flora

KLİNİK ÇALIŞMA/RESEARCH ARTICLE

FLORA 2017;22(1):34-41

Kan Kültürlerinden İzole Edilmiş Koagülaz-Negatif Stafilokokların Klinik Önemi Var mı?

Is There Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Blood Cultures?

Şebnem ÇALIK[1], Selma TOSUN[2], Ümmügülsüm ALTIN[2], Alpay ARI[2], Ali Ilgın OLUT[2], Özlem YÜKSEL ERGİN[3]

[1] İzmir Urla Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
[2] İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
[3] İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZET

Giriş: *Bu çalışmada, kan kültürlerinden izole edilmiş koagülaz-negatif stafiloklar (KNS)'ın sıklığı ve gerçek kan dolaşımı infeksiyonlarının özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.*

Materyal ve Metod: *1 Ocak 2016-1 Ekim 2016 tarihleri arasında kan kültürlerinde KNS izole edilmiş olan 209 olgu geriye dönük olarak incelenmiştir. Analiz için veriler SPSS 21 programına kaydedilmiştir.*

Bulgular: *Toplam 209 izolat saptanmış olup, bunların 54 (%25.8)'ü infeksiyon ile ilişkili, 155 (%74.2)'i kontaminasyon olarak kabul edilmiştir. Staphylococcus hominis bakteremi olgularının %48.4'ünden sorumlu iken, bunu Staphylococcus epidermidis (%28.4), Staphylococcus haemolyticus (%11.6), Staphylococcus capitis (%5.2), Staphylococcus warneri (%0.6) ve diğerleri (%5.8) izlemiştir. İnfeksiyon odağı ile ilişkili olarak 34 (%63)'ü primer bakteremi, 15 (%27.8)'i kateter ilişkili infeksiyon, 4 (%7.4)'ü cerrahi alan ve 1 (%1.8)'i protez kalp kapağı infeksiyonudur. Kan dolaşımı infeksiyonu olan hastalarda 28 günlük sağkalım oranı istatistiksel olarak daha düşüktür. Mortalite oranı yoğun bakımda izlenmiş ve septik şok gelişmiş olanlarda daha yüksektir. Nihai çok değişkenli lojistik regresyon, yoğun bakım hastası olma ve septik şokun KNS bakteremi olan olgularda mortalite için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olduğunu göstermiştir.*

Sonuç: *Septik şok gelişmiş olan yoğun bakım ünitesi hastalarında, ampirik tedavide KNS'ler akla gelmelidir.*

Anahtar Kelimeler: *Koagülaz-negatif stafilokok; Kontaminasyon; Kan dolaşımı infeksiyonu*

SUMMARY

Is There Clinical Significance of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Blood Cultures?

Şebnem ÇALIK[1], Selma TOSUN[2], Ümmügülsüm ALTIN[2], Alpay ARI[2], Ali Ilgın OLUT[2], Özlem YÜKSEL ERGİN[3]

[1] Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir Urla State Hospital, Izmir, Turkey
[2] Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir, Turkey
[3] Clinic of Medical Microbiology, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Geliş Tarihi/Received: 23/05/2017 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 21/08/2017

Introduction: *In this study, it was aimed to investigate the isolation frequency of coagulase-negative staphylococci (CNS) from blood cultures and the characteristics of real blood stream infection.*

Materials and Methods: *Between 1 January 2016 to 1 October 2016, 209 cases who were isolated CNS from blood cultures were investigated retrospectively. Data for analysis were recorded in SPSS 21 program.*

Results: *A total of 209 isolates were identified; of these 54 (25.8%) were considered infection associated, and 155 (74.2%) were considered contamination. Staphylococcus hominis accounted for 48.4% of bacteremia cases, followed by Staphylococcus epidermidis (28.4%), Staphylococcus haemolyticus (11.6%), and Staphylococcus capitis (5.2%), Staphylococcus warneri (0.6%) and others (5.8%). In relation to the focus of infection 34 (63%) were primary bacteriemia, 15 (27.8%) were catheter related infections, 4 (7.4%) were surgical and one (1.8%) was prosthetic heart valve infection. The 28 days survival rate of patients with BSI was statistically lower. The mortality rate was higher in patents who were followed up the intensive care unit and septic shock. The final multivariate logistic regression showed that being intensive care unit patient ve septic shock were statistically significant risk factors for mortality due to CNS bacteremia.*

Conclusion: *CNS should be considered in empirical treatment in intensive care unit patients with septic shock.*

Key Words: *Coagulase-negative Staphylococci; Contamination; Bloodstream infection*

GİRİŞ

Koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS) kan kültürlerinden en sık izole edilen bakterilerden biridir. Ancak KNS'ler cilt ve mukoz membranların flora üyelerinden olması, kültür alma yöntemlerinin uygun olmaması, etken-kolonizasyon ayrımındaki güçlükler nedeniyle uzun süre klinisyenler tarafından kültürleri kontamine eden bakteriler olarak kabul edilmiştir. Son zamanlarda KNS'lerin sağlık bakımı ile ilişkili infeksiyonların önemli nedenlerinden biri olduğu klinisyenlerin dikkatini çekmektedir[1,2]. Bu bakterilerin daha çok önemsenmesinin nedenleri fırsatçı patojen olmaları, klinik durumu ağır olan yoğun bakım ünitesindeki hastalar ve bağışıklık yetmezliği olan hastalarda (malignite, solid organ nakli gibi) damar içi kateterler, damar greftleri, eklem protezleri, şant sistemleri gibi tıbbi aletlerin kullanılmasının artması olabileceği düşünülmektedir. KNS'ler bu yabancı cisimlerin yüzeyine yapışabilme, immün sistemden kaçabilme veya bu sistemi kırabilme yeteneklerine bağlı olarak çoğalmakta ve konağı zarara uğratabilecek ürünleri oluşturarak yabancı cisim infeksiyonları meydana getirmektedir[2,3].

Klinisyenlerce KNS infeksiyonlarının kliniğinin, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp. gibi diğer kan dolaşımı infeksiyonu (KDİ) etkenlerine göre daha az şiddetli olduğu düşünülmekle birlikte bu infeksiyonların tedavisi, klinisyenleri kolonizasyon-infeksiyon ayırt etmesindeki güçlükler, kolonizan suşların yanlışlıkla etken olarak kabul edilmesiyle laboratuvar tetkik sayılarında artış, gereksiz parenteral antibiyotik tedavisi ile hastaların hastanede yatış süresinin uzaması, tedavi maliyetlerinin artması ve çoklu ilaç direnci olan bakterilerin seçilmesine neden olabilmesi nedeniyle karmaşıktır[2,3]. Bu çalışmada bir eğitim ve araştırma hastanesinde kan kültürlerinden izole edilmiş KNS'lerin izolasyon sıklığı, türlerin dağılımı, KDİ ile ilişkili risk faktörlerinin ve olguların klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmada 1 Ocak 2016-1 Ekim 2016 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi kliniklerinde izlenen, kan kültürlerinde KNS izole edilmiş olan olgulara ait veriler hastanenin bilgi kayıt sisteminden alınarak geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastane 688 yataklı olup dahili ve cerrahi birimlerin yanı sıra hastanenin bir, iki ve üçüncü basamak yoğun bakımları, yanık ünitesi, hematoloji ünitesi ve böbrek nakli ünitesi de bulunmaktadır. Hastanemizde yenidoğan ve pediatri ünitesi bulunmamaktadır.

Mikrobiyoloji

Belirtilen tarihler arasında kan kültüründe üreyen tüm KNS suşları laboratuvar verilerinden alınmış ve geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarında kan kültüründen izole edilen bakterilerin Gram boyama, katalaz, koagülaz testlerinin ardından tam otomatik BD Phoenix 100 bakteri tanımlama sistemiyle (Becton Dickinson, ABD) tanımlanması yapılmaktadır. KNS suşlarının antibiyotik duyarlılıkları için EUCAST standartları kullanılmıştır[4].

İnfeksiyon hastalıkları hekimlerinin infeksiyon tanısında kullandığı kriterler; aynı gün alınmış, en az iki kan kültüründe aynı KNS suşunun izole edilmesine ek olarak başka bir infeksiyon odağının olmaması (örn. pnömoni ile başvuran hasta); uygun antibiyoterapi sonrasında klinik semptomların gerilemesi veya inflamasyon belirteçlerinin (lökosit, C-reaktif protein ve prokalsitonin) normal sınırlara inmesi olarak belirtilmiştir. Yabancı cisim ile ilişkili infeksiyon düşünülüyorsa, uygun antibiyoterapi ve/veya bu cismin uzaklaştırılmasından sonra klinik semptomların gerilemesi veya inflamasyon belirteçlerinin (lökosit, C-reaktif protein ve/veya prokalsitonin) normal sınırlara inmesi bu kriterlere eklenmektedir.

İncelenmek üzere toplanan diğer veriler; olguların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, Charlson komorbidite skoru, yoğun bakım hastası olma, mekanik ventilatöre bağlı olma, kemoterapi alıyor olma, vücutta yabancı cisim varlığı, kültür alındığında hastanede yatış günü, septik şok varlığı, KDİ tanısı konmuş olgularda 28 günlük sağkalım ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumudur[5].

İstatistiksel Analiz

Analiz için veriler SPSS 21 programına kaydedilmiştir. Normal dağılıma uyan ölçülebilir verilerin karşılaştırılması t-test ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmiştir. Tüm analizler için $p< 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca toplam 1765 olgudan alınmış kan kültürlerinde üreme olmuştur. KNS 209 (%11.8) olgunun kan kültüründe üremiş olup, alınmış kültürlerin %11.8'idir. En sık izole edilmiş olan türler; *Staphylococcus hominis* (91 suş, %43.6) ve *Staphylococcus epidermidis* (55 suş, %26.3)'tir. Tüm izolatların 54 (%25.8)'ü infeksiyon hastalıkları hekimi tarafından belirtilen kriterlere göre KDİ etkeni olarak kabul edilmiştir. Olguların 155 (%74.2)'inde ise kültürlerde üreme kontaminasyon olarak kabul edilmiş, bu kan kültürlerinde izole edilmiş olan türlerin etken ve kolonizasyon olma durumuna göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. KDİ'lerin tümü sağlık bakımı ilişkilidir. Bunların 34 (%63)'ü primer bakteremi iken, 20 (%37)'si yabancı cisim ile ilişkilidir. Bunların 15 (%75)'i kateter ilişkili infeksiyon, 4 (%20)'ü cerrahi alan infeksiyonu ve 1 (%5)'i protez kalp kapağı infeksiyonudur. Cerrahi alan infeksiyonlarının ikisi vasküler greft infeksiyonu, biri kalça protezi infeksiyonu, biri batın cerrahisine bağlıdır. Kateter ile ilişkili KDİ'lerin 5 (%33.3)'inde kateter çekilmiştir. Bakteremi etkenlerinin birimlere göre dağılımı sırasıyla yoğun bakımlar (21 suş, %38.9), dahili birimler (20 suş, %37), hematoloji (8 suş, %14.8) ve cerrahi birimlerdir (5 suş %9.3). Kontaminasyon olarak kabul edilen türlerin ise birimlere göre dağılımı sırasıyla dahili birimler (80 suş, %51.6), yoğun bakımlar (39 suş %25.2), cerrahi birimler (26 suş, %16.8) ve hematoloji ünitesidir (10 suş, %6.4).

KDİ için risk faktörleri; tek değişkenli analizde kültür alındığında olgunun yatış günü ($p= 0.000$), yoğun bakımlarda izlenmiş olma ($p= 0.005$), me-

Tablo 1. Kültürlerde izole edilmiş olan türlerin etken-kontaminasyon durumuna göre dağılımı

	Etken düşünülen olgular (n= 54), n (%)	Kontaminasyon düşünülen olgular (n= 155), n (%)	Toplam (n= 209) n (%)
Staphylococcus hominis	16 (%29.6)	75 (%48.4)	91 (%43.6)
Staphylococcus epidermidis	11 (%20.4)	44 (%28.4)	55 (%26.3)
Staphylococcus haemolyticus	13 (%24.1)	18 (%11.6)	31 (%14.8)
Staphylococcus warneri	5 (%9.3)	1 (%0.6)	6 (%2.9)
Staphylococcus capitis	5 (%9.3)	8 (%5.2)	13 (%6.2)
Diğer	4 (%7.3)	9 (%5.8)	13 (%6.2)

kanik ventilatör varlığı (p= 0.01) ve santral venöz kateter varlığı (p= 0.000)'dır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise kültür alındığında olgunun hastanede yatış günü (p= 0.007) ve santral venöz kateter varlığı (p= 0.039) KDİ için risk faktörü olarak anlamlıdır. KDİ etkeni ve kolonizasyon düşünülen olguların risk faktörleri ve klinik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

KDİ tanısıyla izlenmiş olguların %16.7'sinde septik şok gelişmiştir. Olguların 17 (%31.5)'si infeksiyon düşünüldüğü tarihten itibaren 28 gün içinde yaşamını yitirmiş olup; 28 günlük sağkalım oranı, kontaminasyon düşünülen olgulara göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (p= 0.015). KDİ tanısıyla izlenen olguların sağkalım durumuna göre klinik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yoğun bakım hastası olma (p= 0.03) ve septik şok gelişmesi (p= 0.008) KNS'lere bağlı KDİ'lerde mortalite için risk faktörü olarak saptanmıştır. Sağkalım açısından izole edilen KNS türleri arasında farklılık saptanmamıştır (p= 0.797).

KDİ etkenlerinin 42 (%77.8)'si, kontaminantların 106 (%68.4)'sı metisiline dirençlidir. Hem etken hem de kontaminantların hiçbiri vankomisin, teikoplanin, daptomisin ve linezolide dirençli saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Günümüzde KNS'ler, vücudunda yabancı cisim bulunan ve bağışıklığı baskılanmş olan olgularda sağlık bakımı ile ilişkili KDİ'lerin önemli nedenlerinden biridir. Çalışmamızda kan kültüründe üreyen KNS'lerin %25.8'i etken olarak kabul edilmiştir. Literatürde bu oran %5-36 arasında bildirilmiş olup, merkezlere göre farklılık göstermektedir[6-9].

Tablo 2. KDİ ve kolonizasyon düşünülen olguların risk faktörleri ve klinik özellikleri

	KDİ düşünülen olgular (n= 54)	Kontaminasyon düşünülen olgular (n= 155)	Tek değişkenli analiz (p)	Çok değişkenli analiz (p)
Ortalama yaş*	65.5 (21)	68 (22)	0.781	-
Erkek cinsiyet, n (%)	31/54 (%57.4)	92 (%59.3)	0.802	-
Charlson komorbidite indeksi ≥ 3, n (%)	14/54 (%25.9)	25 (%16.1)	0.567	-
Kültür alındığında hastanın hastanede yatış günü*	10 (16)	2 (6)	**0.000**	**0.007**
Eşlik eden durumlar, n (%)				
Diabetes mellitus	12 (%22.2)	26 (%16.8)	0.340	-
Kronik nörolojik hastalık	10 (%18.5)	39 (%25.2)	0.321	-
Solid organ malignitesi	7 (%13)	26 (%16.8)	0.508	-
Hematolojik malignite	6 (%11)	12 (%7.7)	0.447	-
Kronik böbrek yetmezliği	5 (%9.3)	6 (%3.9)	0.127	-
Kronik kalp hastalığı	4 (%7.4)	17 (%11)	0.454	-
Kronik akciğer hastalığı	4 (%7.4)	12 (%7.7)	0.937	-
Risk faktörleri, n (%)				
Son 6 ayda hastaneye yatış öyküsü	18 (%33.3)	44 (%28.4)	0.493	-
Yoğun bakımda izlenmiş olma	31 (%57.4)	55 (%35.4)	**0.005**	0.38
Mekanik ventilatör	15 (%)	20 (%1.9)	**0.012**	0.69
Santral venöz kateter varlığı	24 (%44.4)	31 (%20)	**0.000**	**0.039**
Septik şok varlığı, n (%)	9 (%16.7)	5 (%3.2)	**0.001**	-
28 günlük sağkalım, n (%)	17 (%31.5)	25 (%16.1)	**0.015**	-

* Ortanca değer (çeyreklerarası aralık).
KDİ: Kan dolaşımı infeksiyonu.

Tablo 3. KDİ tanısıyla izlenmiş olguların sağkalım durumuna göre klinik özellikleri

	Sağkalan olgular (n= 37)	Yaşamını yitiren olgular (n= 17)	Tek değişkenli analiz (p)	Çok değişkenli analiz (p)
Ortalama yaş*	62 (21)	67 (17)	0.182	-
Erkek cinsiyet (n)	20	11	0.462	-
Charlson komorbidite indeksi ≥ 3 (n)	8	6	0.287	-
Kültür alındığında hastanın hastanede yatış günü (n)	11 (21)	8 (18)	0.283	-
Eşlik eden durumlar (n)				
Diabetes mellitus	9	3	0.656	-
Kronik nörolojik hastalık	7	3	0.911	-
Solid organ malignitesi	3	4	0.117	-
Hematolojik malignite	5	1	0.407	-
Kronik böbrek yetmezliği	4	1	0.562	-
Kronik kalp hastalığı	2	2	0.407	-
Kronik akciğer hastalığı	2	2	0.407	-
Risk faktörleri (n)				
Son 6 ayda hastaneye yatış öyküsü	14	4	0.300	-
Yoğun bakım hastası olma	9	12	**0.001**	**0.03**
Mekanik ventilatöre bağlı olma	9	6	0.403	-
Santral venöz kateter varlığı	15	9	0.690	-
Kateter ilişkili bakteremi	10	6	0.274	-
Septik şok varlığı (n)	1	8	**0.000**	**0.008**
Ampirik tedavi varlığı (n)	22	9	0.653	-
Ampirik tedavi uygunluğu (n)	18	7	0.609	-
Metisilin direnci (n)	29	13	0.876	-

* Ortanca değer (çeyreklerarası aralık).
KDİ: Kan dolaşımı infeksiyonu.

. Çalışmada kan kültürlerinde en sık izole edilen tür *S. hominis* (%43.6) olup bunu *S. epidermidis* (%26.3) ve *Staphylococcus heaemolyticus* (%14.8) izlemektedir. Etken olarak verilen türlerde de bu sıralama değişmemiştir. Asaad ve arkadaşları 208 KNS izolatının %32.2'sinin KDİ etkeni olduğunu, en yaygın suşun *S. epidermidis* (%34.7) olduğunu bildirmişlerdir[10]. Bunu *S. hominis* (%21.3), *S. haemolyticus* (%16) ve *S. saprophyticus* (%12) izlemektedir. Yamada ve arkadaşları 70 metisiline dirençli bakteremi olgusunu retrospektif olarak değerlendirmişler, suşların %78.6'sının *S. epidermidis* olduğunu bildirmişlerdir[9]. Khan ve arkadaşları KDİ etkeni olan 190 KNS suşunu inceledikleri çalışmalarında en sık izole edilen suşun *S. epidermidis* (%75.8) olduğunu bildirmişlerdir[11]. Çiftçi ve arkadaşları kan kültürlerinde üreyen 236 KNS suşunun %49'unu *S. epidermidis*, %42'sini *S. hominis*, %9'unu *S. haemolyticus* olarak tanımlamışlardır[12]. Yiğit ve arkadaşları 50 KNS izolatında en sık türlerin *S. epidermidis* (%36), *Staphylococcus choromogenes* (%12) ve *S. haemolyticus* (%10)'un olduğunu bildirmişlerdir[13]. Beş izolatın tiplendirilmesi yapılamamıştır. Gerek ülkemizden yapılan gerekse yurt dışı kaynaklı yayınlarda *S. epidermidis*'in en sık izole edilen suş olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmalarda izole edilen KNS suşlarının türlere göre değişen oranının

hastanenin florası, hastaların uzun süreli yatışı ve kolonizasyonuyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda KNS infeksiyonu için risk faktörleri değerlendirildiğinde eşlik eden kronik kalp, böbrek ve akciğer hastalıkları ile maligniteler KNS infeksiyonu için istatistiksel olarak anlamlı değilken yoğun bakım hastası olma, mekanik ventilatöre bağlı olma ve santral venöz kateter varlığı anlamlıydı. Yamada ve arkadaşları KNS bakteremisi saptanan olguların 28 (%40)'inin lösemi, 36 (%51.4)'sının febril nötropeni nedeniyle izlendiğini bildirmişlerdir[9]. Olguların 39 (%55.7)'u kateter ile ilişkili infeksiyon, 31 (%44.3)'i primer bakteremidir. Hitzenbichler ve arkadaşları kan kültürlerinde üreyen *S. epidermidis* dışındaki 252 KNS suşunun 58 (%23)'inin KDİ etkeni olduğunu belirtmişlerdir. En sık saptanan suş *S. haemolyticus* (n= 28) iken, bunu *S. hominis* (n= 13), *S. capitis* (n= 12) ve *S. lugdunensis* (n= 3) izlemiştir[14]. Risk faktörü olarak 19'unda santral venöz kateter, 14'ünde port, ikisinde tünelli hemodiyaliz kateteri, 22'sinde Hickman kateteri, ikisinde serebral şant ve üçünde diğer yabancı cisim vardır. İki olgu protez kapak endokarditi, 4 olgu doğal kapak endokarditidir. Malignite ve diğer immünsüpresif hastalıkları risk faktörü olarak anlamlı bulmamışlardır. Yabancı cisimlerin mikroorganizmalar için giriş yolu olması ve KNS'lere bağlı KDİ ile ilişkisi başka çalışmalarda da bildirilmiştir[15-18]. Ancak çalışmalarda eşlik eden hastalıkların KNS bakteremilerinde risk faktörü olarak ön plana çıkmadığı dikkati çekmektedir. Yine de eşlik eden kronik hastalığı ve bağışıklığı baskılanmış olan bireylerin daha fazla sağlık hizmetini kullanma, santral venöz kateter ve mekanik ventilasyon gibi girişimlere gerek duyabilecek ve dolayısıyla bu infeksiyonlar için riskli bireyler olduğu, klinisyenlerce göz önünde bulundurulmalıdır.

KDİ düşünülen olguların %31.5'i KDİ infeksiyonu düşünüldüğü tarihten itibaren 28 gün içinde yaşamını yitirmiş olup sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde, yoğun bakım hastası olma ve septik şok varlığı anlamlı bulunan iki parametredir. Fidalgo ve arkadaşları ise *S. epidermidis*'e bağlı KDİ'leri inceledikleri çalışmalarında mortalite oranının %36.9 olduğunu, tek değişkenli analizde eşlik eden hastalık, hemodinamik durumun bozuk olması, nötropeni, kanser, cerrahi geçirme, travma, bağışıklığı baskılayıcı tedavi, daha önce antibiyotik tedavisi ve total parenteral beslenme gibi kolaylaştırıcı faktörler ve ampirik tedavinin uygun olmamasını mortalite açısından anlamlı bulmuşlardır[19]. Park ve arkadaşları KNS bakteremisi ilişkili 30 gün mortalite oranının %14 olduğunu bildirmişlerdir[20]. KNS bakteremisi olan olguların %29'u uygun ampirik antibiyotik tedavisini almış olup ampirik tedavinin uygunluğu mortaliteyi etkilememiştir. Çok değişkenli analizde KNS mortalite ile ilişkili olan faktörler Pitt bakteremi skoru ve yabancı cismin vücuttan uzaklaştırılmaması olarak saptanmıştır. Molina ve arkadaşları yoğun bakımda izlenmeyen hastaları dahil ettikleri 105 olgu-kontrol çalışmasında tüm olguların santral kateterinin olduğunu, çok değişkenli analizde ateş yüksekliğinin > 72 saat sürmesini ve ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olmamasını mortalite için anlamlı bulmuşlardır[21]. Literatürde KNS'lere bağlı KDİ'de mortaliteyle ilişkili faktörleri inceleyen az sayıda çalışma olduğu ve *S. epidermidis*'in en yaygın suş olduğu dikkati çekmektedir. Bizim çalışmanızda *S. hominis* en sık etken olan tür olmakla birlikte mortalite açısından türler arasında fark saptanmamıştır. Bunun yanı sıra diğer çalışmalarla kıyaslandığında kateter ile ilişkili KDİ ve ampirik antibiyotik tedavisinin uygun olması sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Hastanın uzun süreli hastane yatışının olması, klinik durumunun ciddiyeti yani yoğun bakımda izlenmesi gereken hasta olması ve hemodinamik açıdan stabil olmaması daha yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

KNS infeksiyonlarının tedavisinde metisilin direnci, tedavi seçeneklerinin kısıtlılığına yol açmaktadır[14-20]. Çalışmamızda KDİ etkenlerinin %77.8'i metisiline dirençli bulunmuştur. Ancak suşların metisiline dirençli olması sağkalım açısından önemli bir faktör değildir. Bu açıdan metisilin direnci yalnızca tedavide beta-laktam grubu antibiyotiklerin kullanılamaması açısından önemli gözükmektedir. Metisiline direnç oranını, Çavuşoğlu ve arkadaşları %82.3, Yüce ve arkadaşları %56, Doğruman ve arkadaşları %61.5, Yiğit ve arkadaşları %40, Çiftçi ve arkadaşları %82, Asaad ve arkadaşları %90.7, Khan ve arkadaşları %93.6 olarak bildirmişlerdir[10-13,22-24]. Metisiline direnç oranı merkezlere göre farklı oranlarda bildirilmekle

birlikte %50'nin üzerindedir. Çalışmamızda KNS suşlarının hiçbiri vankomisin ve teikoplanine dirençli saptanmamıştır. Vankomisin ve teikoplanin, klinisyenlerce metisiline dirençli stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotiklerdir. Ancak son zamanlarda glikopeptid grubu antibiyotiklere duyarlılığı azalmış kökenler bildirilmektedir[8-11]. Asaad ve arkadaşları vankomisin, daptomisin ve teikoplanine direnç oranlarını sırasıyla %98.7, %98.7 ve %93.3 olarak bildirmişlerdir[10]. Khan ve arkadaşları vankomisin ve linezolide duyarlılığı %100 ve %98.4 olarak bildirmişlerdir[11]. Yamada ve arkadaşları 79 metisiline dirençli KNS izolatının %20'sinin teikoplanine duyarlı olmadığını bildirmişlerdir[9]. Bu durum klinisyenleri endişelendiren ciddi bir tedavi sorunudur. Bilindiği kadarıyla ülkemizde glikopeptidler, daptomisin ve linezolide karşı direnç sorunu henüz bulunmamaktadır[12,13,22-25].

Sonuç olarak, yoğun bakımda izlenmekte olan ventilatör desteği gereken ve santral venöz kateteri olan hastalarda septik şok varlığında KNS'ler ampirik tedavide düşünülmesi gereken etkenler olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. *Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphy-lococci. Clin Microbiol Rev 2014;27:870-926. doi:10.1128/ CMR.00109-13.*
2. *von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. Lancet Infect Dis. 2002;2:677-85.*
3. *Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin Amer-ica, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32 (Suppl 2):S114-32.*
4. *The European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, 2015. http:/www.eucast.org. (erişim:10 Ağustos 2017).*
5. *Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in critical care research. J Crit Care 2005; 20:12-9.*
6. *Olaechea PM, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, López-Pueyo MJ, Martínez-Pellús A et al. Impact of primary and intravascular catheter-related bacteremia due to coagulase- negative Staphylococci in critically ill patients. Med Intensiva 2011;35:217-25.*
7. *Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA et al; Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. J Clin Microbiol 2011;49:1866-71.*
8. *Natoli S, Fontana C, Favaro M, Bossa MC, Casapulla M, Broglio G, et al. Characterization of coagulase- negative staphylococcal isolates from blood with reduced susceptibility to glycopeptides and therapeutic options. BMC Infect Dis 2009;9:83.*
9. *Yamada K, Namikawa H, Fujimoto H, Nakaie K, Takizawa E, Okada Y, et al. Clinical characteristics of methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococcal bacteremia in a tertiary hospital. Intern Med 2017;56:781-5.*
10. *Asaad AM, Ansar Qureshi M, Mujeeb Hasan S. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections. Infect Dis (Lond) 2016; 48:356-60.*
11. *Khan MM, Faiz A, Ashshi AM. Clinically siginificant Coagulase negative Staphylococci and their antibiotic resistane pattern in a tertiary care hospital. J Pak Med Assoc 2014 ;64:1171-4.*
12. *Çiftçi N, Dağı HT, Demircan A, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tür tayini ve antibiyotiklere direnç oranları. ANKEM Derg 2016;30:7-11.*
13. *Yiğit N, Aktaş AE, Al FD, Ayyıldız A. Kan kültürlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tiplendirilmesi ve metisilin direnci. Türk Hijyen ve Biyoloji Derg 2008;65:61-6.*
14. *Hitzenbichler F, Simon M, Salzberger B, Hanses F. Clinical significance of coagulase-negative Staphylococci other than S. epidermidis blood stream isolates at a tertiary care hospital. Infection. 2017;45:179-86.*
15. *Martin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative Staphylococcal bacteremia. Mortality and hospital stay. Ann Intern Med 1989;1:34-46.*
16. *Ponce de Leon S, Wenzel RP. Hospital-acquired bloodstream infections with Staphylococcus epidermidis. Am J Med 1984;77:639-44.*
17. *Tashiro M, Izumikawa K, Ashizawa Narukawa M, Yamamoto Y. Clinical significance of methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci obtained from sterile specimens. Diagn Microbiol Infect Dis 2015;81:71-75.*
18. *Olaechea PM, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Lopez-Pueyo MJ, Martinez-Pellus A, et al. Impact of primary and intravascular catheter-related bacteremia due to coagulase- negative Staphylococci in critically ill patients. Med Intensiva 2011;35:217-5.*
19. *Fidalgo S, Vázquez F, Mendoza MC, Pérez F, Méndez FJ. Bacteremia due to Staphylococcus epidermidis: microbiologic, epidemiologic, clinical, and prognostic features. Rew Infect Dis1990;12:520-8.*
20. *Park SY, Kwon KH, Chung JW, Huh HJ, Chae SL. Coagulase-negative Staphylococcal bacteremia: risk factors for*

mortality and impact of initial appropriate antimicrobial therapy on outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015; 34:1395-401.

21. *Molina J, Peñuela I, Lepe JA, Gutiérrez-Pizarraya A, Gómez MJ, García-Cabrera E, et al. J, Pachón J. Mortality and hospital stay related to coagulase-negative Staphylococci bacteremia in non-critical patients. J Infect 2013; 66:155-62.*
22. *Çavuşoğlu C, Badak Z, Tünger A, Hilmioğlu S, Güzelant A,Bilgiç A. Kan kültürlerinden soyutlanan Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilokok izolatlarının fusidik aside in vitro duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg 1998;12:467-70.*
23. *Yüce P, Demirdağ K, Kalkan A, Özden M, Denk A, Kılıç SS. Kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2005;19:17-21.*
24. *Doğruman F, Akça G, Sipahi B, Sultan N. Kan örneklerinden soyutlanan stafilokok suşlarının antibiyotiklere direnç durumları. ANKEM Derg 2005;19:14-6.*
25. *Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk hastanesinde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinde izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. J Pediatr Inf 2012;6:79-83.*

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Şebnem ÇALIK

İzmir Urla Devlet Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Urla, İzmir-Türkiye

E-posta: sebnemozkoren@yahoo.com