



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *ENTEROBACTERIACAE* ŞUŞLARI
İLE ENFEKTE OLAN HASTALARIN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN VE ENFEKSİYON OLUŞUMUNDAKİ
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ESER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Gül Ruhsar YILMAZ

Ankara, 2015

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *ENTEROBACTERIACAE* ŞUŞLARI
İLE ENFEKTE OLAN HASTALARIN DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN VE ENFEKSİYON OLUŞUMUNDAKİ
RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ESER

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gül Ruhsar YILMAZ**

Ankara, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde bilgi, birikim ve deneyimlerimden yararlandığım; idari ve eğitim sorumlumuz Sayın Prof. Dr. Mehmet A. Taşyaran'a,

Uzmanlık eğitimim, tez çalışmam süresince değerli vaktini, emeğini, sevgisini benimle paylaşan, tecrübelerinden yararlanırken hoşgörü ve sabrını esirgemeyen değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gül Ruhsar Yılmaz'a,

Yanında çalışmaktan onur duyduğum, gerek mesleki gerek ahlaki paylaşımları ile örnek edindiğim Sayın Prof. Dr. H. Rahmet Güner'e,

Eğitimim boyunca mesleki deneyimlerini ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Zeliha Koçak Tufan, Doç. Dr. Turan Buzgan, Yard. Doç. Dr. Tümer Güven, Yard. Doç. Dr. Bircan Kayaaslan'a; değerli uzmanlarımız Dr. Sezgin Akman, Dr. Hülya Bilir, Dr. Serpil Altınkaya, Dr. Medine Hasçuhadar ve Dr. F. Banu Ünal Taşer'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan ve kendilerini tanımaktan çok mutlu olduğum; tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personel arkadaşlarıma yürekten teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında ve her durumunda sevgilerini, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim annem, babam, kardeşlerim ve yeğenlerime teşekkürlerimi sunuyorum. Bu çalışmayı hayatıma hayat katan eşim Furkan'a, hayatımıza hayat katan oğlumuz Asım Hakan'a ithaf ediyorum.

Beni bu güzel insanlarla buluşturan ve bu onurlu mesleği paylaştıran Rabbim'e sonsuz şükürler olsun.

Dr. Fatma ESER

Ankara, 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BAKTERİLERDE ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ MEKANİZMALARI.....	2
2.2. BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ	3
2.2.1. Beta-Laktamazlar.....	3
2.2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar.....	4
2.2.3. Karbapenemazlar	4
2.2.3.1. Sınıf A Karbapenemazlar	4
2.2.3.2. Sınıf B Metallo-Beta-Laktamazlar	5
2.2.3.3. Sınıf D OXA Karbapenemazlar	5
2.3. KARBAPENEMAZLARIN TESPİTİ	6
2.4. KARBAPENEM DİRENCİ TANIMI	7
2.5. KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERIACEAE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	8
2.5.1. ABD'de Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Epidemiyolojisi.....	8
2.5.2. Avrupa'da Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Epidemiyolojisi.....	8
2.5.3. Gelişmekte Olan Ülkelerde Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Epidemiyolojisi.....	9

2.6. KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERİACEAE SURVEYANSI	11
2.6.1. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae İçin Surveyans Kültürleri Ne Zaman Önerilir	12
2.6.2. Önlem stratejileri	13
2.7. KDE RİSK FAKTÖRLERİ	14
2.8. SKORLAMA SİSTEMLERİ	16
2.8.1. Glaskow Koma Skalası	16
2.8.2. Charlson Skoru	17
2.8.3. Akut fizyoloji ve kronik hastalık değerlendirme Skoru	17
2.8.4. Sadeleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru	18
2.9. TEDAVİ	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. VAKA GRUBUNUN BELİRLENMESİ	20
3.2. KONTROL HASTA GRUBUNUN BELİRLENMESİ	21
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
4. BULGULAR	22
4.1. RİSK FAKTÖRLERİ OLARAK İRDELENEN DEĞİŞKENLER	23
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ	52
9. EKLER	53
EK 1. ENFEKSİYON HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ TAKİP FORMU	53
EK 2. YOĞUN BAKIM SURVEYANS FORMU	55

ÖZET

Hastane enfeksiyonları ve enfeksiyon etkenlerinde hızla artmakta olan antibiyotik direnci günümüzde önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. *Enterobacteriaceae* ailesi ve özellikle *Klebsiella pneumoniae* tedavisi zor ve artan direnç durumu ile birlikte tedavi seçenekleri daha da sınırlı hale gelen enfeksiyon etkenleridir. Günümüzde gram-negatif mikroorganizmalara karşı en etkili antibiyotik grubu karbapenemlerdir. Ülkemizde de bildirilmekte olan karbapenem direnci açısından dikkatli olunmalı ve artışın engellenmesi için gerekli önlemler alınmalıdır. Bu nedenlerle karbapenem direncine neden olan faktörlerin tespiti ve uygun müdahalelerin yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) ile enfekte olan hastaların demografik özelliklerinin ve bu etken ile enfeksiyona neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Ocak 2010 – Nisan 2014 tarihleri arasında hastanemizde KDE'nin etken olduğu enfeksiyona sahip 25 hasta vaka grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Vaka grubu hastalar ile aynı dönemde ve aynı klinikte yatan toplam 71 (56, 15) hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki grup için de hastaların demografik özellikleri, hastaneye kabullerindeki Glaskow Koma Skalası (GKS), Sadeleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS II), Akut Fizyoloji ve Kronik Hastalık Değerlendirme Skoru (APACHE II) ve Charlson skoru, eşlik eden komorbid hastalıklar, hastanede kalış süresi, son 6 ay içinde hastane yatış, son 3 ay ve son 1 yıl içinde antibiyotik kullanımı, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne yatış santral venöz kateter (SVK) varlığı, üriner kateter varlığı, dekübit varlığı, kolostomi varlığı, cerrahi girişim, invaziv girişim öyküleri risk faktörü olmaları açısından incelendi. Vaka grubu için ek olarak enfeksiyon tanısı, etken mikroorganizma ve tedavi rejimleri değerlendirildi.

Hastaların 20 (%80)'sinde *K. pneumoniae*, 2 (%8)'sinde *Escherichia coli*, 2 (%8)'sinde *Enterobacter cloaca*, 1 (%4)'inde *Enterobacter aerogenes* izole edildi. On üç hastanın tedavisinde monoterapi, 10 hastanın tedavisinde kombine antibiyotik tedavisi kullanıldı. KDE izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotik

grubu aminoglikozidler (amikasin %76, gentamisin %60, tobramisin %48) olarak tespit edildi.

Tek değişkenli analizde son 3 ayda antibiyotik kullanımı anlamlı risk faktörü olarak bulundu ($p=0.03$). Lojistik regresyon analizinde SAPS II, YBÜ yatışı öyküsü ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı risk faktörü olma açısından bağımsız değişkenler olarak saptandı (sırası ile $p=0.03$, $p=0.04$, $p=0.01$).

KDE'nin neden olduğu enfeksiyonlar artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olmaları ve sınırlı tedavi alternatifleri olması nedeni ile sıkı kontrol önlemleri alınması gereken bir sağlık bakım sorunudur. Bu amaçla daha çok sayıda hastayı içeren çalışmalar ile risk faktörlerinin irdelenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* spp; karbapenem dirençli *K. pneumoniae*; risk faktörleri; hastane enfeksiyonu

ABSTRACT

Evaluation Of Risk Factors For Infections Due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* and Demographic Features of the Infected Patients

Nosocomial infections and increasing antibiotic resistance are important health care problems currently. It is difficult to treat the infectious with *Enterobacteriaceae spp.* and especially *Klebsiella pneumoniae* because the therapy alternatives become limited with the increasing antibiotic resistance. Carbapenems are the major antibiotics against to gram-negative microorganisms today. The carbapenem resistance that has been reported around the world and in our country should be followed carefully. To prevent increasing carbapenem resistance the precautions must be taken. The factors that lead to carbapenem resistance should be established and it is required to make appropriate interventions. In our study it is aimed to determine the demographic features of the patients who have infections with carbapenem-resistance *Enterobacteriaceae* (CRE) and risk factors of infections with this agent.

Between January 2010 – April 2014, 25 patients included the study as case group who were infected with CRE. For control group 71 patients included the study. Control group patients were chosen from same clinics and concurred hospitalised patients. All the patients' demographic features, Glaskow Coma Scale (GCS), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II), Charlson Comorbidity Score at the admission to the hospital, co-morbid illnesses, during of hospitalization, hospitalization within the last 6 months, antibiotic use within the last 3 months and the last 1 year, admission to the intensive care unit (ICU), using central venous catheter (CVC), using urinary catheter, presence of decubitus, colostomy, surgery, invasive procedures were examined in terms of being risk factors. In addition diagnosis, agent of the infection and treatment regimens were evaluated for case group.

Of 20 (80%) *K. pneumoniae*, 2 (8%) *Esherichia coli*, 2 (8%) *Enterobacter cloaca*, 1 (4%) *Enterobacter aerogenes* was isolated from the patients. Monotherapy

was used for 13 patients, combination therapy used for 10 patients. Aminoglycosides were the most susceptible antibiotic group for CRE isolates (amikacin 76%, gentamicin 60%, tobramycin 48%).

In univariate analysis antibiotic use within the last 3 months and high SAPS II score were found to be risk factors ($p=0.03$ and $p=0.04$ respectively). In the logistic regression analysis; SAPS II, history of ICU admissions and antibiotic use within the last 3 months was found as independent risk factors for CRE infection (respectively $p=0.03$, $p=0.04$, $p=0.01$).

CRE infections are associated with increased morbidity and mortality and treatment alternatives of these infections are limited, and also this is a health care problem that must be taken strict precautions. For this purpose analyzing the risk factors should be performed by the studies with more patients.

Key words: carbapenem resistance *Enterobacteriaceae* spp.; carbapenem resistance *K. pneumoniae*; risk factor; nosocomial infection

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Karbapenemazların Klinikte Saptandıkları Mikroorganizmalara Göre Dağılımı	5
Tablo 2. Enterobacteriaceae için karbapenem duyarlılık sınır değerleri; zon çapı sınır değerleri.....	6
Tablo 3. Enterobacteriaceae için karbapenem duyarlılık MİK sınır değerleri	7
Tablo 4. Enterobacteriaceae için karbapenem duyarlılık sınır değerleri.....	7
Tablo 5. Asya- Pasifik ülkelerinde GSBL ve KD durumu	10
Tablo 7. Demografik ve Klinik Özellikler	22
Tablo 8. Hastaya İlişkin Faktörler (Tek Değişkenli Analiz).....	23
Tablo 9. Sağlık Bakımına İlişkin Faktörler (Tek Değişkenli Analiz).....	24
Tablo 10. Etkenler ve Enfeksiyon Tanıları.....	26
Tablo 11. KDE Enfeksiyonu Risk Faktörleri (Çok Değişkenli Analiz).....	27
Tablo 12. Enfeksiyon Tanısı, Tedavi ve Tedavi Yanıtı	28
Tablo 13. Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıkları.....	29

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APACHE II	: Akut fizyoloji ve kronik hastalık değerlendirme skoru
CAE	: Cerrahi Alan Enfeksiyonu
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DM	: Diyabetes mellitus
EARS-Net	: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
GKS	: Glaskow Koma Skalası
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar
İAE	: İntraabdominal Enfeksiyon
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KD	: Karbapenem dirençli
KDE	: Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>
KDİ	: Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KVS	: Kardiyovasküler sistem
MDR	: Multi-Drug Resistance
MIK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MYSTIC	: Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program
NHSN	: National Healthcare Safety Network

NNIS	: National Nosocomial Infection Surveillance
PDR	: Pandrug Resistance
PEG	: Perkütan endoskopik gastrostomi
SAPS II	: Sadeleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru
SVK	: Santral venöz kateter
TMP-SXT	: Trimetoprim-sulfametoksazol
UHESKB	: Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi
ÜSE	: Üriner Sistem Enfeksiyonu
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
XDR	: Extremely Drug Resistance
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
YDE	: Yumuşak Doku Enfeksiyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar klinik iyileşme döneminde olan hastalarda ciddi ek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu enfeksiyonların büyük kısmında etken olan gram-negatif bakterilere karşı karbapenem grubu antibiyotikler başarı ile kullanılmakta ancak bununla birlikte antibiyotiklerin sık kullanımı istenmeyen bir durum olan direnç sorununu karşımıza çıkartmaktadır. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* spp. (KDE) suşları ile gelişen enfeksiyonlar giderek sorun haline gelmiştir. Uygun önlemlerin sürdürülememesi, antibiyotik kullanım kurallarının iyi belirlenememesi durumunda bahsedilen dirençli suşlar ile gelişen enfeksiyonların artışı kaçınılmaz olacaktır.

KDE sınırlı tedavi seçeneği olan ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır. KDE salgınları dünya genelinde artarak bildirilmektedir ve son yıllarda ülkemizde de KDE sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlar klinik pratikte karşımıza çıkmaktadır.

Bu tez çalışması ile karbapenem direnci hakkında net verilerin ortaya konulması, KDE ile enfekte hastaların demografik özelliklerinin ve enfeksiyon oluşumunda rol alan risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Hastane enfeksiyonları hastanede kalış süresini, tedavi maliyetlerini, morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli sağlık bakım problemleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Hastane enfeksiyonları hastanelerin kalite göstergelerinden birisi olarak da önemlidir. Hastane enfeksiyonlarına neden olan etkenler arasında gram-negatif bakteriler, sıklıkla da *Enterobacteriaceae* ailesi gelmektedir (1).

Ülkemizde hastane enfeksiyonlarının ve dirençli mikroorganizmaların takibi ve kayıt altına alınması amacı ile ilk olarak Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi bünyesinde Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans ve Kontrol Birimi (UHESKB) kurulmuştur. Değişen teşkilatlanma sistemi ile bu birim Türkiye Halk Sağlığı Kurumu bünyesinde işleyişine devam etmektedir. Son yıllarda ülkemiz verilerine göre hastane enfeksiyonlarına neden olan gram-negatif mikroorganizmalar arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp. sayılabilir (2).

Ülkemizde 2000-2003 yılları arası yapılan çok merkezli MYSTIC çalışmasında gram negatif bakterilerin meropeneme %99.3, imipeneme %97.6 duyarlı olduğu bildirilmiştir. UHESA verilerine göre 2009 yılında GSBL pozitifliği oranının *K. pneumoniae* suşları arasında %47.5, *E.coli*'lerde %43.4 oranlarında olduğu bilinmektedir. Mevcut veriler Enterobacteriaceae suşlarında antibiyotik direnci artışının ve diğer dirençli mikroorganizmalarda artışın önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır (3).

2.1. BAKTERİLERDE ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bir bakterinin antibiyotiklere direnci ilk olarak iki ana başlık ile tanımlanır. İntrensek (içsel) direnç; bir bakterinin yapısı nedeni ile antibiyotiklere dirençli oluşudur ve o bakteri türünün tüm üyeleri için direnç söz konusudur. Edinsel (edinilmiş) direnç; kromozomal mutasyonlar ya da aktarılabilen direnç genleri ile bakterinin antibiyotiklere dirençli hale gelmesidir ve aynı tür bakterinin üyeleri arasında farklılık gösterir. Bakterilerde tanımlanmış olan edinsel direnç

mekanizmaları sekiz başlık altında toplanabilir. Bir bakteri türü için farklı birden çok direnç mekanizması söz konusu olabilir (4-6).

- 1) Enzimatik değişiklik
- 2) Bakterinin membran geçirgenliğinde azalma
- 3) Efflux mekanizması ile ilacın hücre dışına atılması
- 4) İlacın hedef bağlanma bölgesinde değişiklik
- 5) İlacın hedef bağlanma bölgesinin korunması
- 6) İlacın hedef bölgesinin miktarının arttırılması
- 7) Antibiyotik inhibisyonu yolunun değiştirilmesi
- 8) Antibiyotiğin bağlanması

2.2. BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ

Gram-negatif bakterilerde beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı oluşan direnç çok çeşitli ve yaygındır. Bu direnç mekanizmaları; penisilin bağlayan proteinler (PBP)'de oluşan değişiklikler, ilacın girişinin engellenmesi ve atım pompaları, beta laktamaz enzimleri ile inaktivasyon olarak üç ana mekanizma ile oluşmaktadır (7).

2.2.1. Beta-Laktamazlar

Beta-laktamazlar 1980'de Ambler tarafından moleküler yapılarına göre A,B,C,D olmak üzere 4 sınıfa ayrılmış sonrasında ise serin ve metallo beta-laktamazlar olarak yeniden gruplandırılmışlardır (7,8). Bush ve arkadaşları tarafından 1995 yılında beta-laktamazlar biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre 4 gruba ayrılarak sınıflandırmış ve bu sınıflama 2010 yılında güncellenmiştir (7,8). Grup 1'de klavulanik asit ile inhibe olmayan sefalosporinazlar, Grup 2'de beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olan moleküler sınıf A ve D içinde yer alan enzimler, Grup 3'te EDTA dışındaki beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı

olmayan metallobeta-laktamazlar, Grup 4'te ise klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazlar bulunmaktadır (7,8).

2.2.2. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar

Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL) sefotaksim, seftazidim, seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere ve aztreonama direnç oluşturan, sefamisinlere, kabapenemlere ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olan plazmid kontrolünde sentezlenen enzimlerdir. GSBL'ler; TEM Kökenli, SHV Kökenli, CTX-M kökenli, OXA kökenli ve Amp C tipi enzimler olarak sınıflandırılabilir. Fenotipik yöntemlerle GSBL taranmasında sefpodoksim, sefotaksim, seftazidim, seftriakson ya da aztreonama karşı direnç araştırılır. Doğrulama için ise çift disk difüzyon ya da E test yöntemiyle bu antibiyotiklerle klavulanik asit arasında sinerji varlığı saptanmaya çalışılır (7).

2.2.3. Karbapenemazlar

Günümüzde karbapenemlere direnç gelişiminden sorumlu en önemli mekanizma mikroorganizmalar tarafından karbapenemleri hidrolize eden "karbapenemaz" olarak adlandırılan enzimlerin üretimidir. Karbapenemazlar, yalnızca karbapenemleri değil geniş spektrumlu penisilinleri, oxyimino-sefalosporinleri ve sefamisinleri hidrolize edebilen enzimlerdir ve geniş bir antibiyotik grubuna dirençten sorumludurlar (9). Karbapenemazlar moleküler beta-laktamaz sınıflaması içinde Sınıf A, B ve D'de yer alırlar (10). Karbapenemazların klinikte saptandıkları mikroorganizmalara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

2.2.3.1. Sınıf A Karbapenemazlar

Başlıca *Klebsiella pneumoniae* olmak üzere Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenem direncinden sorumlu enzimlerdir. KPC enzimleri ilk olarak ABD'de birçok salgında *K. pneumoniae* izolatlarında izole edilmesinin ardından tüm dünya genelinde diğer gram-negatif mikroorganizmalarda da rapor edilmeye başlanmıştır (5, 11).

2.2.3.2. Sınıf B Metallo-Beta-Laktamazlar

B-laktam halkasını hidrolize etmek için çinko katyonunu kullanan, EDTA gibi şelatörlere duyarlı, klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama dirençli olan enzimlerdir. Monobaktamlar dışında tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençten sorumludurlar (12). Klinik olarak önemli, IMP, VIM, SPM, GIM ve SIM olmak üzere 5 farklı aile mevcuttur. Tipik olarak plazmidler ile başta *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere *Acinetobacter*, diğer non fermenter gram-negatif bakteriler ve enterik bakterilere taşınabilir (13).

2.2.3.3. Sınıf D OXA Karbapenemazlar

İlk olarak *Acinetobacter baumannii* izolatlarında OXA tipi beta-laktamazlar olarak 4 aile (OXA-23, OXA-24, OXA-40, OXA-58) ile tanımlanmıştır (14).

Tablo 1. Karbapenemazların Klinikte Saptandıkları Mikroorganizmalara Göre Dağılımı (10)

Mikroorganizma	Sınıf A (KPC, GES)	Sınıf B (MBL)	Sınıf D (OXA)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	++	+
<i>Acinetobacter baumannii</i>		+	++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++	+	+
<i>Klebsiella oxytoca</i>	+	+	
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	+
<i>Serratia marscescens</i>	+	+	
<i>Enterobacter</i> spp.	+	+	
<i>Citrobacter freundii</i>	+	+	
<i>Morganella morganii</i>		+	
<i>Salmonella enterica</i>	+		

2.3. KARBAPENEMAZLARIN TESPİTİ

Karbapenemaz üreten bakteriler bakterinin türüne ve kullanmakta olduğu direnç mekanizmasına göre farklı beta-laktam direnç profili gösterebilir. Herhangi bir suşta karbapenemler için MIC değerinin artışı veya disk difüzyon testinde zon çapının daralması ileri araştırma gerektirir (15). Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü “Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI)” 2010 rehberine göre *Enterobacteriaceae* için disk difüzyon ve MİK değerleri Tablo 2 ve 3’de verilmiştir. *Enterobacteriaceae*’da CLSI; 2010 kriterlerine göre karbapenemler için MIC değerlerinin ≥ 2 olması ve üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç durumunda karbapenemaz üretiminin araştırılmasını önermektedir. Disk difüzyon yönteminde ise meropenem için ≤ 27 mm, imipenem için ≤ 20 mm, ertapenem için ≤ 21 mm zon çaplarında karbapenemaz varlığının araştırılması önerilmektedir. Enterobacteriaceae için duyarlılık kriterleri CLSI’da 2012 yılında güncellenmiştir, yenilenmiş zon çapı ve MIC sınır değerleri Tablo 2 ve 3’de verilmiştir (15,16). Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Komitesi’nin Enterobacteriaceae için belirlemiş olduğu karbapenem duyarlılık sınır değerleri Tablo 4’de verilmiştir (17).

Tablo 2. Enterobacteriaceae için karbapenem duyarlılık sınır değerleri; zon çapı sınır değerleri (15,16)

Karbapenem	CLSI M100-S20 (2010) Zon çapı sınır değeri (mm)			CLSI M100-S22 (2012) Zon çapı sınır değeri (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≥ 23	20-22	≤ 19
Ertapenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≥ 22	19-21	≤ 18
İmipenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≥ 23	20-22	≤ 19
Meropenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≥ 23	20-22	≤ 19

Karbapenemaz varlığı düşünülüyor ise fenotipik ve genotipik yöntemler ile doğrulama yapılmalıdır. Modifiye Hodge testi, boronik asit testi, kombine disk yöntemi, çift disk sinerji yöntemi, E-test yöntemi bu amaçla kullanılabilen fenotipik yöntemlerdir. Karbapenemaz genlerinin multipleks veya real-time PCR ile

saptanmasına dayanan genotipik yöntemler ise daha çok araştırma amaçlı ve referans laboratuvarlarında kullanılan yöntemlerdir (10).

Tablo 3. Enterobacteriaceae için karbapenem duyarlılık MİK sınır değerleri (15,16)

Antibiyotik ajan	Önceki sınır değerler (M100-S20) MİK (µg/mL)			Güncel sınır değerler (M100-S22) MİK (µg/mL)		
	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Doripenem	≤1	2	≥4	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤2	4	≥8	≤0.5	1	≥2
İmipenem	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4
Meropenem	≤4	8	≥16	≤1	2	≥4

Tablo 4. Enterobacteriaceae için karbapenem duyarlılık sınır değerleri (17)

Karbapenemler	MİK sınır değeri (mg/L)		Zon çapı sınır değeri (mm)	
	S<=	R=>	S<=	R=>
Doripenem	1	2	24	21
Ertapenem	0.5	1	25	22
İmipenem	2	8	22	16
Meropenem	2	8	22	16

2.4. KARBAPENEM DİRENCİ TANIMI

Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae;

- Doripenem, meropenem veya imipenemden birine duyarsız (nonsusceptible) olma ve
- Tüm 3. kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim, seftazidim) dirençli olma olarak tanımlanır (18).

National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) verilerine göre ABD’de 2006-2007 yıllarında KD *K. pneumonia* oranı %4 - 11 olarak rapor edilmiştir (19).

ABD’ de 2007-2009 yılları arasında 42 merkezden elde edilen 2049 *K.pneumoniae* izolatında karbapenem direnci %6.1 olarak bildirilmiştir (20).

2.5. KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERIACEAE EPİDEMİYOLOJİSİ

2.5.1. ABD’de Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Epidemiyolojisi

KDE 1992 öncesine kadar ABD’de nadir olarak görülüyordu. “National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS)” verileri dikkate alındığında 1986-1990 arasında 1825 *Enterobacter* spp. izolatı değerlendirilmiş ve imipenem direnci %2.3 olarak rapor edilmiştir (21). Ancak son yıllarda KDE daha sıklıkla izole edilen bir etken haline gelmiştir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında “National Healthcare Safety Network (NHSN)” verilerine göre 2006-2007’de karbapenem direnci sırası ile %4 ve %10.8 olarak bildirilmektedir (19). Meropenem Yıllık Duyarlılık Test Bilgileri Toplama Programı’nda “Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program–MYSTIC” *K. pneumoniae* klinik izolatlarda meropenem direncinde belirgin bir artış olduğu görülmüştür; karbapenem direnci 2004’de %0.6 iken 2008 de %5.6’ya yükselmiştir (22). ABD’de surveyans ağı veritabanı verilerine göre (The Surveillance Network Database USA) *K. pneumoniae*’da imipenem direnci ilk olarak 2004 yılında gösterilmiş ve hızla artarak 2010 yılında tüm *K. pneumoniae*’lar arasında %4.3’e yükselmiştir (23). 2011’de NHSN’ye rapor edilen Enterobacteriaceae izolatlarında üç karbapenemden (imipenem, meropenem, doripenem) herhangi birine direnç %4.2’ye yükselmiştir. Bu direnç artışı en çok *K. pneumoniae* suşları arasında bildirilmektedir (%1.6-%10.4) (24).

2.5.2. Avrupa’da Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Epidemiyolojisi

Avrupa’da “European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)” verilerine göre 2011’de ülkeler arasında karbapenem direnci oranları

ciddi farklılıklar göstermektedir. Yunanistan'da karbapenem dirençli *K. pneumoniae* oranı %68.2'ye yükselmiş iken İspanya'da halen karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae sık olarak görülmemektedir (25). 1996'da ilk olarak ABD'de ve takiben tüm dünyada rapor edilen KDE izolatları kuzey-doğu Amerika, İsrail ve Yunanistan'da hastane enfeksiyonlarında endemik hale gelmiştir (26). Avrupa'da ise 2005 yılından bu yana Fransa, Finlandiya, Almanya, Yunanistan, İtalya, Norveç, Polonya, İsveç ve İngiltere'de KDE izolatları tespit edilmektedir (27-34).

2.5.3. Gelişmekte Olan Ülkelerde Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Epidemiyolojisi

On iki Asya-Pasifik ülkesinde mikroorganizmaların direnç durumlarının değerlendirildiği bölgesel direnç surveyansı programı (2011) verilerine göre karbapenem direnci *K. pneumoniae* izolatlarında %0-25 (ortalama %9), *P. aeruginosa* izolatlarında %0-50 (ortalama %26) olarak rapor edilmiştir (35). *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında “extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)” pozitifliği en yüksek oranda Tayvan'da (%71-91) olmak üzere sırası ile %48 ve %47 olarak bildirilmiştir. ESBL suşlarına en etkili antimikrobiyal ajanların amikasin (%81 to 96 duyarlı), kolistin (>98%), tigesiklin (>98%) ve karbapenemler (%81- 97) olduğu rapor edilmiştir. *P. aeruginosa*'da ise kolistin (kolistin duyarlılığı %99) dışında tüm ilaçlara direnç > %20 olarak rapor edilmiştir (35). On bir Asya-Pasifik ülkesinde bölgesel direnç surveyans programı ile bildirilen GSBL ve KD oranları Tablo 5'de, ülkemizde yapılmış farklı çalışmalarda bildirilen karapenem direnci oranları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Asya- Pasifik ülkelerinde GSBL ve KD durumu (35)

Ülke (bölge sayısı/suş sayısı)	GSBL (%)		KD (%)		
	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>P.aeruginosa</i>	COL/TIG*
Avustralya (6/1.136)	12	15	0	16	0/2
Hong Kong (1/237)	46	23	0	17	0/0
Hindistan (5/915)	78	64	25	32	0/2
Endonezya (1/175)	71	64	0	8	0/0
Güney Kore (2/462)	37	40	0	43	0/6
Malezya (1/239)	36	45	24	24	0/4
Yeni Zellanda (2/477)	11	10	6	6	0/0
Filipinler (1/195)	47	55	50	50	0/5
Singapur (1/251)	21	32	22	22	0/4
Tayvan (1/137)	91	75	0	0	10/0
Tayland (2/431)	55	50	30	30	6/0
Hepsi (26/5.053)	60	47	26	26	1/2

GSBL: genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, **KD:** karbapenem direnci, **Klebsiella* spp. Suşlarında, **COL:** Kolistin, **TIG:** Tigesiklin

Tablo 6. Türkiye’ de Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Epidemiyolojisi

Çalışma	İmipenem %	Meropenem %
MYSTIC (Gram-negatif mikroorganizmalar)	2.4	0.7
HİTİT (<i>K. pneumoniae</i>)	3.2	
COMPACT (Enterobacteriaceae)	2.1	1.7
Köseoğlu Eser (Enterobacteriaceae)	5.7	1.9
Kuzucu (<i>E. coli</i> ve <i>K. pneumoniae</i> suşları)	0.7	0.7

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ülkemizde ilk olarak 2001 yılında izole edilen bir suş ile bildirilmiş ve takiben karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'nin neden olduğu hastane epidemileri rapor edilmiştir (36,37). Ülkemizde 2000-2003 yılları arasında yürütülen çok merkezli Meropenem Yıllık Duyarlılık Test Bilgileri Toplama Programı (MYSTIC) çalışmasında gram-negatif bakterilerin meropenem duyarlılığı %99.3, imipenem duyarlılığı %97.6 olarak bildirilmiştir (38). Gür ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yürütülen çok merkezli HİTİT çalışmasında *K.*

pneumoniae suşlarında imipenem direnci %3.2 olarak rapor edilmiştir (39). 2008 yılında Carrer ve arkadaşları İstanbul'da bir üniversite hastanesinde OXA-48 üreten karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşu ile oluşan hastane kaynaklı salgın bildirmişlerdir (40).

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Akçay ve arkadaşları tarafından Ocak 2004 ve Aralık 2011 arasında, 21 yataklı karma yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada 5690 gram negatif basil izolatu (*A. baumannii* (37.3%), *P. aeruginosa* (30.3%), *Enterobacter* spp. (10.4%), *E. coli* (10.4%), *Klebsiella* spp. (8.9%)) değerlendirilmiştir. Karbapenem dirençli *Klebsiella* izolatlarının 2010 itibari ile sorun olmaya başladığı ve takip eden bir yıl içinde %20'ye ulaşan direnç oranları tespit edildiği bildirilmiştir (41).

Leblebicioğlu ve arkadaşları tarafından ülkemizde 10 merkezin katılımı ile Mayıs – Ekim 2008 tarihleri arasında tespit edilen suşların karbapenem duyarlılığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada (COMPACT çalışması) *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenem direnci imipenem, meropenem ve doripenem için sırası ile %2.1, %1.7, %2.1 olarak rapor edilmiştir (42).

2.6. KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERİACEAE SURVEYANSI

Sürveyans; belirli bir grupta sürekli, sistematik ve aktif olarak bir hastalıkla ilgili veri toplanması, ayrıntılı inceleme ve geri bildirimleri de kapsayan geniş bir çalışma alanıdır. Hastane enfeksiyonları sürveyansı ile enfekte hastalar tespit edilmekte, enfeksiyon sıklıkları ve enfeksiyona neden olan faktörler belirlenmekte, salgınlar kısa sürede saptanmakta ve gerekli enfeksiyon kontrol önlemleri hayata geçirilebilmektedir. Ayrıca hastane enfeksiyon sürveyans sonuçları bir kalite göstergesi olarak da önemlidir (43,44).

2.6.1. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae İçin Surveyans Kültürleri Ne Zaman Önerilir

Hastanelerde çok ilaca dirençli mikroorganizmaların yönetiminde “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” tarafından etkenlere yönelik taramalar önerilmektedir. KDE taraması kolonize hastaları saptamak için yapılır. Örneklerin izolasyonunda kullanılacak yöntemler CDC tarafından net olarak Sağlık Bakımında Çoklu-Dirençli Mikroorganizmaların Yönetimi klavuzunda tanımlanmıştır (45).

KDE taraması için öneriler, nokta prevalans ve bulaş riskli hastaların taranması olarak iki başlık altında toplanmıştır. Belli bir birimde öncesinde tespit edilmiş KDE vakası yok ise nokta prevalans çalışması ile o birimdeki KDE sıklığının hızlıca saptanabileceği; bulaş riski olan hastalar için ise aynı odada kalmış, aynı sağlık personelinin bakım almış olan hastaların taranması önerilmektedir. Örnekler genellikle gaita, rektal, peri-rektal ve özel durumlarda yara ve idrardan alınır (18).

KDE bulaşını önlemek için aktif surveyans testleri ve klorheksidin ile banyo yapılması önerilmektedir. Aktif surveyans hastaların başvuru anında ve periyodik olarak taranmasını ifade eder. %2’lik klorheksidin ile banyo yapılması çok ilaca dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonunu azaltıyor olması nedeni ile sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde başarı ile kullanılmaktadır (18).

KDE’nin nadir ya da hiç izole edilmediği merkezlerde yeni bir kolonizasyon ya da enfekte hasta tespit edildiğinde; temas izolasyon önlemleri alınmalı, ünite el hijyeni ve temas önlemleri açısından uyarılmalı ve ünitelere eğitim desteği verilmelidir. CDC tarafından epidemiyolojik olarak ilişkili olan hastaların KDE açısından taranması, KDE izole edilmesi halinde etkilenen ünitelerde nokta prevalans çalışması yapılması, hastaların ya da sağlık personelinin kohortlanması önerilmektedir. KDE’nin sık olduğu hastanelerde ve ya ünitelerde, temel önlemler ve destekleyici müdahaleler tüm acil ve uzun dönem tedavi ve hemşirelik bakımlarında uygulanmalıdır (18).

CDC tarafından KDE surveyansının tanımlanması için bir terminoloji geliştirilmiş, surveyans ve önlemler için algoritmalar oluşturulmuştur. KDE

tespitinin öncelikle *Klebsiella* türleri ve *E.coli* için aranması, diğer etkenler açısından ise lokal verilere göre tarama yapılması önerilmektedir. Surveyans bulguları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)' nın güncel (M100-s22 2012) kriterlerine göre yorumlanmalıdır.

2.6.2. Önlem stratejileri

Önlemler belirlenirken CDC tarafından düzenlenmiş olan 'Sağlık Bakımında Çoklu-Dirençli Mikroorganizmaların Yönetimi, 2006 önerileri dikkate alınmalıdır ("Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006"), (http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_toc.html), (45).

Tüm acil ve uzun dönem sağlık bakımı veren merkezler için alınması gereken temel önlemler 8 başlık altında toplanabilir.

1. El hijyeni; el hijyeni teşvik edilmeli, el hijyenine uyum ve geribildirimler monitorize edilmeli, el hijyenine ulaşım noktaları sağlanmalı ve iyileştirilmeli
2. Temas önlemleri; KDE ile kolonize ya da infekte hastalar temas önlemlerine göre yerleştirilmeli ve sıkı temas önlemleri alınmalı, yüksek riskli birimlere transferde önleyici tedbirler alınmalı, sağlık çalışanları eğitilmeli, uyum gözlenmeli ve geri bildirimler yapılmalı, takibe devam edilmeli, klinisyen ve enfeksiyon kontrol komitelerinin haberdar edilmesi için laboratuvar protokolleri belirlenmeli
3. Sağlık personeli eğitimi
4. İnvaziv alet kullanımının azaltılması
5. Hasta ve çalışan kohortunun sağlanması; Hastalar tek odada kalabilecek olsa dahi bu hastalara bakım veren personelin ayrılması, tek kişilik hasta odası sayısı sınırlı ise bu hastaların bulaş açısından en riskli hastalar şeklinde (örn inkotinansı varsa) ayrılması
6. Laboratuvarın bilgilendirilmesi/bilgilendirmesi

7. Antibiyotik kullanımının yönetimi
8. KDE taraması; KDE taşıyan hastalarla temas etmiş kolonize hastaları bulmak için yapılır, dışkı, rektal, peri-rektal olarak kültürler alınabilir.

Temel önlemler yanında yapılması gereken destekleyici müdahaleler ise; aktif surveyans yapılması ve klorheksidinli banyo uygulanması olarak önerilmektedir (45).

2.7. KDE RİSK FAKTÖRLERİ

Correa ve arkadaşları tarafından 20 KD *K. pneumoniae* ve 40 karbapenem duyarlı *K. pneumoniae* şusu ile enfekte hasta karşılaştırılmış ve KD *K. pneumoniae* enfeksiyonu için risk faktörleri incelenmiştir. Tek değişkenli analizde karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonu YBÜ yatışı, SVK uygulanması, uzun süreli SVK kullanımı ve antibiyotik maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise yalnızca uzun süreli SVK kullanımı KD ile ilişkili bağımsız değişken olarak saptanmıştır (OR: 1.08 [%95 GA: 1.01-1.16]) Bu çalışmada karbapenem kullanımı anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır (46).

Hussein ve arkadaşları tarafından yapılan KD *K. pneumoniae*'nin etken olduğu 88 vaka ve 373 karbapenem duyarlı *K.pneumoniae*'nin etken olduğu kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında hastalar demografik özellikleri ve olası risk faktörleri (DM, kronik akciğer hastalığı, malignite, travma, kemoterapi kullanımı, kortikosteroid kullanımı, nötropeni, kemik iliği ya da solid organ transplantasyonu, Charlson skoru) açısından değerlendirilmiştir. İki değişkenli analiz sonuçlarına göre YBÜ yatışı, antibiyotik maruziyeti, karbapenem ve florokinolon grubu antibiyotik kullanımı anlamlı değişkenler olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Çok değişkenli analizde ise florokinolon kullanımı (OR: 1.87 [%95 GA: 1.07–3.26]; $p=0.007$), karbapenem kullanımı (OR: 1.83 [%95 GA; 1.02–3.27]; $p=0.042$), YBÜ yatışı (OR: 4.27 [%95 GA: 2.49–7.31]; $p<0.001$) ve etkenin izole edilmesinden önce en az bir antibiyotik kullanımı (OR: 3.93 [%95 GA: 1.15–13.47]; $p=0.029$) bağımsız risk faktörleri olarak rapor edilmiştir (47).

KDE kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişen hastalarda risk faktörlerinin değerlendirildiği birçok çalışmada sağlık bakımı almış olmak ve antibiyotik kullanımı en önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Düşkün hasta durumu, yoğun bakım ünitesinde yatış, karbapenem, sefalosporin, florokinolon ve vankomisin kullanımı da KD *K. pneumoniae* kolonizasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkili bulunan diğer risk faktörleri olarak sayılabilir (48-51). Sınırlı sayıda çalışmada endoskopi prosedürlerinin de KDE enfeksiyonları için potansiyel risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (52-54).

KDE kolonizasyonu bulunan hastalarda klinik örneklerden KDE izole edilmesi oranı %8.8-47 arasında değişmekte (55-57) ve bu pozitif kültürler çoğunlukla (%86) gerçek bir enfeksiyonu göstermektedir (56). KDE kolonizasyonu bulunan hastalar arasında enfeksiyon gelişmesi için prediktif faktörler; yoğun bakım ünitesinde yatış, santral venöz kateter kullanımı, antibiyotik maruziyeti, geçirilmiş invaziv cerrahi ve diyabet olarak tespit edilmiştir (55,56).

KDE'lerin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonları gibi invaziv enfeksiyonlarda mortalite oranları %40'a kadar yükselmektedir. Karbapenem duyarlı *Enterobacteriaceae* ile oluşan invaziv enfeksiyonlar ile kıyaslandığında da mortalitenin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (48,58,59). Yaş, mekanik ventilasyon, malignite, kalp hastalığı ve yoğun bakım ünitesinde kalma KD *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (48,49,60). Kateterin çıkarılması, debridman veya drenaj ile enfeksiyon odağının uzaklaştırılması ise survival ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (48).

Dizbay ve arkadaşlarının 720 hastayı içeren ve KD *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada tek değişkenli analizde son 3 ayda imipenem ve sefaperazon-sulbaktam kullanımı, YBÜ yatışı, immunsupresif tedavi almış olma, H2 reseptör antagonisti kullanımı, hemodiyaliz, trakeostomi, MV ve üriner kateter varlığı KD *K.pneumoniae* enfeksiyonları için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise imipenem kullanımı (OR: 3.35; %95 GA: 1.675-6.726, $p < 0.001$), YBÜ yatışı (OR: 3.36; %95 GA: 1.193-9.508; $p = 0.022$), H2 reseptör antagonisti kullanımı (OR: 4.49; %95 GA: 1.011-19.951; $p = 0.048$) karbapenem direnci için bağımsız değişkenler olarak rapor edilmiştir (61).

Correa ve arkadaşlarının KD ve karbapenem duyarlı *K.pneumoniae* ile enfekte hasta gruplarını karşılaştırdıkları çalışmada KD *K.pneumoniae*'nin etken olduğu enfeksiyona sahip hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiş (%50'ye karşı %27.5) ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.085) (46).

Jiao ve arkadaşları tarafından KD *K. pneumoniae* enfeksiyonu/kolonizasyonu için risk faktörleri ve mortalite göstergeleri retrospektif bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Karbapenem duyarlı *K. pneumoniae* enfeksiyonu/kolonizasyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında KD *K. pneumoniae* enfeksiyonu/kolonizasyonu için bağımsız risk faktörleri; glikopeptid kullanımı (OR: 43.84, %95 GA: 1.73-1111.91, p=0.020), sefaperazon-sulbaktam kullanımı (OR: 49.56, %95 GA: 1.42-1726.72, p=0.030) ve trakeostomi (OR: 677.82, %95 GA: 2.76-1667, P=0.020) olarak bulunmuştur. İleri yaş KD *K.pneumoniae* enfeksiyonu/kolonizasyonu olan hastalarda mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir. (OR: 1.16, %95 GA: 1.01-1.39, p=0.011) (62).

2.8. SKORLAMA SİSTEMLERİ

Skorlama sistemleri, yoğun bakım ünitelerinde hastalığın ciddiyetini, organ disfonksiyonlarının derecesini, hastalığın iyileşmesini değerlendirmek, mortaliteyi tahmin etmek ve klinik araştırmalarda hastalık durumunun ciddiyetini standardize etmek amacıyla kullanılmaktadır (63). Skorlama sistemlerinin kullanımında mortalite riskinin öngörülmesi en önemli amaçtır (64).

2.8.1. Glaskow Koma Skalası

Glaskow Koma Skalası (GKS) 1974'de tanımlanmış, özellikle kafa travmalı hastalarda beyin fonksiyonlarını ve koma şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan bir skorlama sistemidir (65). Göz açma, sözel ve motor yanıt olmak üzere

başlıca 3 fonksiyon değerlendirilir. GKS; 8'in altında ciddi beyin hasarı, 9-12; orta düzey beyin hasarı, 13-15; minimal beyin hasarını ifade etmektedir.

2.8.2. Charlson Skoru

Charlson skoru ilk olarak 1987'de uzun süreli çalışmalarda kullanılması amacı ile prognostik komorbiditeleri sınıflandıran yeni bir metod olarak geliştirilmiştir. Esas olarak komorbiditelerden kaynaklanan bir yıllık mortaliteyi göstermektedir. Hızlı ve kolay uygulanabilir bir hesaplama şekline sahiptir; 1- 6 arasında ağırlıklandırılmış, hastalıklar mortalite ile ilişkili olma derecelerine göre belirlenmiş 19 klinik durum (myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, demans, KOAH, konnektif doku hastalığı, peptik ülser, diyabet mellitus, orta ve ciddi kronik böbrek hastalığı, hemipleji, lösemi) ve yaş sorgulanmaktadır. Komorbidite indeksinin artması ile komorbid hastalara atfedilen kümülatif mortalite artmaktadır (66,67).

2.8.3. Akut fizyoloji ve kronik hastalık değerlendirme Skoru

Akut fizyoloji ve kronik hastalık değerlendirme (APACHE II) skoru en yaygın kullanılan skorlama sistemlerinden biridir (68). Akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşur ve yoğun bakım ünitesine yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir. Skor parametreleri; ateş, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum sayısı, oksijenizasyon, arteriyel pH, venöz HCO₃, sodyum, potasyum, serum kreatin, hematokrit, lökosit, GKS, yaş, organ yetmezliği, immunsupresyon varlığı ve cerrahi girişim olarak belirlenmiştir. Normalden en çok sapma gösteren değerler kaydedilir, alınan puanlar toplanır ve hastane mortalitesi tahmin edilmeye çalışılır (69). Skordaki her bir puan artış, hastane mortalitesinde yaklaşık %1'lik bir artışı gösterir. Toplam skor mortalite ile paralellik gösterir. (70).

2.8.4. Sadeleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru

Sadeleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS II) klinik araştırmalarda kritik hastaları sınıflamak ve popülasyonları karşılaştırmak amacı ile kullanılmaktadır. APACHE II skorlamasına benzer olarak yoğun bakım ünitesine yatışın ilk 24 saatinde hesaplanır. Yaş, 12 fizyolojik değişken (kalp hızı, sistolik kan basıncı, ateş, PaO₂/FiO₂, idrar çıkışı, serum üre/nitrojen düzeyi, lökosit sayısı, bilirubin seviyesi, serum sodyum, potasyum, HCO₃ düzeyi, GKS), hastanın kabul durumu (medikal tedavi, planlı cerrahi, acil cerrahi) ve altta yatan hastalıklar (AIDS, metastatik kanser, hematolojik malignite) değerlendirmeye alınır. SAPS II puanı artışı ile paralel olarak mortalite artar (71,72).

2.9. TEDAVİ

Çoğul dirençli gram-negatif basillerin oluşturduğu enfeksiyonlar tedavisi zor, tedavi başarısızlığı ve yüksek mortalite ile seyredabilen enfeksiyonlardır (73,74). Yeterli randomize çalışma olamaması ve hasta gruplarının farklı olması nedeni ile henüz net bir tedavi rejimi belirlenememiştir (75). Genel olarak ciddi enfeksiyonlar için kombinasyon tedavileri ve antibiyotiklerin verilebilen en yüksek dozda uygulanması önerilmektedir. Karbapenemler, aztreonam, kolistin, aminoglikozidler, tigesiklin, fosfomisin, duyarlı ise kinolonlar ve TMP-SXT tedavi seçenekleri olarak sıralanabilir (73,76).

Mevcut bilgilerimiz ile genel olarak KD *K. pneumoniae*'nın etken olduğu kan dolaşım enfeksiyonları ve akciğer enfeksiyonlarında kolistin ve yüksek doz meropenem tedavisi; gastrointestinal sistem ve safra kesesi enfeksiyonlarında kolistin, yüksek doz meropenem ve tigesiklin tedavisi, üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisin ve yüksek doz meropenem tedavisi ilk seçenek tedavi rejimleri olarak önerilmektedir. Alternatif tedavi rejimlerinde gentamisin, fosfomisin, rifampisin, yüksek doz tigesiklin seçenek olarak kullanılmaktadır (76).

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ile enfekte hastalarda karbapenem monoterapisinin tedavi başarısının değerlendirildiği bir çalışmada başarı oranının

karbapenem MİK değeri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (73). Lee ve Burgess tarafından yapılan, kombinasyon tedavisi ve monoterapinin değerlendirildiği bir analizde 49 (%47) hasta monoterapi, 56 (%53) hasta kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmiştir. Monoterapi alan hastalarda anlamlı olarak tedavi başarısızlığının daha fazla olduğu gösterilmiş (sırası ile %49 - %25; $p=0.01$), kombinasyon tedavileri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (74).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VAKA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Bu çalışma, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2010 -31.04.2014 tarihleri arasında yoğun bakım üniteleri ile dahili ve cerrahi kliniklerde yürütülmüştür. Belirtilen süre içinde KDE'nin etken olduğu enfeksiyona sahip olan hastalar vaka grubu olarak belirlenmiştir. Vakaların belirlenmesinde UHESKB verileri ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı kayıtları ve Enfeksiyon Kontrol Komitesi izlem dosyaları dikkate alınmıştır. Çalışmaya 18 yaş altında olan hastalar dahil edilmemiştir.

Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri; yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar için yatışları sırasında doldurulan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Yoğun Bakım Ünitesi Takip Formu (Ek-1), servislerde takip edilen hastalar için Enfeksiyon Kontrol Komitesi Hasta İzlem Formu (Ek-2) ve hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edilmiştir.

Hastaların hastaneye kabullerindeki GKS, APACHE II skoru, SAPS II skoru dikkate alınmıştır. Hastalar için yaş, cinsiyet, takip edildiği klinik veya YBÜ, yatış tanısı, Charlson skoru, enfeksiyon tarihi, enfeksiyon tanısı ve etkeni, etkenin antibiyotik duyarlılığı, tedavide kullanılan antibiyotik ve tedavi süresi, enfeksiyona bağlı mortalite, kaba mortalite ve olası risk faktörleri kaydedilmiştir. Olası risk faktörleri olarak diyabet (DM), kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), pulmoner hastalık, malignite, immunsupresyon, immobilizasyon, YBÜ'ye yatış öyküsü, son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü, enfeksiyon öncesi sürede antibiyotik kullanım öyküsü, santral venöz kateter (SVK) varlığı, üriner kateter varlığı, dekübit varlığı, kolostomi varlığı, cerrahi girişim, invaziv girişim irdelenmiştir. Trakeostomi, perkütan endoskopik gastrotomi (PEG), endoskopi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), koroner anjiyografi, bronkoskopi, nefrostomi, toraks tüpü takılması invaziv girişim olarak alınmıştır. Enfeksiyon öncesi sürede antibiyotik kullanım öyküsü için son 3 ayda antibiyotik

kullanımı ve son bir yılda antibiyotik kullanımı kaydedilmiş ve en az 3 gün süre ile antibiyotik kullanımı dahil etme kriteri olarak belirlenmiştir. Vaka grubundaki bölge spesifik enfeksiyonların tanısında National Healthcare Safety Network (NHSN) kriterleri kullanılmıştır.

KDE suşları için genel olarak ampisilin, sefalotin, sefazolin, sefuroksim, sefoksitin, seftazidim, sefotaksim, sefepim, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit, aztreonam, tobramisin, amikasin, gentamisin, tikarsilin-klavulanik asit, ertapenem, impenem, meropenem, siprofloksasin, TMP-SXT duyarlılıkları, bazı hastalarda ek olarak doripenem, tikarsilin, netilmisin, sefaperazon-sulbaktam, kolistin, tigesiklin duyarlılıkları çalışılmıştır.

3.2. KONTROL HASTA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

Vaka grubundaki hastalar için bu vakalar ile aynı tarih aralığında ve aynı servis veya YBÜ’de yatmakta olan iki veya üç kontrol hastası rastgele seçildi. Vaka grubu için irdelenen klinik ve demografik özellikler kontrol grubu için de kayıt edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analizde kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için Student’s T testi kullanıldı. Tek değişkenli analizde ve Student’s T test ile anlamlı bulunan değişkenler için model oluşturularak lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 21.05.2014 tarihli (Karar no:73) etik kurul onayı alınarak yürütülmüştür.

4. BULGULAR

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2010 -31.04.2014 tarihleri arasında yoğun bakım üniteleri ile dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalar arasında KDE'nin etken patojen olduğu enfeksiyonu olan 25 hasta çalışmaya dahil edildi ve vaka grubu olarak belirlendi. Vaka grubu için gereç ve yöntemlerde belirtilmiş olan tanıma uyan toplam 71 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Vaka ve kontrol grubu hastalarının demografik ve klinik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Demografik ve Klinik Özellikler

Demografik ve klinik özellikler	Vaka n (%)	Kontrol n (%)
Yaş (yıl) (ort ± SD)	62,9 ± 20,8	62,4 ± 19,4
Cinsiyet		
Kadın	7 (28)	34 (48,6)
Erkek	18 (72)	36 (51,4)
Yatış tanısı		
Nörolojik nedenler	5 (20)	15 (21,4)
Solunumsal nedenler	1 (4)	7 (10)
Hematolojik nedenler	2 (8)	0 (0)
Kardiyak nedenler	0 (0)	2 (2,9)
Metabolik-dahili nedenler	1 (4)	9 (12,9)
Enfeksiyonlar	8 (32)	11 (15,7)
Travma-acil cerrahi	6 (24)	17 (24,3)
Planlı cerrahi	2 (8)	9 (12,9)
Yatığı klinik YBÜ (toplam)	16 (64)	58 (82,9)
Reanimasyon YBÜ	12 (48)	48 (68,6)
Nöroloji YBÜ	1 (4)	3 (4,3)
Beyin Cerrahi YBÜ	2 (8)	2 (2,9)
Genel Cerrahi YBÜ	0 (0)	1 (1,4)
Transplantasyon YBÜ	0 (0)	2 (2,9)
Kalp-damar cerrahi YBÜ	1 (4)	2 (2,9)
Servis	9 (36)	12 (17,1)
Toplam yatış süresi gün (ort ± SD)	70 ± 64	51 ± 53

Vaka ve kontrol grubu arasında demografik ve klinik özellikler açısından anlamlı fark yoktu. Vaka grubunda takip edilen 25 hastanın yaş ortalaması; 62.9 ± 20.8 , kontrol grubunun yaş ortalaması $62,43 \pm 19.4$ olarak bulundu ($p=0.92$) Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından da anlamlı fark saptanmadı ($p=0,12$). Vaka grubunda toplam yatış süresi 70 ± 64 gün olarak tespit edildi. Hastaların 8 (%32)'i enfektif nedenler, 6 (%24)'sı travma ve acil cerrahi gerektiren nedenler, 5 (%20)'i nörolojik nedenler, 2 (%8)'si hematolojik nedenler, 2 (%8)'si planlı cerrahi, 1 (%4)'i solunumsal nedenler, 1 (%4)'i metabolik-dahili nedenler ile yatışı yapılan hastalar idi. Hastaların 12 (%48)'si YBÜ'de, 9 (%36)'u servislerde takip edilmekte idi.

4.1. RİSK FAKTÖRLERİ OLARAK İRDELENEN DEĞİŞKENLER

Altta yatan hastalık ve sağlık bakımı ile ilişkili faktörler değerlendirildi. DM, KVS hastalığı, KBY, malignite, immunsupresyon, dekübit varlığı, pulmoner hastalık gibi hastaya ilişkin faktörler açısından vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaya ilişkin faktörler ve istatistiksel sonuçlar Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hastaya İlişkin Faktörler (Tek Değişkenli Analiz)

Hastaya ilişkin faktörler	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	p değeri
DM	5 (20)	25 (35,7)	0,23
KVS hastalığı	10 (40)	32 (57,1)	0,24
KBY	2 (8)	13 (18,6)	0,19
Malignite	6 (24)	15 (21,4)	1,00
İmmunsupresyon	4 (16)	8 (11,4)	0,56
Dekübit varlığı	9 (36)	19 (27,1)	0,56
Pulmoner hastalık	2 (8)	10 (14,3)	0,39
GKS	12 ± 3	$12 \pm 3,5$	0,73
APACHE II	15 ± 8	$14 \pm 8,4$	0,57
SAPS II	44 ± 14	$36 \pm 16,7$	0,04
Charlson Skoru	$4,5 \pm 2,5$	$4,7 \pm 2,7$	0,81

DM: Diyabet, **KVS:** Kardiyovasküler sistem, **KBY:** Kronik böbrek yetmezliği, **GKS:** Glasgow koma skalası, **APACHE II:** Akut fizyoloji ve kronik hastalık değerlendirme skoru, **SAPS II:** Sadeleştirilmiş akut fizyoloji skoru

Sağlık bakımına ilişkin olarak vaka ve kontrol grupları arasında hastaların YBÜ yatışı, SVK, üriner kateter kullanımı, mekanik ventilatör desteği almış olması, invaziv girişim, cerrahi uygulanmış olması, son altı ayda hospitalizasyon öyküsü, son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü, son bir yılda antibiyotik kullanım öyküsü, toplam yatış süresi ve enfeksiyon tanısı öncesinde kullanılan antibiyotik grubu değerlendirmeye alındı. İrdelenen değişkenler arasında tek değişkenli analizde son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü (p=0.03) ve SAPS II (p=0.04) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. KDE enfeksiyonu öncesi vaka grubunda kontrol grubuna göre daha fazla oranda (sırası ile %48 - %35,7) karbapenem grubu antibiyotik kullanımı mevcuttu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.4). Benzer şekilde sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda idi (sırası ile %56 - %38,6) ancak bu değerler de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.2). Diğer değişkenler ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Sağlık Bakımına İlişkin Faktörler (Tek Değişkenli Analiz)

Sağlık bakımına ilişkin faktörler	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	p değeri
YBÜ yatış	16 (64)	56 (80)	0,09
SVK	17 (68)	54 (77)	0,42
MV	15 (60)	49 (70)	0,50
Üriner kateter	18 (72)	55 (78,6)	0,67
İnvaziv girişim*	13 (52)	32 (45,7)	0,76
Cerrahi girişim	12 (48)	31 (44,3)	0,93
Son 6 ayda hospitalizasyon	13 (52)	25 (35,7)	0,23
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	25 (100)	52 (74,3)	0,03
Son 1 yılda antibiyotik kullanımı	5 (20)	6 (8,6)	0,15
Toplam yatış süresi (ort ± SD)	70 ± 64	51± 53	0,15
Enfeksiyon tanısı konulan tarih öncesinde antibiyotik kullanımı			
Sefalosporin	14 (56)	27 (38,6)	0,20
Karbapenem	12 (48)	25 (35,7)	0,40
Aminoglikozid	2 (8)	3 (4,3)	0,44
Glikopeptid	8 (33,3)	12 (17,1)	0,17
Antifungal	0 (0)	6 (8,6)	0,05

YBÜ: yoğun bakım ünitesi, **SVK:** santral venöz kateter, **MV:** mekanik ventilasyon

*İnvaziv girişim; trakeostomi, PEG, endoskopi, ERCP, koroner anjiyografi, bronkoskopi, nefrostomi, toraks tüpü

Tüm hastalar için hastaneye kabullerindeki GKS, APACHE II skoru, SAPS II skoru, Charlson skoru hesaplandı. Vaka ve kontrol grubunda adı geçen skorların ortalamaları Tablo 8’de verilmiştir. GKS, APACHE II ve Charlson skorları açısından vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p= 0.73$, $p= 0.57$, $p= 0.81$). SAPS II skoru vaka grubunda ortalama 44 (SD: ± 14) kontrol grubunda ortalama 36 (SD: $\pm 16,7$) olarak bulundu, vaka grubundaki SAPS II skoru yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0.04$).

KDE enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyon tanıları değerlendirildiğinde; yedi hasta kan dolaşım enfeksiyonu (KDI) (dört hasta primer kan dolaşım enfeksiyonu, üç hasta kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu), sekiz hasta ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), bir hasta hastane kökenli pnömoni (HKP), dört hasta kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), iki hasta cerrahi alan enfeksiyonu (CAE), bir hasta yumuşak doku enfeksiyonu (YDE), iki hasta intraabdominal enfeksiyon (İAE) (bir intraabdominal apse, bir peritonit) tanıları ile izlendi.

Yirmi beş hasta etkenler açısından değerlendirildiğinde 20 (%80) hastadan *K. pneumoniae*, 2 (%8) hastadan *E. coli*, 2 (%8) hastadan *E. cloacae*, 1 (%4) hastadan *E. aerogenes* izole edildi. Etkenler arasında *E. coli*; 1 cerrahi alan enfeksiyonu ve 1 yumuşak doku enfeksiyonundan, *E. cloacae*; 1 primer kan dolaşım enfeksiyonundan ve 1 ventilatör ilişkili pnömoniden ve *E. aerogenes*; 1 ventilatör ilişkili pnömoniden sorumlu etken olarak izole edildi.

Etkenler 9 hastada derin trakeal aspirat kültüründen, 7 hastada kan kültüründen, 4 hastada idrar kültüründen, 3 hastada yara kültüründen ve 2 hastada aspirasyon sıvısı kültüründen izole edildi. Etkenler ve enfeksiyon tanıları Tablo 10’da verilmiştir.

CLSI tanımları dikkate alındığında vaka grubunda izole edilen şuşların KDE tanımlamaları 11 hastada sadece imipenem direnci ile, 9 hastada imipeneme azalmış duyarlılık ile ve 4 hastada hem imipenem hem de meropenem direnci ile yapıldı. Bir hastadan izole edilen şuş imipenem duyarlı, meropenem dirençli idi.

Tablo 10. Etkenler ve Enfeksiyon Tanıları

Enfeksiyon tanısı	<i>K.pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	<i>E. cloaca</i>	<i>E. aerogenes</i>
Kan dolaşım enfeksiyonu				
Primer	3		1	
Kateter ilişkili	3			
Ventilatör ilişkili pnömoni	6		1	1
Hastane kökenli pnömoni	1			
Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu	4			
Cerrahi alan enfeksiyonu	1	1		
Yumuşak doku enfeksiyonu		1		
İntraabdominal enfeksiyon				
İntraabdominal apse	1			
Peritonit	1			

KDE ile enfekte hastalarda kontrol grubuna göre toplam yatış süresi daha yüksek idi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.15$). KDE ile enfekte hastalarda enfeksiyon tanısı öncesi geçen süre ortalama 35 gün olarak bulundu.

Lojistik regresyon analizinde (çok değişkenli analizde) yaş, cinsiyet, SAPS II skoru, YBÜ’de yatış ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı değerlendirildi. Vaka grubu ve tüm kontrol grubu hastaları karşılaştırıldığında SAPS II skoru, YBÜ’de yatış öyküsü ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı anlamlı değişkenler olarak bulundu (sırası ile $p=0.03$, $p=0.001$, $p=0.01$). Sonuçlar Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. KDE Enfeksiyonu Risk Faktörleri (Çok Değişkenli Analiz)

	<i>p</i> değeri	OR	%95 GA
Yaş	0,91	1,01	0,98-1,03
SAPS II skoru	0,03	0,95	0,92-0,99
YBÜ' ne yatış	0,04	8,5	2,25-32,51
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	0,01	1,5	1,3-1,7

KDE enfeksiyonu için 13 hastanın tedavisinde monoterapi, 10 hastanın tedavisinde kombine antibiyotik tedavisi kullanıldı. İki hasta etkenin antibiyotik duyarlılığı belirlendiğinde kaybedilmiş olduğundan etkili antibiyotik tedavisi verilemedi. Üç hasta sefepim, 3 hasta imipenem ve amikasin, 2 hasta sefaperazon-sulbaktam, 2 hasta piperasilin-tazobaktam, 2 hasta ertapenem, 1 hasta meropenem ve kolistin, 1 hasta siprofloksasin, 1 hasta sefepim ve sulbaktam ve gentamisin, 1 hasta imipenem, 1 hasta piperasilin-tazobaktam ve amikasin, 1 hasta doripenem ve amikasin, 1 hasta sefaperazon-sulbaktam ve amikasin, 1 hasta sulbaktam ampisilin ve gentamisin, 1 hasta imipenem ve netilmisin, 1 hasta trimethoprim-sulfametaksazol ve piperasilin-tazobaktam, 1 hasta piperasilin-tazobaktam ve kolistin ile tedavi edildi. Enfeksiyon tanısı, verilen tedavi, klinik ve mikrobiyolojik yanıt ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Enfeksiyon Tanısı, Tedavi ve Tedavi Yanıtı

Hasta no	Enfeksiyon tanısı	Etken	Tedavi rejimi	Mikrobiyolojik yanıt	Klinik yanıt
1	Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu	<i>K. pneumoniae</i>	Tedavisiz	Yok	Yok
2	HKP	<i>K. pneumoniae</i>	Tedavisiz	Yok	Yok
3	Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu	<i>K. pneumoniae</i>	Meropenem + kolistin	Var	Yok
4	VİP	<i>K. pneumoniae</i>	Sefepim	Yok	Var
5	Kateter ilişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu	<i>K. pneumoniae</i>	İmipenem + amikasin	Var	Var
6	CAE	<i>K. pneumoniae</i>	Siprofloksasin	Var	Var
7	ÜSE	<i>K. pneumoniae</i>	Sefepim	Var	Var
8	VİP	<i>K. pneumoniae</i>	Sefaperazon sulbaktam –	Yok	Var
9	İAE	<i>K. pneumoniae</i>	İmipenem + amikasin	Var	Var
10	VİP	<i>K. pneumoniae</i>	Sefepim	Yok	Yok
11	Kateter ilişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu	<i>K. pneumoniae</i>	Piperasilin tazobaktam	Var	Var
12	VİP	<i>K. pneumoniae</i>	İmipenem	Yok	Yok
13	ÜSE	<i>K. pneumoniae</i>	Piperasilin tazobaktam + amikasin	Var	Var
14	İAE	<i>K. pneumoniae</i>	İmipenem + amikasin	Yok	Yok
15	VİP	<i>E. cloacae</i>	Doripenem + amikasin	Var	Var
16	Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu	<i>E. cloacae</i>	Sefaperazon sulbaktam –	Var	Var
17	YDE	<i>E. coli</i>	Ampisilin –sulbaktam + gentamisin	Var	Var
18	VİP	<i>K. pneumoniae</i>	Ertapenem	Var	Var
19	VİP	<i>K. pneumoniae</i>	Sefaperazon sulbaktam –	Yok	Yok
20	Kateter ilişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu	<i>K. pneumoniae</i>	İmipenem + netilmisin	Yok	Yok
21	Primer Kan Dolaşım Enfeksiyonu	<i>K. pneumoniae</i>	Piperasilin tazobaktam + TMP-SXT	Var	Var
22	ÜSE	<i>K. pneumoniae</i>	Sefepim	Var	Var
23	CAE	<i>E. coli</i>	Ertapenem	Var	Var
24	VİP	<i>E. aerogenes</i>	Piperasilin tazobaktam	Var	Var
25	ÜSE	<i>K. pneumoniae</i>	Piperasilin tazobaktam + colistin	Yok	Yok

VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni, **CAE:** Cerrahi alan enfeksiyonu, **ÜSE:** Üriner sistem enfeksiyonu, **İAE:** İntraabdominal enfeksiyon, **YDE:** Yumuşak doku enfeksiyonu

Kaba mortalite vaka grubunda %44 (11 hasta), kontrol grubunda %42 (30 hasta) bulundu. Mevcut oranlar ile mortalitede iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,0).

İzole edilen suşlara en etkili antibiyotik grubunun aminoglikozidler olduğu tespit edildi. Amikasin %76 (19), gentamisin %60 (15), tobramisin %48 (12) etken için duyarlı bulundu. İzole edilen suşların 13'ünde netilmisin duyarlılığı çalışıldı, 5'i duyarlı olarak bulundu. TMP-SXT duyarlılığı 20 izolatta çalışıldı; 12 hastada duyarlı olarak tespit edildi. Piperasilin tazobaktam yalnızca 5 hastada, piperasilin yalnızca 4 hastada duyarlı olarak tespit edildi. İzole edilen etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiyotik	Çalışılma yüzdesi n (%)	Duyarlı n (%)	Az duyarlı n (%)	Dirençli n (%)
Ampisilin	24 (96)	1 (4)	-	23 (92)
Amoksisilin Klavulanik Asit	21 (84)	2 (8)	1 (4)	18 (72)
Sefalotin	24 (96)	2 (8)	-	22 (88)
Sefazolin	24 (96)	2 (8)	-	22 (88)
Sefuroksim	24 (96)	3 (12)	1 (4)	20 (80)
Sefoksitin	22 (88)	8 (32)	2 (8)	12 (48)
Sefotaksim	19 (76)	3 (12)	1 (4)	15 (60)
Seftazidim	9 (36)	1 (4)	1 (4)	7 (28)
Sefepim	25 (100)	8 (32)	-	17 (68)
Sefaperazon-Sulbaktam	7 (28)	-	1 (4)	6 (24)
İmipenem	25 (100)	1 (4)	9 (36)	15 (60)
Meropenem	5 (20)	-	-	5 (20)
Ertapenem	19 (76)	2 (8)	4 (16)	13 (52)
Gentamisin	25 (100)	15 (60)	2 (8)	8 (32)
Amikasin	25 (100)	19 (76)	1 (4)	5 (20)
Netilmisin	13 (52)	5 (20)	1 (4)	2 (8)
Piperasilin	25 (100)	4 (16)	-	21 (84)
Piperasilin- tazobaktam	25 (100)	5 (20)	-	20 (80)
Aztreonam	3 (12)	1 (4)	-	2 (8)
Tikarsilin	1 (4)	1 (4)	-	-
Tikarsilin-klavulanik Asit	23 (92)	5 (20)	-	18 (72)
Tobramisin	25 (100)	12 (48)	3 (12)	10 (40)
Siprofloksasin	21 (84)	7 (28)	1 (4)	13 (56)
TMP-SXT	20 (80)	12 (48)	-	9 (36)
Kolistin	6 (24)	3 (12)	1 (4)	2 (8)
Tigesiklin	6 (24)	2 (8)	2 (8)	2 (8)

Kombine tedavi ve monoterapi kullanılan hastalar arasında mikrobiyolojik yanıt değerlendirildi. Kombine tedavi alan 10 hastanın 7'sinde mikrobiyolojik yanıt alınırken, 3'ünde mikrobiyolojik yanıt alınamadı. Monoterapi kullanılan 13 hastanın ise 8'inde mikrobiyolojik yanıt alınırken, 5'inde mikrobiyolojik yanıt alınamadı. Monoterapi ve kombine tedavi grupları arasında mikrobiyolojik yanıtlar açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.12$). Hasta grubu tedavi yöntemine göre klinik yanıt açısından da değerlendirildi. Kombine tedavi alan 10 hastanın 6'sında klinik yanıt sağlanırken, 4'ünde klinik yanıt sağlanamadı. Monoterapi alan 13 hastanın 10'unda klinik yanıt sağlandı. Monoterapi ve kombine tedavi grupları arasında klinik yanıtlar açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.10$) Mortalite açısından monoterapi alan 11 hastanın 3'ü, kombine tedavi alan 12 hastanın 4'ü eksitus oldu. Aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.30$).

5. TARTIŞMA

KDE ile gelişen enfeksiyonlar ilk kez 1990'larda görülmeye başlamıştır. Sonraki on yıl süresince KD *K. pneumoniae* suşları sporadik olarak bildirilmiştir (21,22,27). Son yıllarda ise klinik örneklerden izole edilen KD *K. pneumoniae* suşları klinik pratikte tedavi açısından sorun oluşturacak oranlara ulaşmıştır (78). NHSN verilerine göre ABD'de invaziv kateter ilişkili enfeksiyonlarda *Klebsiella* izolatları arasında karbapenem direncinin %12'ye ulaştığı rapor edilmektedir (61). Avrupa'da da bildirilmekte olan karbapenem direnci Yunanistan gibi bazı ülkelerde hastane enfeksiyonu etkeni *K. pneumoniae* suşları arasında endemik hale gelmiştir (26). Ülkemiz için genel olarak bakıldığında karbapenem direnci oranları mevcut verilerle imipenem, meropenem ve doripenem için sırası ile %2.1, %1.7, %2.1 oranlarındadır (42). Ancak hasta ve sağlık bakımı ile ilgili risk faktörlerinin tespit edilerek gerekli önlemlerin alınmaması durumunda karbapenem direnci oranlarının hızla artışı kaçınılmaz olacaktır. Ülkemizde yapılan Eser ve ark. çalışmasında GSBL üreten 210 Enterobacteriaceae kan izolatının 23 (%11)'ünde karbapenem direnci saptanmış; imipenem, meropenem, doripenem ve ertapenem direnci sırasıyla %5.7 (n= 12), %1.9 (n= 4), %0.5 (n=1) ve %2.4 (n= 5) olarak rapor edilmiştir (79). Yine ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada bir merkezde *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direncinin 1 yıl içinde %5' den %20'ye çıktığı tespit edilmiştir (41). Tedavi yönetimi hali hazırda zor olan gram-negatif bakteri enfeksiyonları için karbapenem direncinin önemli bir sorun haline gelmesi mortalitede artışa neden olacaktır. Çalışmalarda karbapenem dirençli *K. pneumoniae* bulaşına maruz kalmanın hastane içi mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve KDE enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalitenin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (48,49,58-60).

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.01.2010 - 31.04.2014 tarihleri arasında yoğun bakım üniteleri, dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalar arasında KDE'nin etken olduğu enfeksiyon tanısı alan 25 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam hasta sayısı fazla olmamakla birlikte ulusal verilere göre etkenin tespit hızında artış olması (UHESA)

ve bu etkenlerle gelişen enfeksiyonların mortalite ve morbiditesi dikkate alınarak risk faktörlerinin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır. *K. pneumoniae* enfeksiyonlu hastaların değerlendirildiği çalışmalarda da yaş ve cinsiyetin karbapenem direnci açısından anlamlı değişkenler olmadığı rapor edilmiştir (48).

Çalışmamızda KDE enfeksiyonuna sahip hastalar 16 (%64)'sı yatış tanıları itibari ile ciddi klinik duruma sahip ve yoğun bakım ünitesi yatışı gerektiren hastalar idi. Dokuz (%36) hasta dahili ve cerrahi servislerde takip edildi ve yatışları süresince yoğun bakım ünitesi takibine ihtiyaç duyulmadı. KDE'ye bağlı enfeksiyonu olan hastalarla kontrol grubu arasındaki fark yoğun bakım ünitesine yatış açısından tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.08$). Ancak çok değişkenli analiz sonucunda hastanın YBÜ'de izleniyor olması bağımsız değişken olarak saptandı. Schwaber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da YBÜ yatışının KDE açısından anlamlı risk faktörü olduğu gösterilmiş, KDE enfeksiyonu olan hasta grubunun %38'inin, kontrol grubunun %18'inin YBÜ'de izlendiği rapor edilmiştir ($p=0.05$), (49).

Toplam yatış süresi vaka grubunda ortalama 70 gün ($SD\pm 64$), kontrol grubunda 51 gün ($SD\pm 53$) olarak bulundu, vaka grubunda daha uzun süreli yatış söz konusu olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Patel ve arkadaşları tarafından KD *K. pneumoniae* ve karbapenem duyarlı *K. pneumoniae* enfeksiyonuna sahip iki hasta grubunun karşılaştırıldığı çalışmada enfeksiyon öncesi ortalama yatış süresinin anlamlı olarak KD *K. pneumoniae* ile enfekte hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bildirilmiştir ($p=0.1$) (48). NHSN verileri kullanılarak kısa süreli acil bakım ve bakımevleri arasında KDE insidansının karşılaştırıldığı bir çalışmada 2012 nin ilk 6 ayında; kısa süreli yatışlarda; kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu ve kateter ilişkili üriner enfeksiyonlarının %3.9'unun, uzun süreli yatışlarda ise %17.8'inin KDE kaynaklı olduğu bildirilmiştir (80).

Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu DM, KVS hastalığı, KBY, malignite, immunsupresyon, dekübit varlığı, pulmoner hastalık gibi hastaya ait risk faktörleri açısından KDE enfeksiyonu tanısı alan hasta grubu ile kontrol grubu tek değişkenli analizde karşılaştırıldı, değerlendirilen bu faktörler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Swaminathan ve arkadaşları tarafından hospitalize edilen hastalarda KDE epidemiyolojisini değerlendirmek amacı ile yapılan bir vaka kontrol çalışmasında KDE enfeksiyonu için mekanik ventilasyon (OR: 11.5), pulmoner hastalık (OR: 5.2), antibiyotik tedavi süresi (OR: 1.04), ve KDE kolonizasyon yükü (OR: 1.15) bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (81).

KD *K. pneumonia*'nın etken olduğu hasta grubu ile karbapenem duyarlı *K. pneumonia*'nin etken olduğu ya da hiç *K. pneumonia* izole edilmeyen kontrol iki ayrı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada hastaya ait risk faktörleri açısından DM, KVS hastalığı, pulmoner hastalık, renal hastalık, karaciğer hastalığı, malignite, immunsupresyon ve nörolojik hastalıklar değerlendirilmiş, tek değişkenli analiz sonuçlarına göre KD *K. pneumonia*'nin etken olduğu hasta grubu ile hiç *K. pneumonia* izole edilmeyen kontrol grubu arasında hastaya ait olası risk faktörlerinden nörolojik hastalık ($p=0.001$, OR:6.7; %95 GA: 2.1 -21.4) dışında anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise kötü hasta durumu (OR: 15.4; %95 GA:4.0 -58.6; $p=0.001$), YBÜ yatışı (OR: 17.4; %95 GA: 1.5 - 201.9; $p=0.02$) ve antibiyotik kullanımı (OR: 4.4; %95 GA: 1.0 - 19.2; $p=0.05$) anlamlı risk faktörleri olarak bildirilmiştir (82).

Sağlık bakımı ile ilişkili değişkenlerden çok değişkenli analiz sonucuna göre son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (OR,1.1; %95 CI, 1.3-1.7). Ancak kullanılan antibiyotik grupları (karbapenem, sefalosporin, aminoglikozid, antifungal, glikopeptid) açısından anlamlı fark saptanmadı. Dizbay ve arkadaşları tarafından KD *Klebsiella spp.* enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada çok değişkenli analizde imipenem kullanımı (OR 3.35; CI 1.675-6.726, $p < 0.001$), YBÜ yatışı (OR 3.36; 95%CI 1.193-9.508; $p=0.022$), H2 reseptör kullanımı (OR 4.49; 95%CI 1.011-19.951; $p=0.048$) karbapenem direnci açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (61). Farklı çalışmalarda da antibiyotik kullanımının KDE enfeksiyonu açısından

anlamli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (47-51). Sağlık bakımı ile ilgili benzer değişkenlerin incelendiği bir çalışmada tek değişkenli analizde MV desteği almış olmak ($p < 0.001$), invaziv girişimler ($p < 0.001$) ve üri ner kateter kullanımı ($p < 0.001$), anlamli risk faktörleri olarak tespit edilmiş ancak bu değişkenler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde anlamli risk faktörleri olarak bulunmamıştır (80). KD *K. pneumoniae* kolonizasyonu olan hastalar ile KD *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada invaziv girişim (OR: 4.86; %95 GA: 1.823-12.881), DM (OR: 2.542; %95 GA: 1.147-5.633), solid tümör (OR: 5.571; %95 GA: 1.03-30.122), üri ner kateter kullanımı (OR: 4.489; %95 GA: 1.59-12.51) anlamli risk faktörleri olarak bulunmuştur (55).

Kötü hasta durumunun KD *K.pneumoniae* enfeksiyonu için risk faktörü olduğu çeşitli yayınlarda rapor edilmiştir (81). KDE kolonizasyonunda ve taşıyıcılığının devam etmesinde de kötü hasta durumu (düşük fonksiyonel status) ve yüksek komorbidite indeksi olan Charlson skorunun risk faktörü olduğu bildirilmektedir (83,55). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu hastaları için Charlson skoru hesaplandı. Bu konuda yapılan iki çalışmada Charlson komorbidite indeksinin yüksek olmasının dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon gelişiminde artış ile ilişkili ve bu hasta gruplarında mortalite için önemli bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (84,85). Ancak alışmamızda Charlson skoru KDE gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmadı ($p= 0.81$). Kötü hasta durumunun değerlendirilmesinde ayrıca hastaların hastaneye kabullerindeki GKS, APACHE II ve SAPS II skorları hesaplandı. GKS ve APACHE II skorlarının vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında yakın değerlerde olduğu ve bu verilerin istatistiksel olarak anlamli olmadığı görüldü. SAPS II skoru ise vaka grubunda ortalama 44 ± 14 kontrol grubunda ortalama 36 ± 16.7 olarak bulundu ve iki grup arasındaki bu farklılık tek değişkenli ($p= 0.04$) ve çok değişkenli analizde ($p= 0.03$) anlamli olarak saptandı. Ulaşılabilen literatürde SAPS II'nin KDE enfeksiyonu için risk faktörü olarak araştırıldığı bir çalışma bulunamadı. Avrupa Yoğun Bakım topluluğunun uluslararası bir çalışma grubu olan EUROBACT tarafından yapılan ve yoğun bakım ünitelerinde gelişen hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonlarının belirleyicilerinin ve karakteristik özelliklerinin değerlendirildiği ve *K. pneumoniae*'nin etken olduğu 150 hasta, KD *K. pneumoniae*'nin etken olduğu 56 hastayı içeren 1156 hastanın

alındığı çok merkezli bir çalışmada 28 günlük mortalite için başvurudaki SAPS II skoru yüksekliğinin anlamlı olduğu bildirilmiştir (p=0.0001), (86). Yine YBÜ'lerde çok ilaca dirençli *A. baumannii*'nin etken olduğu ventilatör ilişkili pnömonilerin değerlendirildiği bir çalışmada hasta grubu, kontrol grupları karşılaştırıldığında SAPS II skorunun *A. baumannii* enfeksiyonu için anlamlı risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (87).

Yoğun bakım ünitelerinde KD *P. aeruginosa* ve multiresistant *Acinetobacter* spp. ile kolonize hastaların risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada APACHE II skoru kolonizasyon açısından bağımsız risk faktörü olarak rapor edilmiştir (88). Çalışmamızda ise vaka ve kontrol grupları arasında APACHE II skoru ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı sonucuna varıldı (vaka grubunda 15.0 ± 8.0 , kontrol grubunda 14.0 ± 8.4 ; p=0.57).

Çalışmamızda KDE suşlarının çoğunluğu derin trakeal aspirat (9) ve kan (7) örneklerinden izole edilmiştir. Dört KDE suşu idrar, 3'ü yara ve 2'si aspirasyon sıvısı örneğinden izole edilmiştir. Mikroorganizmalara yirmi beş hastanın 20 (%80)'sinde *K. pneumoniae*, 2 (%8)'sinde *E. coli*, 2 (%8)'sinde *E. cloaca* ve 1 (%4)'inde *E. aerogenes* olarak bulunmuştur. Ülkemizde Balkan ve arkadaşları tarafından KDE'nin etken olduğu 36 invaziv enfeksiyona sekonder bakteremili hastanın değerlendirildiği çalışmada izole edilen etkenlerin 26 (%72.2)'si *K.pneumoniae*, 8 (%22.2)'i *E.coli*, 2 (%5.5)'si *E.aerogenes* olarak bildirilmiştir (89).

CDC tarafından KDE; doripenem, meropenem veya imipenemden birine duyarsız (nonsusceptible) olma ve tüm 3. kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim, seftazidim) dirençli olma olarak tanımlanmaktadır (18). Bu tanım dikkate alındığında vaka grubunda izole edilen suşların KDE tanımlamaları 11 hastada sadece imipenem direnci ile, 9 hastada imipeneme azalmış duyarlılık ve 4 hastada hem imipenem hem de meropenem direnci ile yapıldı, 1 hastadan izole edilen suş imipenem duyarlı, meropenem dirençli idi. Köseoğlu Eser ve arkadaşları tarafından invazif enfeksiyonlara neden olan 210 GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatının değerlendirildiği çalışmada izolatların 23 (%11)'ünde karbapenem direnci tespit edilmiş olup izolatların tümü imipeneme, 9'u meropeneme ve 2'si doripeneme dirençli olarak tespit edilmiştir (79).

İzole edilen suşlara en etkili antibiyotik grubunun aminoglikozidler (amikasin %76, gentamisin %60, tobramisin %48 duyarlı) olduğu tespit edildi. Yirmi izolatta test edilen TMP-SXT 12'sinde duyarlı olarak tespit edildi. Dizbay ve arkadaşlarının çalışmasında KD *Klebsiella spp.* suşlarına en etkili antibiyotikler sırası ile amoksisilin klavulonat, kolistin, TMP-SXT, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, gentamisin, amikasin (%100, %100, %88.1, %80.9, %73.8, %71.4, %59.5) olarak rapor edilmiştir (61). Tijet ve arkadaşları tarafından KPC-üreten klinik izolatların duyarlılıklarının değerlendirildiği bir çalışmada en duyarlı antibiyotikler sırası ile tigesiklin (%100), kolistin (%93), gentamisin (%53.3) olarak bulunmuş, amikasin ve tobramisin duyarlılıkları sırası ile %23.3 ve %6.7 olarak bildirilmiştir (90).

Vaka grubunda olguların 11'i (%44), kontrol grubunda olguların 30'u (%42) eksitus oldu. Mortalite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,0$). Köseoğlu ve arkadaşları tarafından karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin etken olduğu 23 hastanın invaziv enfeksiyonu olan 9'unun eksitus olduğu bildirilmiştir (79).

KDE için tedavi önerileri kısıtlı olmakla birlikte polimiksinler, aminoglikozidler, tigesiklin tedavide kullanılabildiği ve KDE enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenekler olduğu, rifampisin ve yüksek doz meropenemin de tedavi alternatifleri olabileceği bildirilmektedir (76,91) Bu çalışmada monoterapi olarak sefepim, ertapenem, siprofloksasin, imipenem, sefaperazon-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam tedavileri, kombinasyon tedavisinde de karbapenem-aminoglikozid, karbapenem-colistin, piperasilin-tazobaktam - amikasin/ colistin/ TMP-SXT, sefaperazon-sulbaktam - amikasin, sulbaktam ampisilin - gentamisin ve sefepim – sulbaktam – gentamisin seçenekleri kullanıldı.

Literatürde kombine tedavi ve monoterapinin karşılaştırıldığı mortalite açısından %20.2 - %46.7 arasında değişen belirgin farklılıklar bildiren retrospektif çalışmalar vardır (92-95). Ancak diğer yandan KD gram negatif basillere karşı kullanılmakta olan colistin/karbapenem dahil bir çok kombinasyon tedavisi için kombinasyon tedavilerinin daha iyi olduğuna dair yeterli kanıta dayalı veri olmadığı vurgulanmaktadır (96). Lee ve Burgess tarafından yapılan kombinasyon tedavisi ve monoterapinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 49 (%47) hastaya monoterapi, 56 (%53)

hastaya kombinasyon tedavisi uygulandığında monoterapi alan hastalarda tedavi başarısızlığının anlamlı Şekilde daha fazla olduğu rapor edilmiştir (sırası ile %49 - %5; $p=0.01$). Kombinasyon tedavileri kendi aralarında karşılaştırılmış, tedavi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir. Polimiksin-karbapenem, polimiksin- tigesiklin, polimiksin- aminoglikozid kombinasyonlarının tedavi başarısızlıkları sırası ile %30, %29, %25 olarak rapor edilmiştir ($p=0.6$) (74). Falagas ve arkadaşları tarafından KDE'nin neden olduğu enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisi için ile yapılan bir analizde toplam 692 hastayı iÇeren 20 non-randomize ŐalıŐma değerlendirmeye alınmıŐ; hastaların ve ŐalıŐmaların heterojen olması nedeni ile net bir öneriye ulaŐılamayacađı sonucuna varılmıŐtir (75). ŐalıŐmamızda kombinasyon tedavisi alan 10 hastanın 6'sında klinik yanıt alınmıŐ ancak 4'ünde klinik yanıt sađlanamamıŐtir. Monoterapi alan 13 hastada ise 10 hasta için klinik yanıt sağlanırken, 3'ünde klinik yanıt alınamamıŐtir ($p=0.10$).

6. SONUÇLAR

Hastane enfeksiyonları açısından önemli sorun oluşturan karbapenem direnci tüm dünyada rapor edilmesinin ardından ülkemizde de bildirilmektedir. Çalışmamızda KDE ile enfekte olan hastaların demografik özellikleri ve enfeksiyon gelişimine neden olabilecek risk faktörleri irdelenmiş ve şu sonuçlara varılmıştır.

- Vaka grubu ile kontrol grubu hastalar arasında tek değişkenli analizde DM, KVS hastalığı, KBY, malignite, immunsupresyon, dekübit varlığı, pulmoner hastalık varlığı, YBÜ yatışı, SVK, üriner kateter kullanımı, mekanik ventilatör desteği, invaziv girişim, cerrahi uygulanmış olması, son 6 ayda hospitalizasyon öyküsü, son 1 yılda antibiyotik kullanım öyküsü, toplam yatış süresi ve enfeksiyon tanısı öncesinde kullanılan antibiyotik grubu açısından farklılık saptanmadı.
- Tek değişkenli analizde son 3 ayda antibiyotik kullanımı öyküsü ve başvurudaki SAPS II skorunun yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.03$, $p=0.04$)
- Çok değişkenli analizde SAPS II skoru, YBÜ'de yatış ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı anlamlı risk faktörleri olarak bulundu (sırası ile $p=0.37$, $p=0.001$, $p=0.03$).
- KDE'nin en sık kan dolaşım enfeksiyonu ve ventilatör ilişkili pnömoniye neden olduğu (sırası ile %28, %32) ve enfeksiyonların %80'inden *K. pneumoniae*'nin sorumlu olduğu tespit edildi.
- Hastanemizde izole edilen KDE suşları için en etkili antibiyotik grubunun aminoglikozidler olduğu tespit edildi. Duyarlılık oranları amikasin için %76, gentamisin için %60, tobramisin için %48 olarak bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Yalçın, A., *İnfeksiyon Kontrolünde Maliyet Analizi*. Hastane İnfeksiyonları, ed. M.Ü. Doğanay, S. 2003, Ankara. 125-34
2. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Surveyans Ağı, HESA <http://uhes.saglik.gov.tr/>
3. Aktaş F., Gram Negatif Bakterilerin Hastane İnfeksiyonlarındaki Rolü ve Epidemiyolojisi. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları, ed. S. Ulusoy, H. Leblebicioğlu, and D. Arman. 2012, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
4. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med*. 1991;115:585-590
5. Bratu S, Landman D, Haag R et al. Rapid spread of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: A new treat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. 2005;165:1430
6. Gür D., Gram-Negatif Bakterilerde Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları, ed. S. Ulusoy, H. Leblebicioğlu, and D. Arman. 2012, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 69-78
7. Akova, M., *Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar ve Klinik Önemi*. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları, ed. S. Ulusoy, H. Leblebicioğlu, and D. Arman. 2012, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 79-90.
8. Kohler, T., et al., *Carbapenem activities against Pseudomonas aeruginosa: respective contributions of OprD and efflux systems*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999. **43** (2): p. 424-7.
9. Opal SM, Pop-Vicas A. Chapter 19: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7. edition

10. Dizbay, M., *Karbapenemazlar*. Önemli ve Sorunlu Gram-Negatif Bakteri İnfeksiyonları, ed. S. Ulusoy, H. Leblebicioğlu, and D. Arman. 2012, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 111-26.
11. Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL, et al. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing beta-lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. J Antimicrob Chemoter. 2003;51:711
12. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005;18:305-325
13. Segreti J, Kapell KS, Trenholme GM. In vitro activity of beta lactam drugs and sulbactam against *Chlamydia trochomatis*. Diagn Microbiol Infect Dis. 1992;15:371-373
14. Cormican MG, Jones RN. Antimicrobial activity of sefotaxim tested against infrequently isolated pathogenic species (unusual pathogens). Diagn Microbiol Infect Dis. 1995;22:43-48
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement document M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI, Wayne, PA (2010)
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 22th informational supplement document M100-S22. Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI, Wayne, PA (2012)
17. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Komitesi. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>EUCAST

18. Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), CRE tollkit. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/>
19. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: Annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:996–1011.
20. Kaiser RM1, Castanheira M, Jones RN, Tenover F, Lynfield R Trends in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-positive *K. pneumoniae* in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul;76 (3):356-60. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.03.032. Epub 2013 May 6.
21. Gaynes RP, Culver DH. Resistance to imipenem among selected gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:10–4.
22. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection program: A 10-year experience in the United States (1999–2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65:414–26.
23. Sanchez GV, Master RN, Clark RB, et al. *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial drug resistance, United States, 1998-2013. *Emerg Infect Dis* 2013;19 (1):133-6
24. Zilberberg MD, Shorr AF. Secular trends in gram-negative resistance among urinary tract infection hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34 (9):940-6
25. Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J*

Antimicrob Chemother. 2010 Aug;65 (8):1608-14. doi: 10.1093/jac/dkq174.
Epub 2010 May 30

26. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 228–36.
27. Naas T, Nordmann P, Vedel G et al. Plasmid-mediated carbapenemhydrolyzing β -lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4423–4.
28. Woodford N, Zhang J, Warner M et al. Arrival of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1261–4.
29. Tsakris A, Kristo I, Poulou A et al. First occurrence of KPC-2-possessing *Klebsiella pneumoniae* in a Greek hospital and recommendation for detection with boronic acid disc tests. *J Antimicrob Chemother* 2008;62: 1257–60.
30. Samuelsen Ø, Naseer U, Tofteland S et al. Emergence of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates of sequence type 258 producing plasmid-mediated KPC carbapenemase in Norway and Sweden. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 654–8.
31. Baraniak A, Izdebski R, Herda M et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 with KPC-2 in Poland. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4565–7.
32. Giani T, D'Andrea MM, Pecile P et al. Emergence in Italy of *Klebsiella pneumoniae* sequence type 258 producing KPC-3 carbapenemase. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3793–4.
33. Osterblad M, Kirveskari J, Koskela S et al. First isolations of KPC-2-carrying ST258 *Klebsiella pneumoniae* strains in Finland, June and August 2009. *Euro Surveill* 2009; 8: pii=19349.

34. Wendt C, Schuett S, Dalpke AH et al. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 563–70.
35. Mendes RE1, Mendoza M, Banga Singh KK, Castanheira M, Bell JM, Turnidge JD, Lin SS, Jones RN. Regional resistance surveillance program results for 12 Asia-Pacific nations (2011). *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Nov;57(11):5721-6. doi: 10.1128/AAC.01121-13. Epub 2013 Aug 19.
36. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48 (1):15-22. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004> PMID:14693513 PMCID:310167
37. Gülmez D, Woodford N, Palepou MF et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48 like carbapenemases and outer membrane protein loss, *Int J Antimicrob Agents* 2008;31 (6): 523-6.
38. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antimicrobial resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59 (4):453-7.
39. Gur D, Hascelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in Gram negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007, *J Chemother* 2009;21 (4):383-9. PMID:19622455
40. Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay A, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48 positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in İstanbul, Turkey, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52 (8):2950-4.
41. Senbayrak Akcay S, Inan A, Cevan S, Ozaydin AN, Cobanoglu N, Ozyurek SC, Aksaray S. Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a

tertiary care hospital in Istanbul, Turkey.. J Infect Dev Ctries. 2014 May 14;8 (5):597-604. doi: 10.3855/jidc.4277.

42. Leblebicioglu H, Cakir N, Celen M, Kurt H, Baris H, Laeuffer J (2012) Comparative activity of carbapenem testing (the COMPACT study) in Turkey. BMC Infect Dis 12:42.
43. Suzan SAÇAR, Semra TOPRAK KAVAS, Ali ASAN, Nural CEVAHİR, Simay SERİN, Hüseyin TURGUT. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde Hastane İnfeksiyonları Sürveyansı: Üç Yıllık Analiz İnfeksiyon Dergisi (*Turkish Journal of Infection*) 2008; 22 (1): 15-21
44. Büke Ç. Sürveyansın önemi. *KLİMİK Derg* 2007; 20: 139-41.
45. ("Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006" (http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_toc.html)).
46. Correa L, Martino MD, Siqueira I et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. BMC Infect Dis. 2013 Feb 11;13:80. doi: 10.1186/1471-2334-13-80.
47. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009 Jul;30 (7):666-71. doi: 10.1086/59824
48. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29:1099–106.

49. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1028–33.
50. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: Risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:666–71.
51. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect* 2010; 74:344–9.
52. Orsi GB, Garcí'a-Ferna'ndez A, Giordano A, et al. Risk factors and clinical significance of ertapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients. *J Hosp Infect* 2011;78 (1):54-8
53. Orsi GB, Bencardino A, Vena A, et al. Patient risk factors for outer membrane permeability and KPC-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolation: results of a double case-control study. *Infection* 2013;41 (1):61-7
54. Orsi GB, Venditti M. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* transmission associated to endoscopy. *Am J Infect Control* 2013;41 (9):849-50

55. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Am J Infect Control* 2012;40 (5):421-5
56. Schechner V, Kotlovsky T, Kazma M, et al. Asymptomatic rectal carriage of bla (KPC) producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? *Clin Microbiol Infect* 2013;19 (5):451-6
57. Debby BD, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31 (8):1811-17
58. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect* 2013;83 (4):307-13
59. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 (1):54-60
60. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1868–73
61. Dizbay M, Tunccan OG, Karasahin O, Aktas F. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. infections in a Turkish university hospital: epidemiology and risk factors *J Infect Dev Ctries* 2014; 8 (1):044-049. doi:10.3855/jidc.3091

62. Jiao Y, Qin Y, Liu J, Li Q et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. *Pathog Glob Health*. 2015 Mar;109 (2):68-74. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000004. Epub 2015 Feb 24.
63. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critical ill. *Continuing Education in Anesthesia and Critical Care* 2008;8:181-5
64. Ridley s. Uncertainty and scoring systems. *Anaesthesia* 2002;57:761-7.
65. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84
66. Martínez-Velilla N, Cambra-Contin K, Ibáñez-Beroiz B. Comorbidity and prognostic indices do not improve the 5-year mortality prediction of components of comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *BMC Geriatr*. 2014 May 15;14:64. doi: 10.1186/1471-2318-14-64.
67. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987, 40:373–383.
68. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974;2:57-60.
69. Karabıyık L. Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri. yogunbakimdergisi.org
70. Kalaycıoğlu N, Kaplan ME, Ünsel M. Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skorum Sistemleri. yogunbakimdergisi.org

71. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957.
72. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1994;271:1321
73. Tzouveleki LS¹, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions *Clin Microbiol Rev.* 2012 Oct;25 (4):682-707. doi: 10.1128/CMR.05035-11.
74. GC Lee, DS Burgess. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2012 - biomedcentral.com
75. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Feb;58 (2):654-63. doi: 10.1128/AAC.01222-13. Epub 2013 Sep 30.
76. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013 Dec;11 (12):1333-53. doi: 10.1586/14787210.2013.845523. Epub 2013 Nov 6.
77. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:563–9.

78. Chow JW, Shlaes DM. Imipenem resistance associated with the loss of a 40 kDa outer membrane protein in *Enterobacter aerogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:499–504.
79. Eser OK, Altun Uludağ H, Ergin A, Boral B, Sener B, Hasçelik G. Carbapenem resistance in ESBL positive Enterobacteriaceae isolates causing invasive infections. *Mikrobiyol Bul.* 2014 Jan;48 (1):59-69
80. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62 (9):165-70
81. Swaminathan M¹, Sharma S, Poliansky Blash S et al. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Aug;34 (8):809-17. doi: 10.1086/671270. Epub 2013 Jun 11.
82. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Mar;52 (3):1028-33. Epub 2007 Dec 17.
83. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, et al. Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage. *Clin Microbiol Infect* 2013;19 (4):E190-6
84. McGregor JC, Kim PW, Perencevich EN et al. Utility of the Chronic Disease Score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol.* 2005 Mar 1;161 (5):483-93.

85. Cosgrove SE, Carmeli Y. Studies of bloodstream infection outcomes: reading between the lines. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Dec;24 (12):884-6.
86. Tabah A, Koulenti D, Laupland K et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012 Dec;38 (12):1930-45. doi: 10.1007/s00134-012-2695-9. Epub 2012 Sep 26
87. Chusri S, Silpapojakul K, McNeil E, Singkhamanan K, Chongsuvivatwong V. Impact of antibiotic exposure on occurrence of nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection: a case control study. *J Infect Chemother*. 2015 Feb;21 (2):90-5. doi: 10.1016/j.jiac.2014.10.002. Epub 2014 Nov 25.
88. DalBen MF, Basso M, Garcia CP et al. Colonization pressure as a risk factor for colonization by multiresistant *Acinetobacter* spp and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68 (8):1128-33. doi: 10.6061/clinics/2013 (08)11
89. Balkan II, Aygün G, Aydın S et al. Int J Infect Dis. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. 2014 Sep; 26:51-6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.05.012. Epub 2014 Jul 3.
90. Tijet N, Sheth PM, Lastovetska O et al. Molecular characterization of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae in Ontario, Canada, 2008-2011. *PloS One*. 2014 Dec 30; 9 (12): e116421. doi: 10.1371/journal.pone.0116421. eCollection 2014
91. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Feb;75 (2):115-20. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.009. Epub 2013 Jan 3.

92. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;12:12. [Epub April 8, 2010].
93. Qureshi ZA, Paterson DL, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2108–13
94. Tumbarello M, Viale P, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55 (7):943–50.
95. Zarkotou O, Pournaras S, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1798–803.
96. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Sep;69 (9):2305-9. doi: 10.1093/jac/dku168. Epub 2014 May 28.

8. ÖZGEÇMİŞ

Fatma Eser 1984 yılında Rize’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Rize’de, lise öğrenimini Trabzon’da tamamladı. 2002 yılında Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimine başladı, 2009 yılında mezun oldu. Eylül 2009’da Rize Pazar Devlet Hastanesi’nde mecburi hizmete başladı. Ocak 2010 itibari ile Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klüğinde asistan doktor olarak görev yapmaktadır. Evli ve 1 çocuk annesidir.





9. EKLER

EK 1. ENFEKSİYON HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ TAKİP FORMU

Hastanın Adı Soyadı:				Primer Hastalığı:			
Yaşı:							
Cinsiyeti:							
Dosya No:				APACHE Skoru:			
Yatış Tarihi:				Çıkış Tarihi ve Durumu			
RİSK FAKTÖRÜ							
Yakın Zamanda Hospitalizasyonu				Önceden Antibiyoterapi			
İmmünyüpresyon				H2 Blokör Kullanımı			
MV				Baktaremi			
İdrar Sondası				Organ Yetmezliği			
Arteriyel Kateter				DM			
Periferik Venöz Kateter				KOAH			
Santral Venöz Kateter				ARDS			
Nazogastrik Kateter				Sepsis			
Trakeotomi							
Operasyon							
Glaskow Koma Skoru							
Steroid							
CDC'YE GÖRE TEŞİS							
LCBI (Bakteremi)	1			UTİ (Üriner Sistem Enfeksiyonu)	4		
CSEP (Klinik Sepsis)	2			SSI (Cerrahi Yara Enfeksiyonu)	5		
PNEU (Pnömon)	3			CNI (Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu)	6		
CDC Teşhis				CDC Teşhis			
ETKEN				Sefap./Sulb			
Penisilin				Seftizoksim			
Amp/Sulb.				Seftazidim			
Amoksisilin				Sefipim			
Ampisilin				Tikarsilin			
Oxsasilin				Tic/Kla			
Teikoplanin				Piperasilin			
Vankomisin				Siprofloksasin			
Sefozalin				Siprofloksasin			
Sefalotin				Amikasin			
Sefoksitin				Gentamisin			
Sefotaksim				Tobramisin			
Seftriakson				İmipenem			

EK 2. YOĞUN BAKIM SURVEYANS FORMU

		T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Türkiye Kamu Hastaneler Kurumu Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2. Bölge Genel Sekreterliği Eğitim ve Araştırma Hastanesi YOĞUN BAKIM SÜRVEYANS FORMU					
Doküman No	ENF-JR.001	Yayın Tarihi	01.10.2010	Rev. Tarihi		Rev. No	00
Erişkin Hasta İnfeksiyon Kontrol Komitesi							
Hastanın				Tanı:			
Adı Soyadı :							
Doğum Tarihi :		Cinsiyeti : K () E ()		Altta Yatan Hastalıklar :			
İlgili Yoğun Bakım Ünitesi:				1.			
Dosya No/T.C. Kimlik No:				2.			
Hastaneye Yatış Tarihi				3.			
Servise Kabul Tarihi :				İzolasyon:			
Hastaneden Çıkış Tarihi :							
Risk Faktörleri							
Bünye Kapalılığı	<input type="checkbox"/>	İmmünyosupresyon	<input type="checkbox"/>	Transfüzyon	<input type="checkbox"/>		
Böbrek Yetmezliği	<input type="checkbox"/>	Karaciğer Yetmezliği	<input type="checkbox"/>	Transplantasyon	<input type="checkbox"/>		
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	Malignansi	<input type="checkbox"/>	Trauma	<input type="checkbox"/>		
Ekstreml Nütrisyon	<input type="checkbox"/>	Nütrisyon	<input type="checkbox"/>	Yabancı Cisim / Pnöze	<input type="checkbox"/>		
H2 Receptor Blokeri / Antiasid / PPI	<input type="checkbox"/>	Solunum Yetmezliği	<input type="checkbox"/>	Yarık	<input type="checkbox"/>		
HIV / AIDS	<input type="checkbox"/>	Total Parenteral Nütrisyon (Sentral venöz kateter yolu ile)	<input type="checkbox"/>	Dekübitü	<input type="checkbox"/>		
Kullanılan Antibiyotik							
Tanı Öncesi Profilaksi		Empirik Tedavi		Kültür Sonucuna Göre Tedavi			
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
Hastane İnfeksiyonları							
Tanı		Tanı Tarihi		Etken			
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							

ASA Skoru (Physical Status Classification, American Society of Anesthesiologists)

1. Normal sağlıklı hasta
2. Hafif sistemik hastalık
3. Ağır sistemik hastalık, hasta günlük aktivitelerine devam edebilir
4. Ağır, günlük aktiviteleri etkileyen ve hayati tehlike yaratan sistemik hastalık
5. Cerrahi girişim yapılmış olsun ya da olmasın 24 saatten uzun süre hayatta kalması beklenmeyen hasta

GİRİŞİMLER

Ameliyat Direni	<input type="checkbox"/> Hemodiyaliz	<input type="checkbox"/> Parasetez	<input type="checkbox"/>
Biyopsi	<input type="checkbox"/> İdrar Sondası	<input type="checkbox"/> Periferik Arteriyel Kateter	<input type="checkbox"/>
Bronkioskopi	<input type="checkbox"/> Internal Juguler Kateter	<input type="checkbox"/> Periferik Venöz Kateter	<input type="checkbox"/>
Cutdown	<input type="checkbox"/> İntraaortik Balon Pompası	<input type="checkbox"/> Perikard Tüpü	<input type="checkbox"/>
Diğer	<input type="checkbox"/> Kalıcı Santral Kateter	<input type="checkbox"/> Periton Diyalizi	<input type="checkbox"/>
Diğer Anjiyografi	<input type="checkbox"/> Kolostomi	<input type="checkbox"/> Pulmoner Arter Kateteri	<input type="checkbox"/>
Diğer Drenaj Kateteri	<input type="checkbox"/> Koroner Anjiyografi	<input type="checkbox"/> Rektoskopi/Rektosigmoidoskopi	<input type="checkbox"/>
Diğer Santral Venöz Kateter	<input type="checkbox"/> Lomber Ponksiyon	<input type="checkbox"/> Subklavian Kateter	<input type="checkbox"/>
Eksternal/İnternal Safra Drenajı	<input type="checkbox"/> Lomber/Ventrikuler Drenaj Kateteri	<input type="checkbox"/> Torasentez	<input type="checkbox"/>
Entubasyon	<input type="checkbox"/> Mekanik Ventilasyon	<input type="checkbox"/> Trakeotomi	<input type="checkbox"/>
Femoral Kateter	<input type="checkbox"/> Nazogastrik Tüp	<input type="checkbox"/> Üst/Alt Endoskopi	<input type="checkbox"/>
Gastrotomi	<input type="checkbox"/> Nazointestinal Tüp	<input type="checkbox"/> ERCP	<input type="checkbox"/>
Göğüs Tüpü	<input type="checkbox"/> Nefrostomi	<input type="checkbox"/> ECHMO	<input type="checkbox"/>

OPERASYONLAR

OPERASYONLAR	Tarih	Genel Anestezi		Acil / Elektif		Cerrah
		Evet	Hayır	A	E	
1.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Kontaminasyon Derecesi (NRC Klasifikasyonu)

Temiz	Temiz-Kontamine	Kontamine	Kirli	Ameliyat Süresi	Endoskopik Cerrahi	
					Evet	Hayır
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						

Notlar :