



Ralstonia pickettii Bakteriyemili Çocuk Olguların Değerlendirilmesi

Evaluation of Children with *Ralstonia pickettii* Bacteraemia

Edanur Yeşil¹(ID), Mustafa Hacımustafaoğlu²(ID), Solmaz Çelebi²(ID), Arife Özer³(ID), Duygu Düzcan Kilimci⁴(ID), Hale Eren⁵(ID), Cüneyt Özakin⁶(ID)

¹ Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

³ Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Van, Türkiye

⁴ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁵ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Bursa, Türkiye

⁶ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Makale atfı: Yeşil E, Hacımustafaoğlu M, Çelebi S, Özer A, Düzcan Kilimci D, Eren H ve ark. *Ralstonia pickettii* bakteriyemili çocuk olguların değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2023;17(1):20-26.

Öz

Giriş: *Ralstonia pickettii* çoğunlukla kontaminan kabul edilen fırsatçı bir patojendir. İnfüzyon solüsyonlarında, dezenfektanlarda kolonize olarak enfeksiyona neden olabilir. Nadir de olsa nozokomiyal salgınlara yol açabileceği için göz ardı edilmemesi gereken bir etkenidir. Bu çalışmada hastanemiz çocuk servislerinde alınan kan kültürlerindeki *R. pickettii* üremelerinin değerlendirilmesi, *R. pickettii*'nin neden olabileceği salgınlara analizi ve engellemek için alınması gereken önlemlerden bahsetmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemizin çocuk yoğun bakım ünitesi (ÇYBÜ; n= 46, %81), yenidoğan yoğun bakım ünitesi (n= 7, %12) ve diğer çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniklerinde (n= 4, %7) Şubat 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında yatmış olan hastalardan, kan kültürlerinde *Ralstonia pickettii* üremesi olan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların verilerinin irdelenmesi, üremelerin salgınla ilişkisi, kaynağı ve potansiyel salgınlara önlenmesi yaklaşımları değerlendirildi. Ardışık üremeler tek epizod olarak tanımlandı.

Bulgular: Toplam 35 hastada, 38 farklı epizodda, 57 kan kültüründe *R. pickettii* üremesi tespit edildi. Elli yedi kan örneğinin %67 (n= 38)'si periferik kan kültürü, %33 (n= 19)'ü kateterden alınan kan kültürü olup örneklerin %74 (n= 42)'ü anlamlıydı. Otuz sekiz epizoddan %63 (n= 24)'ü anlamlı, %37 (n= 14)'si kontaminasyon olarak kabul edildi. Hastaların yaşları medyan yedi (0-180) ay olup, altta yatan major komorbidite konjenital kalp hastalığıydı. *Ralstonia pickettii* üremesi olan 57 örneğin 16'sında (%28) sadece *R. pickettii* üremesi olup kalan

Abstract

Objective: *Ralstonia pickettii* is an opportunistic pathogen that is often considered to be contaminant. It can cause infection due to colonisation in infusion solutions and disinfectants. Although rare, it can lead to nosocomial outbreaks, so this agent should not be ignored. In this study, it was aimed to evaluate the growth of *R. pickettii* in blood cultures taken in the pediatric wards of our hospital, to analyze the outbreaks by *R. pickettii* and to discuss the precautions to prevent the outbreaks.

Material and Methods: Patients with *Ralstonia pickettii* in blood cultures, who were admitted in the pediatric intensive care unit (PICU; n= 46, 81%), neonatal intensive care unit (n= 7, 12%) and other pediatric wards (n= 4, 7%) between February 2014 and December 2017 were included into the study. Patient's data, the relation between the outbreaks and culture growths, and the sources and the prevention of potential outbreaks were evaluated. Recurrent growths were defined as a single episode.

Results: *Ralstonia pickettii* detected in 57 different specimens in 38 different episodes in a total of 35 patients. Of the fifty-seven blood samples, 67% (n= 38) were peripheral blood cultures, 33% (n= 19) were catheter blood cultures and 74% of the samples lead to infection. Of the 38 episodes, 63% (n= 24) were considered as infection and 37% (n= 14) was contamination. Median age of the patients were seven (0-180) months, and the major underlying comorbidity was congenital heart disease. Of 57 specimens with *Ralstonia pickettii* growth, 16 (28%) had only *R. pickettii* growth, and the remaining 41 (71%) cultured growths were polymicrobial. Among these, the most common accompanying microorgan-

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Edanur Yeşil

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Mersin-Türkiye

E-mail: eda_hacettepe@hotmail.com

Geliş Tarihi: 02.04.2022

Kabul Tarihi: 25.08.2022

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.03.2023

©Telif Hakkı 2023 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

41 (%71) kültür üremesi polimikrobiyalıdır. Bunlar içerisinde en sık eşlik eden mikroorganizmalar *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia* spp. türleri idi. Otuz sekiz epizoddan %58 (n= 22)'inde santral venöz kateter (SVK) mevcut olup, bunların %64 (n= 14)'ünde *R. pickettii*'ye bağlı kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu gelişti. Üremelerin %81'i çocuk yoğun bakım ünitesinde tespit edilmiş olup salgın durumu incelendi. Toplam 57 üremenin 23 (%61)'ü üç ayrı dönemde sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon salgını ile ilişkilendirildi. Ortam taramalarında *R. pickettii* saptanmadı. Üremelerin antibiyogram özellikleri birbirine benzer olup aynı izolat olduğu düşünüldü, moleküler çalışma uygulanmadı. Üç hasta üreme sonrası ilk 30 gün içerisinde kaybedildi.

Sonuç: Çalışmamız Türkiye ve dünyada çocuk olgularda bildirilen en geniş seriydi. *R. pickettii*'ye bağlı mortalite oranı düşük bulundu. Üremelerin %81'i çocuk yoğun bakım ünitesinde olup %61'i salgınla ilişkililiydi. Hastane enfeksiyon kontrol önlemlerinin *R. pickettii* ve benzer salgınların önlenmesindeki önemi vurgulandı. Türkiye'de bu konuda kısıtlı sayıda çalışma yapılmış olup, çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyemi, çocukluk dönemi, gram-negatif basil, *Ralstonia pickettii*

Giriş

Ralstonia pickettii; öncesinde *Burkholderia pickettii* ve *Pseudomonas picketti* olarak da bilinen non-fermantatif gram-negatif basil özelliklerinde fırsatçı bir patojendir. Düşük virülansına bağlı olarak genellikle psödobakteriyemi ve asemptomatik kolonizasyon ile ilişkilidir (1). Fakat minor cilt enfeksiyonundan septisemiye kadar uzanan aralıkta enfeksiyona sebep olabilir. Su kaynaklı bir bakteri olan *R. pickettii* sıklıkla kontamine serum fizyolojik, enjeksiyonluk su gibi solüsyonlardan bulaşır (1-4). *Ralstonia pickettii* 0.45 mm ve 0.2 mm filtrelerden geçebilmesi nedeniyle kontaminasyon genellikle fabrikada ürün hazırlanması süresince gerçekleşir. Ayrıca *R. pickettii*, klorheksidin ve etakridin laktat gibi hastane dezenfektanları içerisinde canlı kalabilir (5).

Burkholderia ailesi 1970'lerin sonuna doğru tanımlanmaya başlanıp *Pseudomonas* spp.'den farklı bir izolat olduğu bilgisi yaygınlaşmaya başlamıştır. Taksonomide *Burkholderia* türlerini başlıca tip olan *Burkholderia cepacia* temsil eder. *Burkholderia cepacia* özellikle kistik fibrozisli hastalarda kolonizasyonu ve enfeksiyon oluşturabilmesi ile klinik öneme sahiptir. *Burkholderia cepacia* dışında *B. pickettii*, *B. gladioli*, *B. mallei* gibi diğer *B. cepacia* akrabası olan türler de mevcuttur (6). *Ralstonia pickettii*, 1990'lardan önce *Pseudomonas pickettii* olarak isimlendirilirken, 1992 yılında *Burkholderia pickettii* 1995'te ise *Ralstonia pickettii* olarak taksonomide yerini almıştır (6). Rutin laboratuvar sistemlerinde *B. cepacia* kompleks izolatları, *B. gladioli*, *S. maltophilia* veya *Ralstonia* spp. olarak yanlış tanımlanabilir. Bu bakteriler oksidasyon dekarboksilasyon gibi bazı özelliklerine göre birbirinden ayırt edilebilirler (6).

Literatür incelendiğinde, intravitreal metotreksat infüzyonu uygulanan iki vakada kontamine metotreksat solüsyonuna bağlı olarak endoftalmit geliştiği görülmüştür (5). Ayrıca iv

isms were *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia* species. Of 38 episodes, 58% (n= 22) had a central venous catheter (CVC), of which 64% (n= 14) developed catheter-related bloodstream infection due to *R. pickettii*. Eighty-one percent of the specimens were detected in the pediatric intensive care unit, and the outbreak situation was examined. Twenty-three (61%) of a total of 57 growths were associated with an outbreak of health-care-associated infection in three separate periods. *Ralstonia pickettii* was not detected in environment scans. Antibigram features of the growths were similar and they were thought to be of the same isolate, no molecular study was applied. Three patients died within the first 30 days after the growth.

Conclusion: Our study has the largest case series reported in a pediatric population in Türkiye and the world. The mortality rate due to *R. pickettii* was low. Eighty-one percent of the specimens were in the pediatric intensive care unit and 61% was associated with the outbreak. The importance of hospital infection control measures in preventing *R. pickettii* and similar outbreaks were emphasized. A limited number of studies have been conducted on this subject in Türkiye, and we believe that our study will contribute to the literature.

Keywords: Bacteraemia, childhood, gram-negative bacilli, *Ralstonia pickettii*

ranitidin, serum fizyolojik solüsyonları, enjeksiyonluk su gibi kontamine solüsyonlara bağlı olarak da *R. pickettii* enfeksiyonları saptandığı olmuştur (2). Kan kültür şişelerinde de kolonize olarak enfeksiyona yol açabildiği Boutros ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (1). Düşük virülansa sahip bir bakteri olmasına rağmen immünsüprese hastalarda bakteriyemiye neden olabilir.

Bu çalışmada hastanemizin çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniklerinde (ÇSHK) Şubat 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında yatmış olan hastalardan, kültürlerinde *Ralstonia pickettii* üremesi olan olgular çalışmaya dahil edildi. Bu olguların verilerinin irdelenmesi, üremelerin salgınla ilişkisi, ortaya çıkışı, kaynağı ve potansiyel salgınların önlenmesinde rolünü saptamak, nadir de olsa salgınlara yol açabilen bu bakterinin gözardı edilmemesini sağlamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Üniversitemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı; akredite üçüncü basamak uygulama ve araştırma hastanesi olup, yenidoğan yoğun bakım ünitesi, çocuk yoğun bakım ünitesi, hematoloji ve onkoloji hastanesi ve çocuk enfeksiyon servisi başta olmak üzere toplam dokuz servisi bulunan 131 yatak kapasiteli bir klinik. Çocuk yoğun bakım ünitesi dördü izolasyon olacak şekilde 10 yatak kapasitesine sahiptir.

Hastanemizde el dezenfektanı olarak %2 klorheksidin glukonat içerir sabun, yüzey dezenfeksiyonunda 1000 ppm klor içeren su kullanılmaktadır. Tüm servislerde el yıkama faaliyeti düzenli aralıklarla kontrol edilmektedir. Kurumumuzda kağıt havlu kullanılmakta ve çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar haftada iki gün yıkanmaktadır. Her yeni göreve başlayan asistan/hemşire/personelle dezenfeksiyon kuralları eğitimi kurum oryantasyon programı adı altında verilmektedir. Üç aylık periyotlarla enfeksiyon kontrol komite toplantıları yapıl-

maktadır. Bu toplantılarda yoğun bakım ünitelerinin mortalite oranları ve mortalitenin enfeksiyon ile ilişkisi de değerlendirilmektedir. Özellikle enfeksiyon oranlarının arttığı veya salgın dönemlerinde daha sık olmak üzere enfeksiyon kontrol komitesi önerileri doğrultusunda sağlık personeli eğitimleri düzenlenmekte, salgın olduğu düşünülen ünitelerde ortam taramaları yapılmaktadır.

Bu çalışmada hastanemizin çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniklerinde Şubat 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında, 0-18 yaş aralığında, yatmış olan hastalardan, kan, kateter, diğer steril vücut sıvıları, ve/veya trakeal aspirat sıvısı, idrar kültürlerinde *Ralstonia picketti* üremesi olan olgular irdelendi. Kan ve/veya kateter kültürlerinde üreme saptananlar çalışmaya dahil edildi. Bu olguların klinik bulguları (yatış tanısı, komorbid hastalığı), laboratuvar verileri, enfeksiyon risk faktörleri (santral venöz kateteri, idrar sondası, entübasyon durumu, total parenteral nutrisyon alması vb.), mortalite durumu gibi veriler değerlendirildi. *Ralstonia pickettii* üremelerinin salgın ile ilişkisi incelendi.

Çalışmamızda birden fazla bakteriyemi epizodu gelişen hastalarda tek epizod değerlendirmeye alındı. Üreme bildirilen olgular izolasyon odasında izolasyon önlemlerine uyularak izlendi. Kolonizasyon durumu bir kültür alanında çoğalan mikroorganizmaların varlığı, ancak konakçıda enflamasyon durumu olmaması olarak tanımlandı. Enfeksiyon ise çoğalan mikroorganizmaların varlığı ile konakçıda enflamasyonun olması durumu olarak tanımlandı.

Hastanemiz bakteriyoloji laboratuvarında bakteri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, ABD) sisteminde yapılmaktadır. Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST (European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing) önerilerine göre uygulanmaktadır (7-9).

Tanımlamalarda CDC (Centers for Disease Control and Prevention, ABD) kriterleri kullanıldı (10-11). Bir hastadan, aynı kaynaktan aynı organizmanın tekrar izolasyonu tek epizod olarak kabul edildi. Bir bakteriyemik epizodda birden fazla mikroorganizmanın izolasyonu polimikrobiyal bakteriyemi olarak isimlendirildi. Kan kültüründe kontaminan bakteri üremesi, klinik anlama sahip olmaması ve akut faz reaktanlarının negatif olması durumu kontaminasyon olarak değerlendirildi.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018-21/8 numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistiksel analizlerde SPSS 17.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart deviasyon, medyan, minimum ve maksimum olarak verildi. Verilerin karşılaştırılmasında, bağımlı gruplarda normal dağılım gösteren değişkenlerde “paired samples T test”, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde “non-parametrik Wilcoxon testi” kullanıldı. Normal dağılımlı bir seride üç ve daha fazla bağımsız ortalama arasındaki farkı karşılaştırmak amaçlı normal dağılımlı seride tek yönlü varyans analizi (Anova), normal dağılmayan seride Kruskal Wallis analizi kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular

Şubat 2014-Aralık 2017 tarihleri arasında toplam 35 hastada, 38 farklı epizodda, 57 kan kültüründe *R. pickettii* üremesi tespit edildi. Üç hastada farklı dönem hastane yatışlarında, iki farklı epizodda *R. pickettii* üremesi oldu. Toplam 38 epizodun sekizinde (%21) birden fazla sayıda üreme oldu. *Ralstonia pickettii*'nin tekrar izole edildiği sekiz epizodda ortalama üreme sayısı 3 ± 1.5 (medyan 2, 2-6) idi. Toplam 57 kültürün %67 ($n = 38$)'si periferik kan kültürü, %33 ($n = 19$)'ü kateterden alınan kan kültürü olup örneklerin %74 ($n = 42$)'ü anlamlı kabul edildi. Otuz sekiz epizoddan %63 ($n = 24$)'ü anlamlı, %37 ($n = 14$)'si kontaminasyon olarak kabul edildi. Altı kateter kan kültürü klinik bulgu olmaması nedeniyle kolonizasyon kabul edildi, ayrıca bu olguların kültürü kateterin takıldığı gün alınmıştı (Tablo 1).

Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

İlk 30 gün mortalite üç (%8) hastada görülmüş olup, üçünde de polimikrobiyal *B. cepacia*, *R. pickettii* ve *S. maltophilia* üremeleri saptandı. Bu polimikrobiyal üreme toplam 11 hastada kan kültürlerinde gözlenmiş olup, 10'u klinik anlamlı sayıldı, üç hasta (%27) kaybedildi. *Burkholderia cepacia*, *R. pickettii* ve *S. maltophilia* polimikrobiyal üremelerinin olması durumu mortalite ile ilişkili bulundu ($p = 0.018$). *Ralstonia pickettii* ile ilişkili mortalite risk faktörleri karşılaştırıldığında, veri sayısı az olmakla beraber her iki grupta anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 3).

Tablo 1. Hasta sayısı, epizot sayıları ve *Ralstonia pickettii* bakteriyemi üreme sayıları

	Toplam n (%)	Anlamlı	Kontaminasyon/Kolonizasyon
Hasta sayısı	35 (100)		
Birden fazla üreme saptanan hasta sayısı	3 (9)		
Epizot sayısı	38		
Birden fazla üreme saptanan epizot sayısı	8 (21)	24 (63)	14 (37)
Kan kültürü	57 (100)		
Perifer	38 (67)	29	9
Kateter	19 (33)	13	6

Tablo 2. Hastaların bazı klinik ve demografik özellikleri

	Medyan (min-maks)	n (%)
Toplam hasta sayısı		35 (%100)
Yaş (ay)	7 (0-180)	
Cinsiyet (erkek)		20 (%57)
YBÜ yatan hasta sayısı ^a		32 (%91)
Hastane yatış süresi (gün)	37 (9-210)	
Üremenin olduğu yatış süresi (gün)	9 (0-165)	
Major komorbidite ^b		
KKH		12 (%34)
Serebral palsi		6 (%18)
Metabolik hastalık		4 (%11)
Prematürite		4 (%11)
Malignansi		3 (%9)
İmmün yetmezlik		2 (%6)
Diğer		4 (%11)
Üremelere bağlı mortalite ^c		3 (%8)
Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Med: Medyan, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, KKH: Konjenital kalp hastalığı. ^a Çocuk yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi toplam hasta sayısını içerir. ^b Tüm hastalarda major bir komorbidite vardı. ^c İlk 30 gün mortalite.		

Toplam 57 *R. pickettii* üremesi olan spesimenin 16 (%28)'sında tek etken olarak *R. pickettii* ürerken, kalan 41 (%72) kültürde üreme polimikrobiyalı. Bunlar içerisinde en sık eşlik eden mikroorganizmalar sırasıyla *Stenotrophomonas maltophilia* (%44, n= 25), *Burkholderia cepacia* ve diğer *Burkholderia* türleri (%42, n= 24), *Acinetobacter lwoffii* (%0.2, n= 1), *Corynebacterium* spp. (%0.2, n= 1), *Achromabacter species* (%0.2, n= 1) ve *Comamonas testosteroni* (%0.2, n= 1) idi. Olgular içerisinde uzamış entübasyonu olan vakalar mevcut olup, solunum yolu kültürlerinde öncesinde *Burkholderia* spp. ailesine ait mikroorganizma üreyen vaka yoktu. Kistik fibrozis tanılı vaka yoktu.

Toplam 38 epizodun kültürler alındığı tarihte 31 (%81)'i çocuk yoğun bakım ünitesinde, dördü (%10) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ikisi (%6) çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde, biri (%3) çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğinde yatmaktaydı.

Otuz sekiz epizoddan %58 (n= 22)'inde santral venöz kateter mevcut olup bunların %64 (n= 14)'ünde *R. pickettii*'ye bağlı kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu gelişti. Kateter ilişkili bakteriyemi gelişen hastaların kateteri çekildi. Altı kateter kan kültürü klinik bulgu olmaması nedeniyle kolonizasyon kabul edildi. Kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu sayılması için CDC tanı kriterlerine göre kateterin takıldığı günden itibaren 48 saat geçmesi gerekmektedir. Kolonize kabul edilen kateter kan kültürleri kateterin takılmış olduğu gün alınmıştır. Ayrıca olguların enfeksiyon klinik belirti ve bulgularının olmaması, laboratuvar akut faz belirtlerinin negatif olması nedeniyle kültürler anlamlı kabul edilmemiştir.

Tablo 3. *Ralstonia pickettii* bakteriyemili olguların *R. pickettii* ile ilişkili mortalite risk faktörlerinin karşılaştırılması

	Mortalite var (n= 3)	Mortalite yok (n= 32)	p
Erkek	1 (%33)	19 (%59)	1
Yaş (medyan ay)	5 ay	7 ay	1
Servis			
Yenidoğan yoğun bakım ünitesi	1 (%33)	3 (%9)	0.36
Çocuk yoğun bakım ünitesi	2 (%67)	27 (%82)	1
Diğer çocuk klinikleri	0	3 (%9)	1
SHİ kan akımı enfeksiyonu*			
Bakteriyemi (perifer kan kültürü)	1 (%33)	20 (%62)	1
Kateter ilişkili bakteriyemi	2 (%67)	12 (%38)	0.61
Risk faktörleri			
Santral venöz kateter	2 (%67)	20 (%62)	1
TPN	2 (%33)	7 (%22)	0.26
Nötropeni	0	1 (%3)	1
NG sonda	3 (%100)	20 (%63)	0.67
İdrar sondası	1 (%33)	7 (%22)	1
Mekanik ventilasyon	3 (%100)	23 (%72)	1
Geniş spektrum antibiyotik alımı	2 (%67)	21 (%66)	1
14 günden uzun hastane yatışı	3 (%100)	11 (%34)	0.33

Tablo 4. *Ralstonia pickettii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık ve direnç yüzdeleri

	Duyarlı (%)	Orta duyarlı (%)	Dirençli (%)
Amikasin	12	8	80
Gentamisin	0	0	100
Seftazidim	50	0	50
Sefepim	100	0	0
Siprofloksasin	88	0	12
Levofloksasin	100	0	0
Piperasilin tazobaktam	94	0	6
Meropenem	40	24	36
İmipenem	70	16	14
Seftriakson	0	0	100
Kolistin	0	0	100

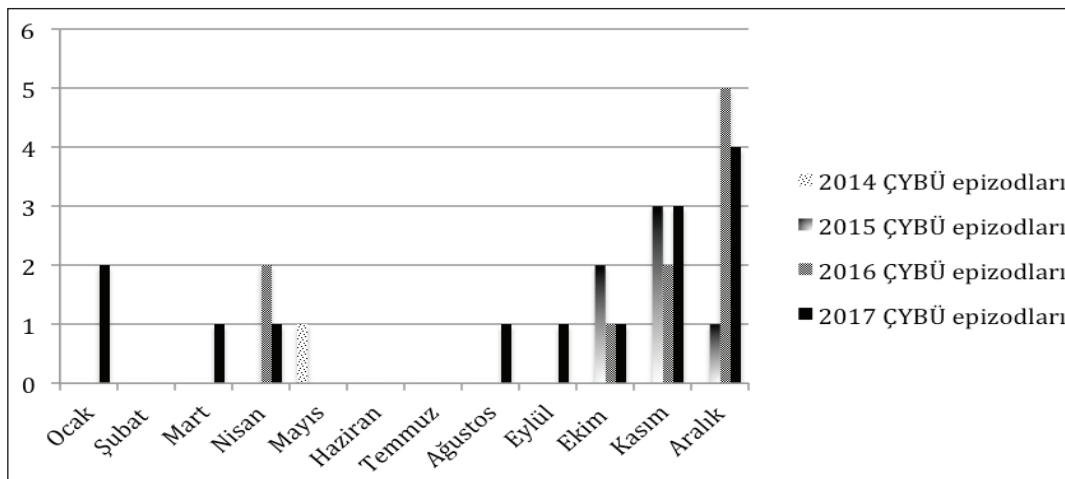
Olguların %79 (n= 30)'unda nasogastrik sonda, %21 (n= 8)'inde idrar sondası vardı, %76 (n= 29)'sı entübe mekanik ventilatörde izlenmekteydi, %29 (n= 11)'u TPN almaktaydı, %2 (n= 1)'si nötropenikti.

Suşların antimikrobiyal duyarlılıkları Tablo 4'de verildi. Ampisilin sulbaktam, amoksisilin klavunat, seftriakson, aztreonam ve kolistin çalışılan tüm suşlar bu antibiyotiklere %100 dirençli saptandı. Sefepim ve levofloksasin %100, piperasilin-tazobaktam %94, siprofloksasin %88, imipenem %70, seftazidim %50, meropenem de %40 duyarlı saptandı.

Otuz sekiz epizodun 23 (%61)'ünde *R. pickettii*'nin belli dönemlerde kümelenildiği tespit edildi. Kümelenmelerin hepsi ÇYBÜ'de gözlemlendi. Bu dönemler detaylı incelendiğinde ilk kümelenmenin Ekim-Aralık 2015 tarihinde çocuk yoğun bakım ünitesinde toplam altı hastada olduğu saptandı (Şekil 1). Bu kümelenme incelendiğinde hastaların üçünde SVK, beşinde nazogastrik (NG) tüp, üçünde idrar sondası vardı, biri TPN alıyordu, altı hasta entübe idi. Beş kültür enfeksiyon ile ilişkili anlamlı kabul edildi. Üremelerin antibiyogram özellikleri bir-

birine benzer olup aynı izolat olduğu düşünüldü. Bir hasta *B. cepacia*, *R. pickettii* ve *S. maltophilia* polimikrobiyal üremeye bağlı kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi. Üremelerin beklenenden fazla olup kümelenme göstermesi, izolatların benzer antibiyogramlara sahip olması nedeniyle üremeler salgın olarak değerlendirildi. Ortak kullanılmış olan %70 alkol, batikon ve izotonik 100 cc solüsyonlarından ortam taraması yapıldı, taramalarda *R. pickettii* saptanmadı. Yoğun bakımdan alınan heparin örneğinde *S. maltophilia* üredi. *Ralstonia pickettii* için ortak kaynak tespit edilemedi.

İkinci kümelenme Ekim-Aralık 2016, Ocak 2017 döneminde çocuk yoğun bakım ünitesinde gözlemlendi (Şekil 1). Bu dönemde 10 hastada periferik kan ve kateter kan kültüründe *R. pickettii* üremeleri saptandı. Hasta kaybı olmadı. Üç hastada SVK vardı, dört hasta TPN almaktaydı. Altı hastada öncesinde kan transfüzyonu ve dört hastada öncesinde operasyon öyküsü mevcuttu. Bütün hastalar 2-3. düzey yoğun bakım gerektiren ve risk faktörü olan ciddi hastalardı. Üremelerin altısı anlamlı kabul edilmiş olup, tüm hastalarda kontrol kan kültürleri üre-

**Şekil 1.** 2014-2017 çocuk yoğun bakım ünitesi *R. pickettii* üreme epizodları (n= 31, %81).

mesiz geldi. Üremelerin antibiyogram özellikleri birbirine benzer olup aynı izolat olduğu düşünüldü. Saklanan örneklerden laboratuvar ortamında tekrar üretilebilenlere doğrulama için MALDI-TOF (Matriks assisted lazer desorption ionization time of flight massspectrometry) yapıldı. Fakat klonal benzerliği gösterebilmek amaçlı "pulsed field gel electrophoresis" (PFGE) ile ileri inceleme yapılamadı. Salgın nedeni araştırırken alınan ve hastaya kullanılan heparin, batikon solüsyonu, klorheksidin solüsyonu, musluk sularından yapılan kültür analizlerinde üreme saptanmadı. Çevre kültürlerinden bazı bakteri üremeleri (koagülaz negatif staflokok, *Bacillus species*, *Enterobacter cloacae*) üremeleri saptandı.

Aralık 2017'de toplam 52 hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olup yıllık hasta popülasyonunun %13'ünün bu dönemde izlendiği görüldü. Üremelerin en fazla olduğu dönemde yatan hasta sayısının da arttığı gözlemlendi. Üçüncü kümelenme de Kasım-Aralık 2017 döneminde yedi hastada çocuk yoğun bakım ünitesinde görüldü (Şekil 1). Bu dönemde beş üreme kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu olarak değerlendirilmiş olup anlamlı kabul edilip, iki üreme kolonizasyon sayıldı. Bir hasta *B. cepacia*, *R. pickettii* ve *S. maltophilia* suşuna bağlı kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi. Bu dönemde altı hastada santral venöz kateter, altı hastada entübasyon tüpü, yedi hastada NG sonda, bir hastada idrar sondası mevcut olup bir hasta TPN almaktaydı. Üremelerin antibiyogram özellikleri birbirine benzer olup aynı izolat olduğu düşünüldü.

Tartışma

Çalışmamızda, mortalite oranı hesaplamalarında salgın dönemlerinde mortalite artışı tespit edilmemiş olup yıl içi karşılaştırmada üç aylık periyotlarda yatan ve ölen hasta sayıları birbiri ile benzer seyretmiştir. Aralık 2017'de toplam 52 hasta çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olup yıllık hasta popülasyonunun %13'ünün bu dönemde izlendiği görülmüştür. Üremelerin en fazla olduğu dönemde yatan hasta sayısının da arttığı gözlenmiştir. Tüm bu dönemlerde enfeksiyon kontrol komitesi önerileri doğrultusunda sağlık personeli eğitimleri düzenlenmiş, salgın olduğu düşünülen ünitelerde ortam taramaları yapılmıştır. Yoğun bakım ünitemizde hasta/hemşire oranının üçün üzerinde olduğu tespit edilmiş, santral venöz kateter kullanımından kaçınılması, kateter bakımına özen gösterilmesi, hasta/hemşire oranının iki olmasının sağlanması hedeflenmiştir.

Ralstonia pickettii bakterisinin serum fizyolojik, enjeksiyonluk su, distile su gibi medikal malzemelerde kolonize olup enfeksiyonlara yol açabilmektedir (1-4). Bu maddelerin ventilatörde nemlendiricide, NG sonda ve idrar sondasında irrigasyon amacıyla kullanılması, ayrıca hastaların nötropeni gibi immünsupresyon durumu enfeksiyona zemin hazırlayabilir. Çalışmamızda da hastaların %79 (n= 30)'unda NG sonda, %21 (n= 8)'inde idrar sondası vardı, %76 (n= 29)'sı entübe

olup mekanik ventilatörde izlenmekteydi, %29 (n= 11)'u TPN almaktaydı, %2 (n= 1)'si nötropenikti. Bu risk faktörlerinin mortaliteyi artırdığı veri sayısı az olmakla beraber gösterilmemiştir (Tablo 3).

Dünyada *Ralstonia pickettii*'ye bağlı çeşitli salgınlar, bakteriyemi ve psödobakteriyemi ya da lokalize organ tutulumları bildirilmiştir (5,12). Chen ve arkadaşlarının 2017'de yayımlanan bir erişkin çalışmasında 30 hastada toplam 57 pozitif *R. pickettii* spesimeninde serum fizyolojik kontaminasyonuna bağlı olarak salgın görülmüş, salgının moleküler olarak da benzer izolata bağlı olduğu kanıtlanmıştır (4). Stelzmueller ve arkadaşlarının yapmış olduğu farklı bir çalışmada medyan yaş 35 (1,4-81) olan 38 olguda *R. pickettii* bakteriyemi ve pnömoniye sebep olmuş olup, kaynak tespit edilememiştir (13). Çalışmamıza benzer şekilde suşların aminoglikozidlere direnci %60 üzerinde olup yüksek, siprofloksasin direnci ise %17 düşük bulunmuştur (13). Çalışmamızda aminoglikozid (amikasin, gentamisin) direnci %80 ve üzerinde, siprofloksasin direnci %12 olarak bulunmuştur.

Dört merkezli başka bir çalışmada, 29'cu çocuk, beşi erişkin toplam 34 olgu etkilenmiş olup; %0.9 serum fizyolojige bağlı salgın gözlenmiş ve üçü çocuk olmak üzere, beş (%15) olgu kaybedilmiştir (14). Mortalite oranları çalışmamıza göre yüksektir. Kimura ve arkadaşlarının bir araştırmasında 18 yenidoğanda heparin flakonuna bağlı *R. pickettii* bakteriyemi ve pnömonisi görülmüş olup hasta kaybı olmamıştır (15). 1993 yılında İspanya'da üç merkezde yaşanan *R. pickettii* salgınında intravenöz ranitidin kullanımına bağlı nozokomiyal enfeksiyon bildirilmiştir (16). Daha az sayıda hasta ile pediatrik vaka takdimleri ya da orjinal çalışmalar mevcuttur (12,17,18).

Türkiye'de ise kateterin çıkarılması ve antibiyoterapi ile düzelen, kateter ilişkili bakteriyemiye neden olan iki pediatrik onkoloji vakası yayınlanmıştır (19). Kendirli ve arkadaşlarının yazdıkları bir editör mektubunda ventilatör hava nemlendiricisinde kullanılan distile suda *R. pickettii* üremesi tespit edilmiştir (20).

Demirdağ ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 2019 yılında pediatrik hematoloji ünitesinde 11 febril nötropenik çocuk olguda *R. pickettii* kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu saptanmış, PFGE ile aynı klon oldukları belgelenmiş ve salgın ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ortam taramasında salin solüsyonunda *R. pickettii* üremesi gösterilmiştir. Çalışmamızdan farklı olarak moleküler inceleme yapılabilmemiş ve düşük virülanslı bu bakteriye bağlı mortalite gözlenmemiştir (21).

Çalışmamızın kısıtlılığı *R. pickettii* izolatlarının benzerliği ve salgın ile ilişkilendirilmesi PFGE gibi moleküler yöntemlerle yapılamamış olmasıdır. Çalışma hazırlığı sürecinde mikrobiyoloji laboratuvarında saklanan izolatlar tekrar üretilerek MALDI-TOF ile tekrar tanımlandı. Suşların klonal benzerlikleri için yapılması planlanan PFGE'de moleküler olarak çalışılması denenmiş ama çoğu suşta üreme olmaması ve üreyen suşlar

için de planlanan moleküler yöntem için sample alınamaması nedeniyle bu analiz gerçekleştirilememiştir. Çalışmamızda *R. pickettii* suşlarının alışılagelmiş etkenler dışında bir etken olması, benzer zamanlarda özellikle yoğun bakım ünitelerinde *R. pickettii* üremelerinde artış gösterilmesi, ayrıca üreyen suşların benzer antibiyogramlarının olması nedeniyle yoğun bakımda olan üremeler salgın ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç

Çalışmamız Türkiye ve dünyada çocuk olgularda bildirilen en geniş seriydi. *Ralstonia pickettii* düşük virülanslı olmakla birlikte hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonlarına neden olup özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlara yol açabilir. Çalışmamızda da ilk 30 gün mortalite oranı (n= 3, %8) düşük bulunmuştur. Üremelerin %81'i çocuk yoğun bakım ünitesinde olup %61'i salgınla ilişkilendirilmiştir. Bu yazı ile hastane enfeksiyon kontrol önlemlerinin *R. pickettii* ve benzer salgınların önlemindeki önemi vurgulanmıştır. Türkiye'de bu konuda kısıtlı sayıda çalışma yapılmış olup, çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2018-3/22, Karar tarihi: 06.02.2018).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EY, MH, SÇ; Tasarım - EY, MH, SÇ; Denetleme - MH, SÇ, EY; Kaynaklar - EY, CÖ, HE; Veri toplanması ve/veya işlemesi - EY, AÖ, DDK; Analiz ve/veya yorum - EY, AÖ, HE, CÖ; Literatur taraması - EY, CÖ, MH; Yazıyı yazan - Tüm yazarlar; Eleştirel inceleme - MH, SÇ, CÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Kaynaklar

- Boutros N, Gonullu N, Casetta A, Guibert M, Ingrand D, Lebrun L. *Ralstonia pickettii* traced in blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 2002;40(7):2666-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.7.2666-2667.2002>
- Moreira BM, Leobons MB, Pellegrino FL, Santos M, Teixeira LM, de Andrade Marques E, et al. *Ralstonia pickettii* and *Burkholderia cepacia* complex bloodstream infections related to infusion of contaminated water for injection. *J Hosp Infect* 2005;60(1):51-5. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.09.036>
- Maroye P, Doermann HP, Rogues AM, Gachie JP, Megraud F. Investigation of an outbreak of *Ralstonia pickettii* in a paediatric hospital by RAPD. *J Hosp Infect* 2000;44(4):267-72. <https://doi.org/10.1053/jhin.1999.0691>
- Chen YY, Huang WT, Chen CP, Sun SM, Kuo FM, Chan YJ, et al. An outbreak of *Ralstonia pickettii* bloodstream infection associated with an intrinsically contaminated normal saline solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38(4):444-8. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.327>
- Choudhury H, Jindal A, Pathengay A, Flynn HW Jr. An outbreak of *Ralstonia pickettii* endophthalmitis following intravitreal methotrexate injection. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1117-20. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S81218>
- Coenye T, Vandamme P, Govan JR, LiPuma JJ. Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3427-36. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3427-3436.2001>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf (Accessed date: 10.01.2022).
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Guidance Documents in susceptibility testing: *Stenotrophomonas maltophilia*. 1 Feb, 12. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/S_maltophilia_EUCAST_guidance_note_20120201.pdf (Accessed date: 10.01.2022).
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Guidance Documents in susceptibility testing: *Burkholderia cepacia* group. 20 July, 13. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/General_documents/BCC_susceptibility_testing_130719.pdf (Accessed date: 10.01.2022).
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16(3):128-40. [https://doi.org/10.1016/0196-6553\(88\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0196-6553(88)90053-3)
- CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2016.
- Orme J, Rivera-Bonilla T, Loli A, Blattman NN. Native valve endocarditis due to *Ralstonia pickettii*: A case report and literature review. *Case Rep Infect Dis* 2015;2015:324675. <https://doi.org/10.1155/2015/324675>
- Stelzmueller I, Biehl M, Wiesmayr S, Eller M, Hoeller E, Fille M, et al. *Ralstonia pickettii*-innocent bystander or a potential threat? *Clin Microbiol Infect* 2006;12(2):99-101. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01309.x>
- Labarca JA, Trick WE, Peterson CL, Carson LA, Holt SC, Arduino MJ, et al. A multistate nosocomial outbreak of *Ralstonia pickettii* colonization associated with an intrinsically contaminated respiratory care solution. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1281-6. <https://doi.org/10.1086/313458>
- Kimura AC, Calvet H, Higa JI, Pitt H, Frank C, Padilla G, et al. Outbreak of *Ralstonia pickettii* bacteremia in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(12):1099-103. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000190059.54356.f3>
- Fernández C, Wilhelmi I, Andradás E, Gaspar C, Gomez J, Romero J, et al. Nosocomial outbreak of *Burkholderia pickettii* infection due to a manufactured intravenous product used in three hospitals. *Clin Infect Dis* 1996;22:1092-5. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.6.1092>
- Ryan MP, Pembroke JT, Adley CC. *Ralstonia pickettii*: A persistent gram-negative nosocomial infectious organism. *J Hosp Infect* 2006;62(3):278-84. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.08.015>
- Purabi Barman RP. *Ralstonia pickettii* bacteremia. *J Infect Dis Ther* 2014;02(06). <https://doi.org/10.4172/2332-0877.1000179>
- Kismet E, Atay AA, Demirkaya E, Aydın Hİ, Aydoğan H, Koseoglu V, et al. Two cases of *Ralstonia pickettii* bacteremias in a pediatric oncology unit requiring removal of the Port-A-Caths. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(1):37-8. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000149960.89192.b0>
- Kendirli T, Çiftçi E, İnce E, İncesoy S, Güriz H, Aysev AD, et al. *Ralstonia pickettii* outbreak associated with contaminated distilled water used for respiratory care in a paediatric intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004;56(1):77-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2003.09.011>
- Bedir Demirdag T, Ozkaya-Parlakay A, Bayrakdar F, Gulhan B, Kanik Yuksek S, Suzuk Yildiz S, et al. An outbreak of *Ralstonia pickettii* bloodstream infection among pediatric leukemia patients. *J Microbiol Immunol Infect* 2022;55(1):80-5. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.12.004>