sup>a</sup>
Erken ölüm oranı	4	6.7	5	13.9	0.25 <sup>b</sup>
Geç ölüm oranı	8	13.6	12	33.3	<b>0.022<sup>a</sup></b>

ÇİD: Çok ilaca dirençli; ÇYBB: Çocuk yoğun bakım birimi; GİD: Genişletilmiş ilaç direnci; GNE: Gram-negatif enfeksiyon; MV: Mekanik ventilasyon; PEG: Perkütan endoskopik gastrotomi; PRISM: Pediatric risk of mortality score; <sup>a</sup>Ki-kare testi; <sup>b</sup>Fisher kesin testi; <sup>c</sup>Mann-Whitney U testi

diği kapsamlı çalışmalarında, ülkemizde en sık saptanan dirençli gram negatif etkenler *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* saptanmıştır. Diğer çalışmalarda oranlar farklı olmakla birlikte, en sık etkenler benzerdir (14–16). Çalışmamızda *E. coli* sıklığı bildirilenden belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Ülkemizde 2007 Meropenem Yıllık Duyarlılık Testi Bilgi Toplama Programı'na (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection, MYSTIC) göre *P. aeruginosa* izolatlarının piperasilin-tazobaktam (PIP-TAZ) duyarlılığı oldukça yüksektir (13). Ancak çalışmamızda *P. aeruginosa* suşları arasında PIP-Taz direnci %72 gibi oldukça yüksek

**Tablo 3. Etkenlerin kültür örneklerine göre dağılımı**

	Toplam		<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumonia</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. maltophilia</i>		Diğer	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kan	38	29.2	9	7	16	12.3	8	6.1	2	1.5	1	0.8	2	1.5
TAK	78	60	39	30	10	7.7	17	13.2	3	2.3	5	3.8	4	3.0
Kateter	9	6.9	2	1.5	5	3.8	1	0.8	1	0.8	-	-	-	-
İdrar	4	3.1	-	-	1	0.8	1	0.8	2	1.5	-	-	-	-
Periton sıvısı	1	0.8	-	-	-	-	1	0.8	-	-	-	-	-	-

TAK: Trakeal aspirat

**Tablo 4. Mikroorganizmaların antibakteriyal duyarlılıkları**

Antibiyotikler	<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumonia</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>E. coli</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
AMP-SUL	40	80	26	81.3	27	96.4	7	87.5
Seftriakson	45	90	28	87.5	28	100	7	87.5
Seftazidim	34	68	24	75	28	100	6	75
Sefepim	30	60	23	71.9	28	100	3	37.5
PIP-TAZ	36	72	22	68.8	27	96.4	5	62.5
SEF-SUL	26	52	21	65.6	22	78.6	5	62.5
Ciprofloksasin	25	50	16	50	26	92.9	4	50
Amikasin	32	64	21	65.6	27	96.4	5	62.5
Gentamisin	29	58	22	68.8	23	82.1	5	62.5
Netilmisin	17	34	14	43.8	20	71.4	1	12.5
Meropenem	21	42	15	46.9	25	89.3	3	37.5
İmipenem	18	36	11	34.4	23	82.1	1	12.5
Levofloksasin	11	22	6	18.8	19	67.9	0	0
Kolistin	2	4	0	0	3	10.7	0	0
Tigesiklin	*	*	*	*	1/22 (4.5)		*	*

\*Çalışılmadı; AMP-SUL: Ampisilin sulbaktam; PIP-TAZ: Piperasilin tazobaktam; SEF-SUL: Sefaperazon sulbaktam

**Tablo 5. Direnç gelişimi açısından lojistik regresyon analizine göre bağımsız risk etmenlerinin değerlendirilmesi**

	p	OR	95% CI
ÇYBB öncesi hastane yatış süresi >15 gün	0.007	4.9	2.08-78.51
ÇYBB öncesi geçirilmiş GNE	0.005	13.52	2.15-84.82
<i>A. baumannii</i> üremesi	0.002	24.27	3.12-188.6

ÇYBB: Çocuk yoğun bakım birimi; GNE: Gram-negatif enfeksiyon

bir oranda bulunmuştur. Benzer şekilde sefepim ve meropenem direnci de daha yüksektir. Bu durum, kliniğimizde bir referans merkezi olması nedeniyle hastalarımızın kronik oluşu, daha uzun süre hastanede yatması ve hızlı sirkülasyon sağlanabilen ameliyat sonrası bakım hasta oranının çok düşük olması ile ilişkili gözükmektedir. Bu nedenlerden ötürü hastalara ampirik PIP-TAZ kullanma oranımız yüksek ve erken sürede kesme stratejimiz yetersiz kalmış olabilir. Kliniğimizde direnç patternini ülkemizin

geneline yansıtmak bu bağlamda uygun olmayacaktır.

Dirençli GNE'lerin tedavisi çocuk hekimleri için bilhassa zordur. Çocuk hastalarda zorunlu koşullar dışında florokinolon, kolistin ve tigesiklin gibi antibiyotikler kullanılmamaktadır. Üstelik erişkin hekimleri için bir kurtarıcı olan tigesiklinin 18 yaş altında kullanım onayı bulunmamaktadır (17). İzlemimiz sırasında kolistin ile kombine bir şekilde tigesiklin kullanımını deneyimle-

diğimiz metabolik hastalığı olan ve GİD- *A. baumannii* ilişkili VİP gelişen 43 aylık bir hastada, önemli yan etki gözlenmedi ve hasta başarı ile tedavi edildi. Dizinde çocukluk döneminde tigesiklin kullanımı ile ilgili az sayıda yayında tigesiklinin güvenli olabileceği ifade edilse de, daha fazla sayıda geniş kapsamlı çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (18, 19). Benzer şekilde, yan etkileri nedeniyle çocuklarda ampirik kolistin tedavisi kullanmaktan da kaçınılmalıdır. Çalışmamızda kolistin direnç oranı düşük olmakla birlikte kolistin kullanan hastalarımızda ölüm yüksektir. Şüphesiz ki bu hastalarda etkenin GİD olması, altta yatan kronik hastalık varlığı gibi çoklu etmenler vardır.

Hastaların hastanede yatış süresi uzadıkça, invaziv işlemlere ve antimikrobiyal ilaçlara maruziyeti uzamaktadır. Çalışmamızda benzer şekilde 15 gün üzerinde hastane yatışı, uzamış ÇYBB yatış süresi, TPN kullanımı, geçirilmiş GNE öyküsü, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı GİD-GNE olan hastalarda beklenildiği üzere yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, özellikle uzun süreli YBB yatışı olan hastalarda antibiyotik direncinin önüne geçmek için dar spektrumlu ajanlar tercih edilmeli, kültür sonuçlarına göre kullanılan antibiyotik spektrumu daraltılmalı, ve tedavi uygun olan en kısa sürede kesilmelidir.

Sonuç olarak, SBİE'lere bağlı hastalık ve ölüm oranını azaltmak için önlemlerin yanı sıra antibiyotik idare politikası da dinamik bir şekilde yürütülmelidir. Bu çalışma geriye dönük ve kısıtlı sayıda hasta içermesine rağmen, bir üniversite hastanesindeki ÇYBB verilerini yansıtmaması nedeniyle değerlidir. Ülkemiz genelinde bilhassa ÇYBB ilişkin çalışmaların artması gerekmektedir.

**Teşekkür:** Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi Başkanı Prof. Dr. Haluk Eraksoy ve komite üyelerine hastanemizde titizlikle yürüttükleri sürveyans çalışması nedeniyle teşekkür ederiz.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Tıp fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (2017/485).

**Hasta Onamı:** Çalışmanın geriye dönük olarak yapılması nedeni ile hasta onamı alınmadı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - G.A., M.K., M.S.; Tasarım - G.A., M.K., M.S., Y.S.A.; Denetleme - S.H.T., A.C., K.N., N.S., A.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.A., M.K., M.S., Y.S.A., B.A.K.; Analiz ve/veya Yorum - G.A., M.K., M.S., S.H.T., A.C., K.N., N.S., A.S.; Literatür Taraması - G.A., M.K., M.S., Y.S.A.; Yazıyı Yazan - G.A., M.K., M.S.; Eleştirel İnceleme - S.H.T., A.C., K.N., N.S., A.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Acknowledgement:** We thank the head of the Nosocomial Infection Control Committee Professor Haluk Eraksoy and committee members for the surveillance study they meticulously conducted in our hospital.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Istanbul Medical Faculty (2017/485).

**Informed Consent:** Informed consent was not obtained from patients due to the retrospective nature of the study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - G.A., M.K., M.S.; Design - G.A., M.K., M.S., Y.S.A.; Supervision - S.H.T., A.C., K.N., N.S., A.S.; Data Collection and/or Processing - G.A., M.K., M.S., Y.S.A., B.A.K.; Analysis and/or Interpretation - G.A., M.K., M.S., S.H.T., A.C., K.N., N.S., A.S.; Literature Review - G.A., M.K., M.S., Y.S.A.; Writing - G.A., M.K., M.S.; Critical Review - S.H.T., A.C., K.N., N.S., A.S.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302: 2323–9. [CrossRef]
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. Am J Infect Control 2000; 28: 429–48.
3. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 1–12. [CrossRef]
4. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 1–14. [CrossRef]
5. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41: 848–54. [CrossRef]
6. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and

- criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309–32. [\[CrossRef\]](#)
7. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First-Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S21-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011-2014; 152–20.
  8. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108–21. [\[CrossRef\]](#)
  9. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Ann Intern Med* 2006; 145: 582–91.
  10. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report on device-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014; 13: 51. [\[CrossRef\]](#)
  11. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010; 362: 1804–13. [\[CrossRef\]](#)
  12. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 updates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 967–77. [\[CrossRef\]](#)
  13. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey—a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother* 2007; 19: 650–7.
  14. İnci A, Güven D, Atasoy R. Microorganisms isolated from various clinical samples of intensive care unit patients and their antibiotic susceptibilities. *J Clin Anal Med* 2014; 5: 466–8. [\[CrossRef\]](#)
  15. Ok G, Gazi H, Tok D, et al. Surveillance of nosocomial infections in Celal Bayar University Anesthesiology Intensive Care Unit. *J Int Care* 2007; 7: 452–7.
  16. Ece G, Adanır T. The Evaluation of the Distribution and Antimicrobial Susceptibility Profile of the Strains Isolated at Anesthesiology Intensive Care Unit. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2014; 5: 320–3. [\[CrossRef\]](#)
  17. Purdy J, Jouve S, Yan JL, et al. Pharmacokinetics and safety profile of tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study. *Clin Ther* 2012; 34: 496–507.e1. [\[CrossRef\]](#)
  18. Iosifidis E, Violaki A, Michalopoulou E, et al. Use of Tigecycline in Pediatric Patients With Infections Predominantly Due to Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017; 6: 123–8. [\[CrossRef\]](#)
  19. Mastrolia MV, Galli L, De Martino M, Chiappini E. Use of tigecycline in pediatric clinical practice. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 605–12. [\[CrossRef\]](#)