



Çocuk Hastalarda *Serratia marcescens* Bakteriyemisi: Yüksek Oranda ESBL ve Karbapenemaz Üretimi

Bloodstream Infections Caused by *Serratia marcescens*: Have a High Prevalence of ESBL and Carbapenemase Production in Pediatric Patients

Tuğba Erat¹(ID), Halil Özdemir¹(ID), Aysun Yahşi¹(ID), Tuğçe Tural Kara¹(ID), Ebru Azapağası²(ID), Tanıl Kendirli²(ID), Elif İnce³(ID), Begüm Atasay⁴(ID), Emel Ünal³(ID), Derya Aysev⁵(ID), Erdal İnce¹(ID), Ergin Çiftçi¹(ID)

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

⁵ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Erat T, Özdemir H, Yahşi A, Tural Kara T, Azapağacı E, Kendirli T ve ark. Çocuk hastalarda *Serratia marcescens* bakteriyemisi: Yüksek oranda ESBL ve karbapenemaz üretimi. J Pediatr Inf 2022;16(3):171-176.

Öz

Giriş: Bu çalışmanın amacı, 20 aylık bir dönem içerisinde kan kültüründe *Serratia marcescens* üreyen hastalarda beklenmedik bir artış olması ile bu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçlarının incelenmesi, mortaliteye yol açan özelliklerin ve dirençli suşlara tedavi yaklaşımının gözden geçirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Kan kültüründe *S. marcescens* üreyen ve bakteriyemi ile uyumlu klinik bulguları olan hastalar geriye dönük olarak incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, beyaz küre ve nötrofil sayıları, C-reaktif protein (CRP) ve albümin düzeyleri, hastanede yatış süresi, yoğun bakımda yatış süresi, santral venöz kateter varlığı ve süresi, 28-gün mortalitesi ve antibiyogram kaydedildi. Enfeksiyonlar kan yayım veya kateter ilişkili kan yayım enfeksiyonu olarak ayrıldı. Antimikrobiyal direnci değerlendirmek için suşlar non-MDR, MDR, XDR ve PDR olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Hastaların 12 (%26.9)'sinin altta yatan hastalığı maligniteydi. Ortalama hastanede kalış süresi 42.7 ± 41.4 (3-171) gündü. Kan yayım enfeksiyonları sırasında 43 hastada kemo-portlar ve Hickman kateterleri dahil santral venöz kateterler mevcuttu. Yirmi dört hastada kan yayım enfeksiyonu, 21 hastada kateterle ilişkili kan yayım enfeksiyonu mevcuttu. Kateterle ilişkili kan yayım enfeksiyonu öncesi santral venöz kateterin mevcut kalış süresi 46.02 ± 50.96 (1-200) gündü. Bakteriyemi atakları sırasında 24 kateter (%55.8) çekildi. Dört hasta (%8.9) bakteriyemi atağı

Abstract

Objective: In this study, it was aimed to present a cohort study conducted retrospectively in order to examine the unexpected *Serratia marcescens* bacteremia prevalence in a children's hospital in Türkiye.

Material and Methods: *S. marcescens* was isolated in the blood cultures of 45 patients at a 20-month period. Demographic features and clinical findings of the 45 patients including age, sex, underlying diseases, white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), serum albumin level, length of hospital stay and length of pediatric intensive care unit stay, portal of entry, duration of central venous catheter, results of antimicrobial susceptibility testing and 28-day all-cause mortality were examined. Bloodstream infections (BSI) were classified as BSI or catheter-related BSI. Definitions used to characterize antimicrobial resistant bacteria were classified as multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pandrug-resistant (PDR).

Results: Twelve patients (26.9%) had a malignancy. Mean hospitalization duration was 42.7 ± 41.4 (3-171) days. Central venous catheters (CVCs), including chemo-ports and Hickman catheters, were present in 43 patients during episodes of BSI. Twenty-four patients had primary BSI while 21 patients had catheter-related BSI. Mean length of CVC presence before catheter-related BSI was 46.02 ± 50.96 (1-200) days. During bacteremia episodes, 24 catheters (55.8%) were removed. Four patients (8.9%) died during the bacteremia episode. Laboratory findings of the

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Tuğba Erat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
Ankara-Türkiye

E-mail: tugbacan84@hotmail.com

Geliş Tarihi: 11.10.2021

Kabul Tarihi: 09.01.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 23.09.2022

©Telif Hakkı 2022 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

sırasında kaybedildi. Kaybedilen hastaların laboratuvar bulguları şöyledi; ortalama WBC 17.200/mm³; ortalama serum CRP seviyesi 147.2 mg/L idi; ortalama serum albümin düzeyi 2.43 g/dL idi. Tüm üremeler arasında *S. marcescens* izolatlarının %57.8'i ESBL, %40'ı ise karbapenemaz üretti. Bu izolatlar MDR olmayan (%42.2), MDR (%31.1), XDR (%24.4) ve PDR (%2.2) olarak sınıflandırıldı. XDR izolatları için kullanılan en yaygın antimikrobiyal rejimler yüksek doz uzun süreli meropenem, amikasin, levofloksasin ve tigesiklin idi.

Sonuç: *S. marcescens* önemli nozokomiyal etkenlerden biridir ve giderek artan direnç paterni bildirilmektedir. *S. marcescens*'in polimiksinlere doğal dirençli olması ve bu çalışmada da saptandığı üzere ESBL ve karbapenemaz üretiminin artışı endişe vericidir. Tedavi başarısızlığı ve ölüm yüksek doz ve erken dönemde kateter çekilmesi ile azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: ESBL, yüksek doz uzun süreli meropenem infüzyonu, *S. marcescens*, çoklu ilaç direnç

Giriş

Serratia türler, *Enterobacteriaceae* familyasında sınıflandırılan fırsatçı gram-negatif bakterilerdir. *S. marcescens*, pnömoni, idrar ve safra yolu enfeksiyonları, peritonit ve intravenöz kateter ilişkili enfeksiyonlar gibi ciddi ve ölümcül nozokomiyal enfeksiyonlarla ilişkilidir. Ayrıca, *S. marcescens* salgınlara sebep olabilecek önemli bir nozokomiyal patojendir (1-3). Epidemiyolojik çalışmalar, *S. marcescens* suşlarında genişletilmiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üretiminde bir artış olduğunu ortaya koymuştur (4-6). Bizim çalışmamızda 20 aylık bir süre içerisinde GSBL ve karbapenemaz üretiminin yüksek olduğu *S. marcescens* suşları izole edildi. *S. marcescens* bakteriyemisinin mortalite oranı %25-58 arasında değişmektedir (6-8). Diğer çalışmalara kıyasla çalışmamızdaki mortalite oranı düşüktür. Hastaların demografik bilgileri klinik özellikleri ve altta yatan hastalıkları kaydedildi. Birincil amacımı, kümeleme döneminde *S. marcescens*-ilişkili mortalite ile korelasyon gösteren faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler

Türkiye'de Ankara ilinde bulunan 270 yataklı bir çocuk hastanesinde *S. marcescens* bakteriyemisinin özellikleri retrospektif bir kohort çalışma ile incelendi. *S. marcescens*, 20 aylık bir süre içerisinde 45 hastanın kan kültüründe izole edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildeydi: *S. marcescens* ile pozitif kan kültürleri ve klinik bakteriyemi bulguları. Hastanenin tıbbi veri sistemi üzerinden yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, beyaz küre (BK), C-reaktif protein (CRP), serum albümin düzeyi, hastanede yatış süresi, pediyatrik yoğun bakımda (PICU) yatış süresi, giriş yeri, santral venöz kateter (SVK) süresi, antimikrobik duyarlılık ve tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite dahil olmak üzere demografik ve klinik bilgilere ulaşıldı. Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE), KDE veya kateter-ilişkili KDE olarak sınıflandırıldı. Kateter-ilişkili enfeksiyonlar, intravasküler cihazı olan, >1 pozitif periferik damar kan kültürü sonucu olan ve KDE açısından herhangi başka bir durumun yokluğunda enfeksiyon varlığının klinik bulguları olan hastalarda kabul edildi.

deceased patients were as follows: mean WBC was 17.200/mm³; mean serum CRP level was 147.2 mg/L; and mean serum albumin level was 2.43 g/dL. Among all cases, 57.8% of the *S. marcescens* isolates produced ESBL and 40% produced carbapenemase. We classified these isolates as non-MDR (42.2%), MDR (31.1%), XDR (24.4%) and PDR (2.2%). The most common regimes received for XDR isolates were high-dose prolonged meropenem, amikacin, levofloxacin, and tigecycline.

Conclusion: It is a great concern that *S. marcescens* isolates are intrinsically resistant to polymyxins and produce ESBL and carbapenemase. Our mortality rate was reduced by high-dose prolonged-infusion of meropenem and early catheter removal.

Keywords: ESBL, high-dose prolonged-infusion of meropenem, *S. marcescens*, pan-drug resistant

Kateter-ilişkili KDE'yi belirlemek için aynı anda hem kataterden hem de periferik damardan kan alındı ve katater kültüründe üreme, periferik kan kültüründe üremeden en az iki saat önce olması beklenmişti (9).

Nozokomiyal KDE enfeksiyonu, 48 saat veya daha uzun süre hastanede yatışı olan hastalardan pozitif kan kültürü alınması ile belirlendi (10,11). Polimikrobik KDE ise aynı kan kültüründe birden fazla mikroorganizmanın kültürlenmesi ile belirlendi.

Altta yatan hastalıklar, Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması'na uygun olarak belirlendi. Hastaneye yatışın en sık sebepleri, hemato-onkolojik malignite, kardiyovasküler hastalıklar, prematürite, nöromusküler hastalık ve kronik akciğer hastalıkları idi (12).

S. marcescens türlerinin saptaması geleneksel yöntemlerle yapıldı (BACTEC 9240, Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, Md.). Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST, <https://eucast.org>) veya Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI, <https://clsi.org>) rehberlerine uygun olarak yerel laboratuvarlarda tür saptaması ve antimikrobik duyarlılık testleri yapıldı (13-15).

Son yıllarda, çoklu ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* izolatları giderek artan oranlarda bildirilmiştir ve bu direnç kalıbı ile birlikte sınırlı tedavi seçenekleri büyük bir risk oluşturmaktadır. Artan direnç vakaları sebebiyle dirençli suşların sınıflandırılması gündeme gelmiştir. Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi ve ABD Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi ile birlikte uluslararası çaptaki uzmanlar bakterilerde kazanılmış direnç profillerini tanımlamak adına standardize edilmiş uluslararası terminoloji oluşturmuştur. *Enterobacteriaceae* familyası için aminoglikozitler, anti-MRSA sefalosporinler, antipsödomonal penisilinler +beta-laktamaz inhibitörler, karbapenemler, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, sefamisinler, fluorokinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol, tigesiklin, monobaktamlar, kloramfenikol ve fosfomisin kulla-

nılmış ve çoklu ilaç direnci (MDR), en az üç ya da daha fazla antimikrobik kategorilerde en az bir ajana duyarsızlık olarak tanımlanmıştır. Yaygın ilaç direnci (XDR), iki veya daha az antimikrobik kategori hariç hepsinde en az bir ajana duyarsızlık ve pan ilaç direnci (PDR) ise tüm kategorilerde tüm ajanlara duyarsızlık olarak tanımlanmıştır (16).

Yirmi ay içerisinde 45 pozitif *S. marcescens* kan kültürü bildirildiği için bu bakteri için olası kümelenme kaynağı da araştırıldı. Tıbbi personelin ellerinden ve çevresel örneklerden *S. marcescens* taşıyıcılığını belirlemek adına kültür alındı. Yirmi üç çevresel örnek, onbeşi tıbbi personelin elinden olacak şekilde toplandı. Ayrıca, tıbbi solüsyonlar, dezenfektanlar ve musluklardan da kültür için örnek alındı. Tüm tıbbi personele nozokomiyal enfeksiyonları önlemek hakkında eğitim verildi.

Bu retrospektif çalışmanın protokolü bir üniversitenin tıp fakültesinin etik komitesi tarafından onaylandı (Tarih: 26.02.2018, onay sayısı: 04-220-18). Araştırmanın verileri, bilimsel amaçlar dışında kullanılmadı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler, ortanca, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler, Kolmogorvo-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplararası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ve Student's t testi ile yapıldı. Tüm veriler SPSS Versiyon 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) üzerinde yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Yirmi ay içerisinde 39 hastada 45 *S. marcescens* KDE epizodu saptandı. Altı hastada KDE epizotları farklı zamanlarda tekrarladı. Erkek hasta sayısı 24 (%66.7), hastaların ortanca yaşı 13 ay (min-maks 1-198 ay) idi. Kan kültürleri *S. marcescens* açısından pozitif gelen 28 hasta PICU'da sekizi yenidoğan yoğun bakımda, altısı pediyatrik hemato-onkoloji servisinde ve üçü pediyatrik cerrahi servisinde yatıyordu. En yaygın altta yatan hastalıkları klinik özellikler ve hasta demografisi Tablo 1'de özetlenmiştir. En yaygın altta yatan hastalık malignite ve hematolojik hastalıklardı (%26.9) ve bunları nöromüsküler hastalıklar (%22.2), prematürite (%17.7) ve kardiyovasküler hastalıklar (%13.3) izlemektedir. Hastaların %64.4'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarken %26.7'si total parenteral beslenmekteydi. Hastanede kalış süresinin ortancası 32 (3-171) gündü ve hastaların %80'i yoğun bakım yatışları esnasında bakteriyemi geliştirdi. KDE sırasında kırk üç hastada, kemoterapi portu ve Hickman katateri dahil SVK'ler vardı. Yirmi dört epizotta (%53.3) primer KDE, 21 epizotta katater-ilişkili KDE mevcuttu. Katater ilişkili KDE öncesinde ortanca SVK süresi 31 (1-200) gündü. Bakteriyemi epizotu sırasında 24 katater (%55.8) çıkarıldı.

Çalışma örneklememizin laboratuvar sonuçları şu şekildeydi: ortama BK $13.870 \pm 10.1/\text{mm}^3$ (min-maks; 0.5-36.7/ mm^3);

ortalama serum C-reaktif protein (CRP) 124.7 ± 107.8 mg/L (min-maks; 1-395 mg/L) ve ortalama serum albumin 2.76 ± 0.62 g/dL (min-maks; 1-4.1 g/dL). Bakteriyemi epizotu sırasında dört hasta (%8.9) kaybedildi. Kaybedilen hasta grubunun labortauvar düzeyleri şu şekildeydi: ortalama BK $17.200 \pm 14.79/\text{mm}^3$, ortalama serum CRP 147.2 ± 80.79 mg/L ve ortalama serum albumin 2.43 ± 0.23 g/dL.

Toplamda 45 kan kültürü *S. marcescens* açısından pozitif iken hastaların 8 (%17.8)'inde KDE epizotları polimikrobikti. Kültürlerin beşinde *Klebsiella pneumoniae*; ikisinde *Pseudomonas aeruginosa* ve birinde *Acinetobacter baumannii* bulundu. Yenidoğan yoğun bakımındaki bir hastada *S. marcescens* aynı anda hem beyin-omurilik sıvısında hem de kan kültüründe pozitif bulundu.

S. marcescens izolatlarının 26 (%57.8)'sı genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve 18 (%40)'i karbapenemaz üretti. Ölen iki hastanın izolatları GSBL ve karbapenemaz üretti. On dokuzu (%42.2) MDR değilken 14 (%31.1)'ü MDR, 11 (%24.4)'i XDR ve 1 (%2.2)'i PDR idi (Şekil 1). *S. marcescens* izolatları ölen grupta incelendi; ikisinde MDR, birinde XDR varken birinde MDR yoktu.

Tüm hastalar antimikrobik tedavi aldı: 5 (%11.1) hasta monoterapi görürken 16 (%35.5)'sı iki antibiyotik kombinasyonu, 24 (%53.4)'ü ise üç ve daha fazla antibiyotik içeren bir rejimen ile tedavi edildi. Tüm XDR ve üç MDR izolatu yüksek doz uzatılmış meropenem infüzyonu ile tedavi edildi. XDR izolatları için en yaygın rejimenler yüksek doz uzatılmış meropenem infüzyonu, amikasin, levofloksasin ve tigesiklin idi. MDR izolatlı çoğu hasta meropenem, amikasin ve levofloksasin aldı.

Tıbbi personelin elleri ve çevresel kültürler negatifti. Tıbbi personele nozokomiyal enfeksiyonlar hakkında eğitim verildi.

Tartışma

S. marcescens ciddi nozokomiyal enfeksiyon sebebidir. Ayrıca, çoklu ilaca dirençli *S. marcescens* suşlarının da artış gösterdiği bilinmektedir (4,7,17,18).

Çalışmamızda 20 ay içinde 45 KDE epizotu belirlendi ve kan kültürlerinde GSBL ve karbapenemaz üretimi yüksek olan *S. marcescens* üredi. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite %8.9 idi. Bu çalışmanın amacı, hastaların demografik ve klinik özellikleri ile altta yatan hastalık ve tedavileri incelemektir. Ayrıca, *S. marcescens*-ilişkili mortalite ile ilgili olan faktörler de belirlenmeye çalışıldı.

Cheng ve arkadaşları (19) *S. marcescens* arasında GSBL üretimi açısından %12'lik bir prevalans bildirmiştir. Bouchillon ve arkadaşları (20) dünya çapında %2'ye denk veya daha düşük oranda karbapeneme dirençli *S. marcescens* bildirmiştir. Ancak bizim çalışmamızda *S. marcescens* izolatlarının %57.8'i GSBL üretirken %40'ı da karbapenemaz üretti. Choi ve arkadaşları (18) dirençli *Serratia* bakteriyemisi açısından en kritik risk

Tablo 1. *S. marcescens* bakteriyemisine sahip hastaların demografik ve klinik özellikleri ile en yaygın alta yatan hastalıkları

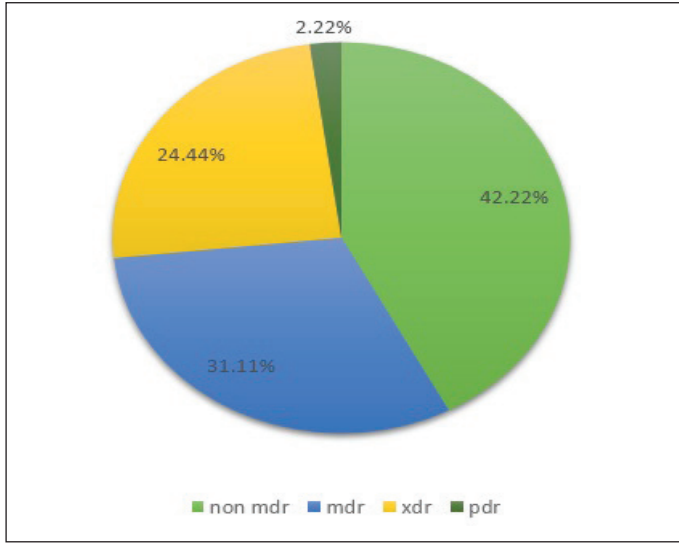
Özellik	Toplam olgu (n= 45)	Ölümlü grup	Ölümlü olmayan grup
Yaş, ay, ortanca	37.6 (1-198)	80.75	33.35
Erkek, n (%)	24 (66.7)	3	21
Alta yatan hastalık, n (%)			
Hemato-onkolojik hastalıklar	12 (26.9)	1	11
Nöromusküler hastalıklar	10 (22.2)		10
Prematürite	8 (17.7)		8
Kardiyovasküler hastalıklar	6 (13.3)	2	4
Abdominal cerrahi	5 (11.1)		5
Karaciğer nakli	1 (2.2)		1
İmmün yetmezlik	1 (2.2)	1	
Kronik akciğer hastalığı	1 (2.2)		1
Metabolik sendrom	1 (2.2)		1
Bölüm, n (%)			
PICU	28 (62.2)		
NICU	8 (17.7)		
Hematoloji-onkoloji	6 (13.3)		
Pediyatrik cerrahi	3 (6.6)		
SVK varlığı, n	43		
Klinik görünüm, n (%)			
KBE	24 (53.3)	3	21
KI-KBE	21 (46.7)	1	20
Bakteri direnç profili, n (%)			
MDR olmayan	19 (42.2)	1	18
MDR	14 (31.1)	2	12
XDR	11 (24.4)	1	10
PDR	1 (2.2)	1	1
Polimikrobik, n (%)	8 (17.8s)	0	8
Laboratuvar verileri			
Lökosit sayısı/mm ³	13.87 (0.5-36.7)	17.20	13.54
C-reaktif protein mg/L	124.7 (1-395)	147.2	122.5
Serum albümin (g/dL)	2.76 (1-4.1)	2.43	2.79
Katater çıkarılması	24 (55.8)	3	21
Hastanede yatış süresi, gün (ortalama)	43.20 (3-171)	42.7	38.5
Katater-ilişkili KDE öncesi SVK süresi gün (ortalama)	47.9 (1-200)	46.02	32.50
28-günlük sonuç, n (%)	4 (8.9)		

PICU: Pediyatrik yoğun bakım ünitesi, NICU: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, SVK: Santral venöz katater, KDE: Kan dolaşımı enfeksiyonu, KI-KDE: Katater-ilişkili KDE, MDR: Çoklu ilaç dirençli, XDR: Yoğun ilaç dirençli, PDR: Pan ilaç dirençli.

faktörünün daha önce ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalar yoğun bakımda yatmaktaydı, alta yatan hastalıklara sahiplerdi ve geniş spektrumlu antimikrobik tedavi almışlardı ve bu nedenle yüksek antibiyotik direnci görüldü. *S. marcescens* izolatları doğal olarak polimiksinlere dirençlidir ve bu patojenler arasında GSBL ve karbapenemaz üretimi yüksek oranda endi-

şeye sebep olmaktadır. Dolayısıyla, tedavi için seçeneklerimiz kısıtlıydı.

Çoklu ilaca dirençli suşlarda artmış morbidite ve mortalite oranları yeni tedavi modalitelerini araştırmaya yöneltti. Önceki çalışmalar, çoklu ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* izolatları olan hastalar için çift karbapenem kombinasyonunu, uzamış



Şekil 1. *S. marcescens* direnç profili.

antimikrobik kategorileri yüksek doz uzatılmış infüzyonlu karbapenem veya kolistin, amikasin, leflokasin ve tigesiklin ile kombine son çare terapisi önermiştir (21-25). Menenjit dışındaki sistemik enfeksiyonlarda meropenem dozu 20 mg/kg/doz olmakla birlikte infüzyon ile her sekiz saate bir 30 dakika boyunca verilir. Beta laktam antibiyotikler, bakteriyel eradikasyonda zamana bağlı etki göstermektedir. Dolayısıyla, maksimum öldürücülüğün elde edildiği konsantrasyondan sonra, beta laktam antibiyotiklerin dozunu artırmaktansa bu konsantrasyonun üzerinde kalan süreyi uzatmak daha etkili olacaktır. Uzatılmış infüzyon stratejisinin farmakokinetik/farmakodinamik hedefleri elde etmek açısından daha yüksek oranda şansı vardır ve ciddi enfeksiyonları ya da daz az duyarlı patojenleri olan hastalarda klinik fayda sağlayabilirler (26). Çalışmamızda 24 hasta (%53.4) üç veya daha fazla antibiyotik içeren bir rejimen ile tedavi edildi. Tüm XDR (11 hasta) ve üç MDR izolatu, yüksek doz uzatılmış infüzyonlu meropenem ile tedavi edildi (meropenem dozu 30 mg/kg/doz, damar içi her altı saatte bir üç saatte infüze edilecek şekilde verildi). Hastalarımızda XDR izolatları için en sık uygulanan rejimenler yüksek doz uzatılmış infüzyonlu meropenem, amikasin, levoflaksasin ve tigesiklin idi. MDR izolatları olan hastaların çoğunluğu meropenem, amikasin ve levoflaksasin tedavisi aldı.

Ölen hastaların laboratuvar bulguları da araştırıldı. Ortalama BK ve CRP seviyeleri ölüm görülmeyen gruba kıyasla daha yüksekti. Ortalama serum albümin düzeyi daha düşüktü. Kim ve arkadaşları (7) araştırmasında da benzer sonuçlar elde etmiş ve bu sonuçların mortalite ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca, altta yatan hastalıklar, hastalarımızın çoğunda bir diğer mortalite faktörü olarak karşımıza çıkmıştır. Bu 28 günlük süreçte dört hasta kaybedildi, bunlardan birinde standart riskli nütropenik fazlı B-hücreli ALL bir diğerinde ise SCID vardı. Diğer iki hastada konjenital kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği

mevcuttu ve ikisi de ekstrakorporal membran oksijenasyonu ile desteklenmekteydi. Lakin, yüksek riskli B-hücreli ALL ve pan ilaç dirençli katater-ilişkili KDE olan bir hastamız kurtuldu. Bu hastadaki önemli faktör nütropenik fazda olmayışı ve kataterinin enfeksiyonun erken döneminde üçlü antibiyotik tedavisi altındayken çıkarılmasıydı (yüksek doz uzatılmış infüzyonlu meropenem, amikasin, levoflaksasin)

Çalışmamızın sınırlılıkları dahilinde 20 ay içinde *S. marcescens* üremesi kümelenmesinin bizde bir salgın fikrini oluşturmuş olması fakat bunu çevresel ve tıbbi personel örneklerinde gösteremeyişimiz oluşturdur.

Sonuç

Çalışmamızda düşük mortalite yüksek doz uzatılmış karbapenem infüzyonu, ikili veya üçlü antibiyotik kombinasyonu ve SNV'lerin erken dönemde çıkarılması ile ilgili olabilir. Bakteriyemide *S. marcescens* rolünü tekrar vurgulamak ve sürveyans prosedürleri ile hastane çalışanlarının tekrar eğitimden geçmesinin önemini altını çizmek isteriz. Tıbbi personelin ellerinden alınan ve çevresel örneklerde kültür üremesi olmamıştır. Fakat, sürveyans prosedürlerinden sonra aynı dirençli suşlar ile bakteriyemi gözlemlenmemiştir.

Teşekkür

Çalışmada yer alan tüm hasta ve ailelerine ve hastaların tanı ve tedavisinde yer alan tüm sağlık çalışanlarına teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Çalışma için, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 04-220-18, Tarih: 26.02.2018).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – TE, HÖ AY, EA, TK; Tasarım – TE, HÖ, AY, EA, TK, Eİ; Denetleme – TTK, Eİ BA, EÖ, DA, Eİ; Kaynaklar – TTK, BA, EÖ, DA, EÜ; Veri toplanması ve/veya işlemesi – TE, EA, EÜ, Eİ, BA, Eİ; Analiz ve/veya yorum – TE, EÇ, Eİ, HÖ; Literatur taraması – TE, AY, TTK, TK, Eİ; Yazıyı yazan – TE, EÇ, Eİ, HÖ; Eleştirel inceleme - .

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

- Ballot DE, Bandini R, Nana T, Bosman N, Thomas T, Davies VA, et al. A review of -multidrug-resistant Enterobacteriaceae in a neonatal unit in Johannesburg, South Africa. *BMC Pediatr* 19(1):320. [CrossRef]
- Roshenthal VD, Belkebir S, Zand F, Afeef M, Tanzi VL, Al-Abdely HM, et al. Six-year multicenter study on short-term peripheral venous catheters-related bloodstream infection rates in 246 intensive units of 83 hospitals in 52 cities of 14 countries of Middle East: Bahrain, Egypt, Iran, Jordan, Kingdom of Saudi Arabia, Kuwait, Lebanon, Morocco, Pakistan, Palestine, Sudan, Tunisia, Turkey, and United Arab Emirates-International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings. *J Infect Public Health* 2020;13(8):1134-41. [CrossRef]

3. Bard JD, Hindler JF, Lewinski MA. Carbapenemase-Producing *Serratia marcescens*: The treatment Conundrum. *Clin Microbiol News* 2010;32:77-8. [\[CrossRef\]](#)
4. Batah R, Loucif L, Olaitan AO, Boutefnouchet N, Allag H, Rolain JM. Outbreak of *Serratia marcescens* coproducing ArmA and CTX-M-15 mediated high levels of resistance to aminoglycoside and extended-spectrum beta-lactamases, Algeria. *Microb Drug Resist* 2015;21:470-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Xu Q, Fu Y, Zhao F, Jiang Y, Yu Y. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolates in a tertiary hospital in Hangzhou, China. *Infection and Drug Resistance* 2020;13:999-1008. [\[CrossRef\]](#)
6. Yu WL, Lin CW, Wang DY. *Serratia marcescens* bacteremia: Clinical features and antimicrobial susceptibilities of the isolates. *J Microbiol Immunol Infect* 1998;31:171-9.
7. Kim SB, Jeon YD, Kim JH, Kim JK, Ann HW, Choi H, et al. Risk factors for mortality in patients with *Serratia marcescens* bacteremia Yonsei Med J 2015;56:348-54. [\[CrossRef\]](#)
8. Shih HI, Lee HC, Lee NY, Chang CM, Wu CJ, Wang RL, et al. *Serratia marcescens* bacteremia at a medical center in southern Taiwan: High prevalence of cefotaxime resistance. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:350-7.
9. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45. [\[CrossRef\]](#)
10. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40. [\[CrossRef\]](#)
11. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002;137:791-7. [\[CrossRef\]](#)
12. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. WHO; 2019. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en/#/>
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2020/ExpertRules_V3.2_20190515_Enterobacterales.pdf (Accessed date: May, 2020).
14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameter. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_criteria/Validation_2020/Enterobacterales_v_8.0_January_2020. www.eucast.org/clinical_breakpoints.
15. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 29th. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2019.
16. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81. [\[CrossRef\]](#)
17. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791-8. [\[CrossRef\]](#)
18. Choi SH, Kim YS, Chung JW, Kim TH, Choo EJ, Kim MN, et al. *Serratia* bacteremia in a large university hospital: Trends in antibiotic resistance during 10 years and implications for antibiotic use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:740-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Cheng KC, Chuang YC, Wu LT, Huang GC, Yu WL. Clinical experiences of the infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Serratia marcescens* at a medical center in Taiwan. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:147-52.
20. Bouchillon S, Badal R, Dowzicky M, Hackel M, Hawser S, Hoban D. Antibiotic Profile of 55 Carbapenem-Resistant *Serratia marcescens* (CRS-m)-TEST Program.
21. Souli M, Karaiskos I, Masgala A, Galani L, Barmpouti E. Double carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1305-15. [\[CrossRef\]](#)
22. Pettit RS, Neu N, Cies JJ, Lapin C, Muhlebach MS, Novak KJ, et al. Population pharmacokinetics of meropenem administered as a prolonged infusion in children with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:189-95. [\[CrossRef\]](#)
23. Cies JJ, Moore WS, Calaman S, Brown M, Narayan P, Parker J, et al. Pharmacokinetics of continuous infusion meropenem for the treatment of *Serratia marcescens* ventriculitis in a pediatric patient. *Pharmacotherapy* 2015;35:32-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Shabaan AE, Nour I, Elsayed Eldeglia H, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady. Conventional versus prolonged infusion of meropenem in neonates with gram-negative late-onset sepsis: A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:358-63. [\[CrossRef\]](#)
25. Fisher RG. *Serratia*. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds), Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed, Philadelphia: Elsevier; 2019:1064-6.
26. Yu Z, Pang X, Wu X, Shan C, Jiang S. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(7):e0201667. [\[CrossRef\]](#)