

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERLE HASTANE
KÖKENLİ KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU GELİŞMESİNİ
BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Özgür ÜNAL

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alpay AZAP

ANKARA 2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERLE HASTANE
KÖKENLİ KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU GELİŞMESİNİ
BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Özgür ÜNAL

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Alpay AZAP

ANKARA 2015

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Özgür ÜNAL	Tarih: 30 / 04 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Alpay AZAP	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Dirençli gram negatif bakterilerle hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonu gelişmesini belirleyen faktörler			
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1	<input checked="" type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR

<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>
--

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Alpay AZAP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Fügen YÖRÜK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Hande ARSLAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Öncelikle, yaşamım boyunca her alanda ve eğitim sürecimde bana destek olan, annem, babam ve tüm aileme, oğlum Doğa'ya, can arkadaşım Ayla Arslan Şanlı'ya,

Hayatımın önemli bir döneminde, sağlık ve diğer her alanda beni destekleyen, yaşam gücümü artıran, mesleğine tutkusunu, yaşama sevincini örnek aldığım çok sevgili ve güzel hocam Prof. Dr. Handan Onur'a,

Son rotasyon yerim İmmunoloji'de, tez ve bitirme dönemimde bana gösterdiği destek için sayın hocam Prof. Dr. Ümit Ölmez'e,

Tezimi hazırlama sürecinde benden desteğini ve bilgisini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Alpay Azap'a,

Bölümümüzün en güzel, en genç hocası, idolüm, esin kaynağım, zor dönemlerimde her türlü desteğini gördüğüm çok sevgili hocam Prof. Dr. Fügen Yörük'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Halil Kurt, Prof. Dr. İsmail Balık, Doç. Dr. M. Serhat Birengel, Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu'na, sevgili uzmanlarım Dr. Gülden Yılmaz ve Dr. Aysun Karasu Yalçı'ya,

Sevinç ve üzüntüsüyle bölümümüzün her anını birlikte yaşadığımız asistan arkadaşlarıma,

Klinikte iş ve sosyal ortamın düzen ve işleyişindeki katkılarından dolayı çok sevgili dostlar; başhemşiremiz, hemşire ve sağlık memurlarımız, klinik laborantımız, tıbbi sekreterlerimiz, hasta bakıcılarımız, temizlik ve diğer personellerimize,

Çok teşekkür ediyorum...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyon (SBİE) nedir?	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.1. Uluslararası Veriler	4
2.2.2. Ulusal Veriler.....	5
2.3. SBİE Çeşitleri.....	5
2.3.1. Sağlık Bakımı ile ilişkili Enfeksiyon Olarak Bakteremiler	5
2.4. SBİE Etkenleri.....	6
2.4.1. HKKDE Etkenleri İçinde Gram Negatif Bakteriler.....	6
2.4.2. HKKDE’de Direnç Durumu	7
2.5. Risk Faktörleri	11
2.6. Korunma İlkeleri	14
2.7. Tedavi protokolü	16
III.GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1 İstatistiksel Analiz	19
IV. BULGULAR	20
V.TARTIŞMA	355
VI. SONUÇLAR	42
ÖZET	433
SUMMARY	455
KAYNAKLAR	466

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ab	: Antibiyotik
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
amok/klav	: Amoksisilin/Klavulonik Asit
amp/sulb	: Ampisilin/Sulbaktam
APACHE II	: <i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i>
ASF	: Aktif Sürveyans Formu
AÜTF	: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
BC	: Beyin Cerrahisi
CDC	: <i>The Centers for Disease Control and Prevention</i>
ÇİD	: Çoklu ilaç direnci
DM	: Diabetes Mellitus
EKK	: Enfeksiyon Kontrol Komitesi
EPIC	: <i>European prevalence of Infection in Intensive Care</i>
FTR	: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
GC	: Genel Cerrahi
GİS	: Gastro İntestinal Sistem
GN	: Gram Negatif
GNB	: Gram Negatif Bakteremi
GP	: Gram Pozitif

GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
HKKDE	: Hastane Kökenli Kan Dolaşım Enfeksiyonu
HT	: Hipertansiyon
KDE	: Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KDH	: Kadın Hastalıkları ve Doğum
KNS	: Koagülaz Negatif Stafilokok
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KONSID	: <i>Korean Network for Study of Infectious Diseases</i>
KRY	: Kronik Renal Yetmezlik
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
Mak	: Maksimum
Mİ	: Myokard İnfarktüsü
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
Min	: Minimum
MRSA	: <i>Metisilin Dirençli S. aureus</i>
MSSA	: <i>Metisilin Duyarlı S. aureus</i>
MV	: Mekanik Ventilasyon
NNIS	: <i>National Nosocomial Infections Surveillance</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
pip/taz	: Piperasilin/Tazobaktam
PDR	: <i>Pan drug resistant</i>
RSHM	: Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi

SB	: Sağlık Bakanlığı
SBİE	: Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar
SCOPE	: <i>Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance</i>
Sd	: Standart Sapma
sef/aks	: Sefuroksim/Aksetil
sef/sulb	: Sefaperazon/Sulbaktam
sh	: Standart Hata
SOT	: Solid Organ Transplantasyonu
Spp	: subtipler
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVK	: Santral Venöz Kateter
vd	: ve diğer
tmp/smx	: Trimetoprim/Sulfametoksazol
TPN	: Total Parenteral Nutrüsyon
USBİESKB	: Ulusal Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans ve Kontrol Birimi
USBİESA	: Ulusal Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı
WHO	: <i>World Health Organisation</i>
XDR	: <i>Extensively “drug” rezistant</i>
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.4.1. Dirençli Bakteri Gruplarının Direnç Oranlarının Zaman İçinde Dağılımı (CDC, 2006'dan).....	8
Şekil 2.4.6. Enterobacteriaceae'larda Kümülatif Yüzde MİK değişimleri (Valenza ve ark., 2012'den)	11
Şekil 2.6.1. Türkiye Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi İşleyiş Şeması (USBİESA Raporu, 2010'dan).....	15
Şekil 2.7.1. Dünya Geneline Antibakteriyel Direnç Kombinasyonlarının Dağılımı (WHO, 2014'ten)	17
Şekil 4.1. Yatış Tanılarına Göre Vakaların Dağılımı	23
Şekil 4.2. VIP 'de etken mikroorganizmalar	30

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.4.1. Nozokomiyal Bakterilerdeki Antibiyotik Direncinin Dünü, Bugünü, Yarını (Tekeli, 2002'den).....	7
Tablo 2.4.2. Antimikrobiyal Direnç Hızlarının Persentil Dağılımları (RSHM-USBİESA, 2010'dan).....	9
Tablo 2.4.2. GSBL Üreten <i>E. coli</i> İzolatlarının Bölgelere göre Dağılımı (Collin ve ark. 2001'den)	10
Tablo 2.4.3. GSBL Üreten <i>K. pneumoniae</i> İzolatlarının Bölgelere Göre Dağılımı (Collin ve ark. 2001'den)	10
Tablo 2.5.1. YBÜ Enfeksiyonları Gelişiminde -Dün- Risk Oluşturduğu Bildirilen Başlıca Faktörler (Tekeli, 2002'den)	12
Tablo 2.5.2. GN Bakterilerle Oluşan Hastalık Risk Faktörleri (CDC, 2006'dan)	13
Tablo 4.1. Vakaların Demografik ve Komorbid Özellikleri	21
Tablo 4.3. Sekonder Bakteremilerin Kaynaklara Göre Dağılımı ve Enfeksiyon Nedenli Mortalite Durumları.....	24
Tablo 4.4. Kan Kültürlerinde Üreyen Gram Negatif Bakterilerin, Mortalite Oranlarının ve Polimikrobiyal Üremelerdeki Bakterilerin Dağılımı	25
Tablo 4.5. Ampirik Başlanan Antibiyotiklerin Dağılımı ve Mortalite Oranları.....	26
Tablo 4.6. Etken Antibiyotik Başlanma Günleri Kümülatif Dağılımı	27
Tablo 4.7. Klinik Yanıt Günleri Kümülatif Dağılımı.....	28
Tablo 4.8. Karbapenem, Kolistin ve Aminoglikozid Dirençlerinin Bakterilere Göre Dağılımı	29
Tablo 4.9. Bakteremi Özelliklerinin APACHE II Skoruyla İlişkisi.....	31
Tablo 4.10. Bakteremi Özelliklerinin Enfeksiyon Kaynaklı Mortaliteye Etkileri	34
Tablo 4.11. Bakteremi Özelliklerinin Klinik Yanıt Süresine Etkileri.....	34

I.GİRİŞ

Amaç, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve servis hastalarında, gram negatif bakterilerden kaynaklanan hastane kökenli bakteremilerin etkenlerinin ortaya konması ve dirençli bakterilerle bakteremi gelişmesine neden olan faktörlerin araştırılmasıdır. Sonuçların, dirençli bakterilerin giderek yaygınlık kazandığı ve tedavisinde ciddi zorluklar yaşanan bir dönemde, hem çalışma yapılan hastanede hem de diğer üçüncü basamak hastanelerde çalışan hekimler ve diğer sağlık personeli için, klinik uygulamada, yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Günümüzde hastane epidemiyologları ve enfeksiyon kontrol komitesi (EKK) üyelerine çok iş düşmektedir; çünkü “hastane kaynaklı enfeksiyonlar” veya yeni adlandırmayla “sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar”, sağlıkçıların uğraşlarında ilk sırayı almıştır (Shojania ve ark. 2001).

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar (SBİE) hastanede kalış süresini uzatmakta, sağlık harcamalarını, morbidite ve mortaliteyi artırmakta, yaşam kalitesini bozarak, iş gücü ve üretkenlik kaybına, bazen de hukuki sorunlara neden olmaktadır (Öztürk, 2006; Perencevich ve ark., 2007).

SBİE arasında kan dolaşım enfeksiyonları (KDE) gittikçe artış göstermiş ve bazı araştırmalarda birinci sırada yer almaya başlamıştır (%43) (Stone ve ark. 2008).

Gram negatif (GN) bakteriler, SBİE’ye neden olan etkenlerin başında gelmekte ve bu grupta çoklu ilaç direnci (ÇİD) gittikçe artmaktadır. ÇİD bakteri tedavisi için kısıtlı sayıda antibiyotik bulunmaktadır.

II. GENEL BİLGİLER

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlara dair ilk çalışmalardan biri Wincent (1995)'in EPIC (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*) çalışmasıdır ve önemlidir. Bulguları, SBİE ve özellikle YBÜ'nde oluşanlarla ilgili olmak üzere o döneme ışık tutmuştur; çalışmaya 17 ülkeden farklı merkezler dahil edilmiş, 4501 hastadan %44.8'i SBİE tanısı almış, bunların da %20.6'sının YBÜ'de kalan hastalar olduğu belirlenmiştir. Hastane kökenli kan dolaşım enfeksiyonu (HKKDE) sıklığının %12 oranında olduğu, en sık bakterilerin *Enterobacteriaceae* (%34.4), stafilokoklar ve *Pseudomonas aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada SBİE için yedi risk faktörü belirlenmiştir: YBÜ'de 48 saatten uzun kalış, ventilatörle solunum desteği, travma tanısı, santral venöz kateter (SVK), pulmoner arter kateteri, üriner kateter olması ve stress ülseri profilaksisi. Ölüm nedenleri ise klinik sepsis (OR:3.50), pnömoni (OR:1.73) ve HKKDE (OR:1.73) olarak saptanmıştır.

Wisplinghoff ve ark.'nın 2000 yılında yaptıkları çalışmada, 1995-98 arası 3 yıl boyunca HKKDE gelişen ve kan kültürlerinde *Acinetobacter spp.* üreyen hastalar ele alınmış; travma hastalarında, üriner kateteri, arter yolu olanlar, ventilatör desteği alanlar ve YBÜ'ye girmeden önce KDE geçirenlerde HKKDE'nin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Prabhash ve ark. (2010) üçüncü basamak bir hastanedeki kanser hastalarının, HKKDE kabul edilmiş 484 adet kan kültür izolatını incelemişler ve ilk sıradaki etkenin %30.3 ile *Pseudomonas spp.* olduğunu, bunu stafilokokların ve *Acinetobacter spp.*'nin takip ettiğini göstermişlerdir. Üreyen mikroorganizmalara karşı meropenem (Duyarlılık: %71.2) en etkili antibiyotik olarak bulunmuş, en fazla direnç sefalosporin grubu antibiyotiklerde görülmüştür (Direnç: %73).

Alexandre ve ark. ile Brezilya SCOPE (*Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiological Importance*) çalışma grubu (2011) tarafından yapılan 2563 HKKDE'nu içeren prospektif çalışmada, altta yatan hastalıklara bakıldığında en fazla nörolojik hastalıklar (%12.1) ve kardiyovasküler hastalıklar (%11.4) tespit edilmiş;

HKKDE için en önemli risk faktörünün (%70.3) SVK bulunması olduğu gösterilmiştir. Mortalite oranının %40 ve en fazla YBÜ’de yatan hastalarda olduğu; YBÜ’de izole edilen GN bakteriler arasında sırasıyla *Acinetobacter spp.* (%15.2), *Klebsiella spp.* (%11.8) ve *P. aeruginosa* (%10), servis hastalarında ise *Klebsiella spp.* (%14.5), *Acinetobacter spp.* (%10) ve *P. aeruginosa* (%7.9)’nın sık görüldüğü belirtilmiştir.

Chuang ve ark. (2011) Çin’de yaptıkları bir araştırmada HKKDE’nin %30’unun aslında *A. baumannii*’ye değil, iyi tiplendirme yapıldığında *A. pittii* ve *A. nosocomialis*’e bağlı geliştiğini, *A. baumannii*’nin önemli morbidite ve yüksek mortalite (% 58) nedeni olduğunu, en önemli risk faktörünün *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) skorunun yüksekliği olduğunu göstermişlerdir.

2.1. Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyon (SBİE) nedir?

Ülkemizde 11.08.2005 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe giren Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği’nde eski ifadesiyle ‘Hastane Enfeksiyonu’ olan SBİE, ‘‘yataklı tedavi kurumlarında, sağlık hizmetleri ile ilişkili olarak gelişen tüm enfeksiyonlar’’ olarak tanımlanmıştır. SBİE, Latince *nosos* (hastalık), *komeion* (tedavi), *nosocomeion* (hastane) sözcüklerinden türetilen ‘‘Nozokomiyal Enfeksiyon’’ terimi ile de aynı anlamdadır (Sayıştay, 2007).

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC)’nin tanımına göre SBİE, sağlıkla ilişkili birimlerde ortaya çıkan, buna gününbirlik cerrahi yatışlar, hemodiyaliz üniteleri, hasta olmadan hastanede bulunma dahil olmak üzere, öncesinde hastalığa dair kanıt görülmemiş ya da yatışta inkübasyon dönemi belirtisi göstermeyen kişilerde ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Modern sağlık bakımı, daha invaziv uygulamalarla yürütülmekte ve bu da enfeksiyon komplikasyonunu artırmaktadır. Yaşlı popülasyon, *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS) epidemisi, kanserde kullanılan kemoterapotiklerin gelişimi ve doku-organ nakli yapılan kişi

sayısının artması, beraberinde hastane ile ilişkili enfeksiyonların da artışına neden olmuştur (Sydnor ve Perl, 2011).

Öztürk (2006) de SBİE'yi tanımlarken, hastanede bulunmayla sebep-sonuç ilişkisi gösteren, yatan hastalar, sağlık personeli, ziyarete gelenler ve diğerlerinde meydana gelen enfeksiyonlar olarak belirtmiştir. Pekçok yerde de güncel ve yeni terim olarak 'sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar' olarak kullanılır. Genellikle hastaneye yatış sonrası ilk 48-72 saatte, dahili hastalarda taburculuk sonrası 10 gün içinde, ameliyat geçirenlerde bir ayda, protez uygulanan hastalarda bir yıl içinde ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Ekzojen (çapraz geçiş); yani çalışanlar, ziyaretçiler ve diğer hastalar aracılığıyla geçiş ve endojen olarak ikiye ayrılır; hastanın kendi florasından kaynaklanan endojen enfeksiyon %30-50 gibi bir orana sahiptir (Öztürk, 2006).

Ülkemizde yapılmış diğer bir araştırmada Öncül ve ark. (2012) SBİE için YBÜ'leri incelemişler, beş YBÜ'de 1632 hastayı 13116 hasta günü takip ederek, 148 SBİE tespit etmişlerdir; ortalama yaş 73.5 ± 13.8 , SBİE hızı % 9.1, HKKDE için % 28.4, % 44 ile en fazla cerrahi YBÜ'de, etken olarak da en fazla *Acinetobacter spp.* saptamışlardır. HKKDE'nin en fazla entübe, SVK'sı olan ve total parenteral nutrusyon (TPN) ile beslenen hastalarda ortaya çıktığı gösterilmiştir.

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. Uluslararası Veriler

Dünya verileri SBİE sıklığının %3-17 olduğunu göstermekte ve bu sıklık YBÜ, yanık ünitesi gibi birimlerde %20-40'a ulaşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde SBİE ile ilişkili ölümler, tüm nedenler arasında ilk on içinde yer almakta ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 88.000'den fazla ölüme neden olmaktadır (ölüm/6 dakika) (Öztürk, 2006).

SBİE'nin ve bunlar içinde HKKDE'nin gelişmekte olan ülkelerde giderek arttığı ve gelişmiş ülkelerle karşılaştırılınca 2-20 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu

soruna global yanıt olarak da *World Health Organisation* (WHO) bünyesinde 2005 yılında “*First Global Patient Safety Challenge*” başlıklı program başlatılarak, ‘*Clean Care is Safer Care*’ alt başlığında gelişmiş ülkeler dışındaki ülkelerde SBİE’nin artışı konusunda farkındalık yaratılması ve temel enfeksiyon kontrol yöntemlerinin iyileştirilmesi için çalışmalar başlatılmıştır (Şardan, 2009).

2.2.2. Ulusal Veriler

Türkiye’de yeterli veriye ulaşmada bazı sıkıntılar olsa da, SBİE oranının % 5-15 arasında olduğu kabul edilmektedir (Sayıştay, 2007).

Sağlık Bakanlığı 2004’de ayrıntılı mevzuat çalışmalarına başlamış, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi (RSHM) bünyesinde Ulusal Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans ve Kontrolü Birimi (USBİESKB) oluşturularak çalışmalara hız kazandırılmıştır (Şardan, 2009).

2.3. SBİE Çeşitleri

2.3.1. Sağlık Bakımı ile ilişkili Enfeksiyon Olarak Bakteremiler

HKKDE yüksek morbidite ve mortaliteye yol açması bakımından önemlidir (Wisplinghoff ve ark., 2004). HKKDE insidansı değişik çalışmalarda farklı olmakla birlikte, tüm SBİE içinde % 1-36 arasındadır (Warren ve ark., 2001- Collin ve ark., 2001). HKKDE’na bağlı kaba ölüm hızı yüksektir, özellikle de YBÜ hastalarında (Pittet ve ark., 1994).

2.4. SBİE Etkenleri

Safdar (2001) ve Burke (2003)'ye göre SBİE'nin %70'i dirençli mikroorganizmalara bağlı gelişmekte ve ortaya çıkmasında invaziv girişimler, altta yatan hastalıklardan daha fazla önem taşımaktadır.

2.4.1. HKKDE Etkenleri İçinde Gram Negatif Bakteriler

Asinetobakter ailesi, gram negatif (GN) kokobasildir ve SBİE için önemli bir patojendir. Aralıklı salgınlara neden olur. Heryerdedirler, serbest yaşayabilir ve dış ortama oldukça dayanıklıdırlar (Lahiri ve ark., 2004).

Stenotrophomonas maltophilia SBİE'de karşımıza çıkan, çok sık olmayan; fakat gittikçe de artış gösteren ve mortalite oranı yüksek, diğer bir nonfermentatif GN basildir. Friedman ve ark. (2002) üçüncü basamak sağlık hizmeti veren hastanelerinde, retrospektif olarak, HKKDE tanısı konmuş ve kan kültürlerinde *S. maltophilia* izole edilmiş hastaları incelemişler, SVK'sı (%84) ve öncesinde antibiyotik kullanımı (%73) olan hastalarda daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır. Aynı hasta grubunda ölümle sonlanım, SVK'nın zamanında çıkarılmaması ve uygunsuz antibiyotik kullanımı ile yüksek korelasyon göstermiştir.

HKKDE etkenlerinden biri de, oldukça fazla karşımıza çıkan ve karbapenem dirençli suşları giderek artan *P. aeruginosa*'dır. Tuon ve ark. (2012) karbapenem dirençli *P. aeruginosa* bakteremisi için risk faktörü olarak YBÜ'de tedavi görme, lökositöz ve tedavi öncesinde karbapenem tedavisi almış olmayı göstermişlerdir. *P. aeruginosa* bakteremi mortalitesinde ise YBÜ'de kalış, mekanik ventilatör desteği alma, altta yatan hastalık olarak kronik renal yetmezlik (KRY) oluşu ve önceden karbapenem tedavisi alınmasını anlamlı risk faktörü olarak belirlemişlerdir.

2.4.2. HKKDE’de Direnç Durumu

Tekeli (2002)’nin geçmişten günümüze antibiyotik direnç durumunu özetlediği Tablo 2.4.1’de ‘Gelecekte’ sütunu bugün ‘Bugün’ olmuştur:

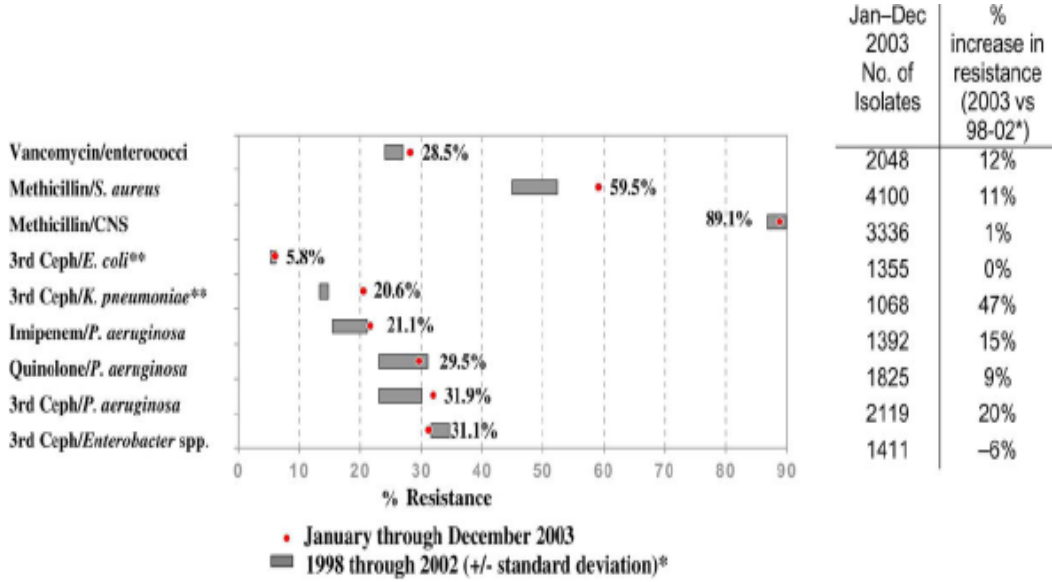
Tablo 2.4.1. Nozokomiyal Bakterilerdeki Antibiyotik Direncinin Dünü, Bugünü, Yarını (Tekeli, 2002’den).

1950’lerden 1970’lere	1960’lardan 1980’lere	Bugün	Gelecekte
Penisilin dirençli stafilokoklar	Metisilin dirençli stafilokoklar	Metisilin dirençli stafilokoklar	Vankomisin dirençli stafilokoklar
	Aminoglikozid dirençli GN basiller	ÇİD GN basiller	Vankomisin dirençli enterokoklar
		Vankomisin dirençli enterokoklar	PDR GN basiller

Üç veya daha fazla antimikrobiyal ilaç grubuna dirençli; bunlar Beta Laktamlar (piperasilin, piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, tikarsilin, tikarsilin-klavulonat), Karbapenemler (imipenem, meropenem), Aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, amikasin), Florokinolonlar (siprofloksasin); mikroorganizmalara çoğul ya da çoklu ilaç dirençli (ÇİD) mikroorganizmalar denir ve bunlar özellikle GN bakterilerdir.

Extensively drug resistant (XDR) bakteri, kolistin ve tigesiklin gibi son dönem antibiyotikler hariç diğer tüm antibiyotiklere dirençli; *Pan drug resistant* (PDR), bilinen tüm antibiyotiklere dirençli olma durumudur ki buradaki önemli problem, tedavi seçeneklerinin çok kısıtlı olmasıdır. SBİE’de önemli bir yere gelmiş olan gram negatif bakterilerdeki direnç, yıllar içinde gittikçe artmaktadır (Şekil 2.4.1). Özellikle ÇİD GN bakteriler, hastanede kalış süresinin uzamasına ve dolayısıyla

tedavi maliyetinin artmasına, daha da önemlisi morbidite ve mortalite artışına neden olurlar (CDC, 2006).



Şekil 2.4.1. Dirençli Bakteri Gruplarının Direnç Oranlarının Zaman İçinde Dağılımı (CDC, 2006'dan)

Türkiye'deki *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının 3. kuşak sefalosporin direnci de yıllar içinde artış göstermiştir. 2010'ların Türkiye'sinde Devlet Hastaneleri'nde karbapenem dirençli *P. aeruginosa* sıklığı %31.1, *Acinetobacter baumannii* %69 olmuştur; Bu rakamlar Üniversite Hastanelerinde sırasıyla %35.8 ve %70.4'tür (Tablo 2.4.2).

Tablo 2.4.2. Antimikrobiyal Direnç Hızlarının Persentil Dağılımları (RSHM-USBİESA, 2010'dan).

Antimikrobiyal dirençli patojen	Birim Sayısı	Test sayısı	Ağırlıklı genel ortalama	Persentil				
				%10	%25	%50 (ortanca)	%75	%90
TÜRKİYE								
MRSA	100	3967	53.4	15.5	31.3	59.3	78.3	90.1
Metisilin Dirençli Koagüloz Negatif Stafilocoklar	109	5771	73.0	26.3	57.4	83.7	95.0	100.0
VRE	76	2856	11.2	0.0	0.0	6.1	20.4	39.4
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	97	4318	45.8	17.6	33.3	50.0	66.7	79.2
<i>E. Coli</i> suşlarında ESBL	157	10255	40.0	15.2	30.7	50.0	62.7	73.8
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	148	6693	31.1	0.0	6.1	26.8	41.0	52.6
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	130	7835	69.0	3.5	39.7	75.0	87.5	92.9
SAĞLIK BAKANLIĞI HASTANELERİ								
MRSA	56	1685	60.6	25.8	37.3	64.2	79.6	90.1
Metisilin Dirençli Koagüloz Negatif Stafilocoklar	63	2029	79.1	30.2	60.0	85.1	97.4	100.0
VRE	41	884	10.5	0.0	0.0	2.4	18.4	36.8
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	51	1551	48.8	17.3	33.3	50.0	68.6	78.2
<i>E. Coli</i> suşlarında ESBL	94	3560	48.5	15.4	33.6	52.7	65.4	75.0
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	92	2945	26.3	0.0	4.8	21.1	39.6	49.6
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	76	3924	67.6	2.9	41.0	73.9	88.6	92.2
ÜNİVERSİTE HASTANELERİ								
MRSA	27	1585	47.8	18.8	29.4	57.5	77.1	98.6
Metisilin Dirençli Koagüloz Negatif Stafilocoklar	31	3101	72.1	47.4	65.1	83.7	96.4	100.0
VRE	31	1876	10.0	0.0	0.0	7.1	21.2	39.6
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	32	2389	44.1	19.8	39.3	51.1	66.5	86.1
<i>E. Coli</i> suşlarında ESBL	35	5524	36.9	26.7	39.3	55.4	62.3	75.2
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36	3062	35.8	0.0	20.1	33.9	47.3	54.0
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	35	3213	70.4	5.5	55.0	80.3	88.2	94.7
ÖZEL HASTANELER								
MRSA	17	697	49.1	—	—	—	—	—
Metisilin Dirençli Koagüloz Negatif Stafilocoklar	15	641	57.7	—	—	—	—	—
VRE	4	96	40.6	—	—	—	—	—
<i>Klebsiella Pneumoniae</i> suşlarında ESBL	14	378	43.9	—	—	—	—	—
<i>E. Coli</i> suşlarında ESBL	28	1171	28.8	0.0	16.0	35.9	50.0	64.1
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	686	31.0	0.0	3.8	19.4	34.7	68.3
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	19	698	70.2	—	—	—	—	—

Analizlere etken sayısı 10 ve üzerinde olanlar dahil edilmiştir.

MRSA. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*; VRE. Vankomisin dirençli enterokoklar. ESBL geni geniş spektrumlu beta laktamaz

Dirençli izolatlar / Test edilen izolat sayısı X 100

GN bakteremide (GNB) direnç, 1940'lı yıllarda penisilinaz, 1965'te *E. coli*'de ampisilin direncine yol açan, aktif bölgesinde serin amino asidi bulunan A grubu beta-laktamazlardan TEM-1, 1970'te *P. aeruginosa*'da TEM-2, 1970'lerin sonunda *Klebsiella pneumoniae*'da plazmid kaynaklı yine serin amino asidi taşıyan beta laktamaz SHV-1, 1983'te *Klebsiella pneumoniae* kaynaklı genişlemiş spektrumlu beta laktamazın (GSBL) saptanması (SHV-2), 1987'de GSBL fenotipi gösteren TEM-3'ün bildirilmesi, 2001'de serin karbapenemaz (KPC) direnci, son dönemlerde kullanıma (yine ve/veya yeni) giren antibiyotiklere direnç gibi genel bir profil izlemiştir. GSBL üreten bakterilerle enfeksiyonların yarattığı sorunlar pek çoktur: Özellikle yoğun bakım ünitelerinde epidemiler oluşturmaları, geniş spektrumlu penisilinler, aztreonam, 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere çapraz direnç gelişimi, eş

zamanlı olarak kinolon ve aminoglikozid direnci oluşumu, laboratuvar tanılarında yaşanan sorunlar ve yüksek mortalitedir (Winokur, 2001).

GSBL üreten bakterilerle gelişen HKKDE'lerden izole edilen 13 binden fazla *E. coli* suşuyla 2001'de yapılan 'Uluslararası Antimikrobial Surveyans Programı' olan SENTRY çalışması sonuçları aşağıdaki Tablodadır:

Tablo 2.4.2. GSBL Üreten *E. coli* İzolatlarının Bölgelere göre Dağılımı (Collin ve ark. 2001'den)

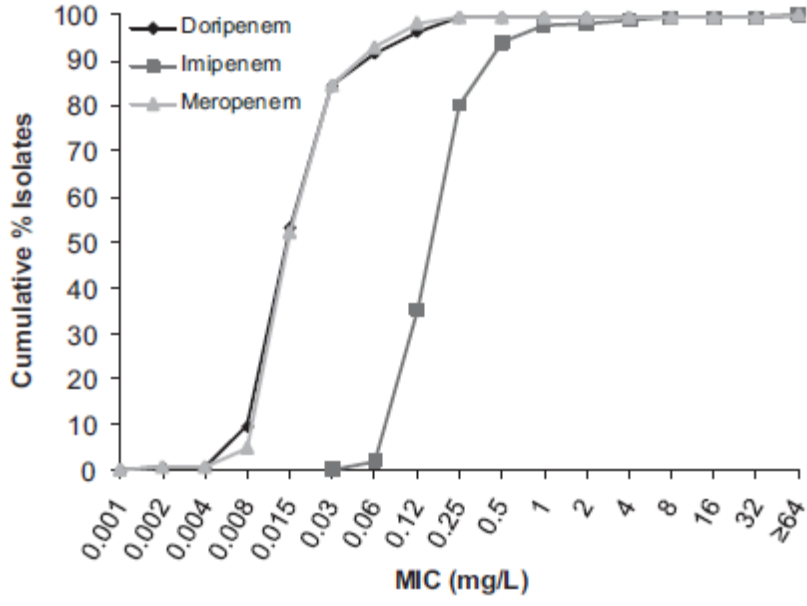
Yer	Dirençli izolat (%)
Latin Amerika	8.5
Batı Pasifik	7.4
Avrupa	5.3
ABD	3.3
Kanada	4.2

Yine GSBL üreten bakterilerle gelişen GNB'lerden izole edilen dört binden fazla *K. pneumoniae* suşuyla yapılan SENTRY çalışması sonuçları ise şöyledir:

Tablo 2.4.3. GSBL Üreten *K. pneumoniae* İzolatlarının Bölgelere Göre Dağılımı (Collin ve ark. 2001'den)

Yer	Dirençli izolat (%)
Latin Amerika	45.5
Batı Pasifik	24.6
Avrupa	22.6
ABD	7.6
Kanada	4.9

Son çalışmalarda Enterobakterilerdeki karbapenem duyarlılıkları araştırılmış ve minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde giderek artış tespit edilmiştir (Valenza ve ark., 2012) (şekil 2.4.6).



Şekil 2.4.6. Enterobacteriaceae’larda Kümülatif Yüzde MİK değişimleri (Valenza ve ark., 2012’den)

2.5. Risk Faktörleri

SBİE’lerin çoğunlukla ortaya çıktığı yerler olan YBÜ’lerdeki risk faktörleri geçmişten günümüze çok fazla değişmemiştir (Tekeli 2002-Tablo 2.5.1).

Tablo 2.5.1. YBÜ Enfeksiyonları Gelişiminde -Dün- Risk Oluşturduğu Bildirilen Başlıca Faktörler (Tekeli, 2002'den)

YBÜ'de SBİE Risk Faktörleri
Yaş (>70)
Akut fizyolojik skorun yüksekliği
YBÜ'ye kabul sırasında şok, koma varlığı
Önceden antibiyotik kullanmış olma
YBÜ'de 3-10 günden fazla kalma
Cerrahi işlemler
YBÜ'ye kabul sırasındaki tanıları*
Yardımcı aygıt yerleştirilmiş olması**

*Akciğer hastalıkları, kardiyopulmoner arrest, kafa travması, multipl travma, malignite, akut solunum yetmezliği, intraabdominal apse/travma

**Mekanik ventilasyon, arteryel/santral venöz kateter, üriner kateter, intrakraniyal basınç monitörü

SBİE için konak (prematürelilik, ileri yaş, bağışıklık yetmezliği, invaziv girişim, şişmanlık, yanık oluşumu, travma), çevre (ameliyathane koşulları, hastanede onarım yapılması) ve sağlık personeli ile ilişkili risk faktörleri vardır (Öztürk, 2006).

GSBL taşıyan bakterilerle kolonizasyon için belli başlı risk faktörleri YBÜ'de kalma, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi işlemler, hastane yatışının uzaması, nütropenik olma ve geniş spektrumlu beta laktam ve diğer antibiyotiklerin kullanımınıdır (Burke, 2005).

ÇİD nonfermentatif bakterilerde saptanan artışla birlikte risk faktörleri de benzerdir: YBÜ'de yatış, altta yatan ciddi hastalık varlığı, öncesinde cerrahi işlem görmüş olma ve önceden antibiyotik kullanımı başlıcalarıdır (CDC, 2006) (Tablo 2.5.2).

Tablo 2.5.2. GN Bakterilerle Oluşan Hastalık Risk Faktörleri (CDC, 2006'dan)

Gram negatif bakteri ile hastalık risk faktörleri	
I.	Yaş
II.	Hastanede yatış süresi
III.	YBÜ'ye yatış öyküsü
IV.	Böbrek yetmezliği
V.	İmmüsupresyon
VI.	Nötropeni
VII.	Hematolojik malignansi
VIII.	Solid organ nakli
IX.	Kemik iliği nakli
X.	AIDS
XI.	Geçirilmiş cerrahi
XII.	Antibiyotikler Sınıf/Sayı/Süre
XIII.	Santral venöz kateter
XIV.	Üriner kateter
XV.	Daha önceden kolonizasyon

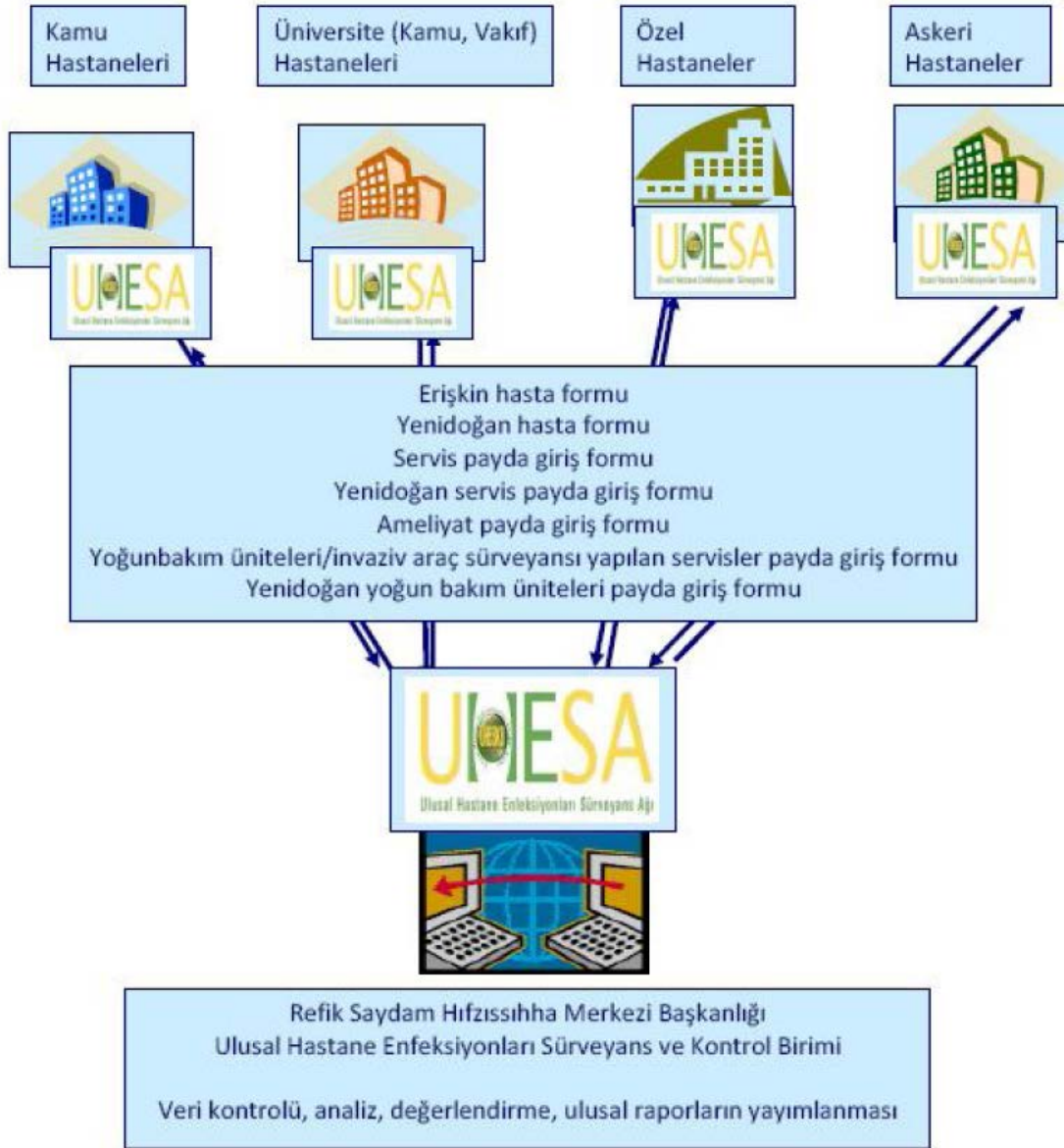
GNB ve artmış morbidite bir aradadır ve pek çok çalışma da bunun üzerinedir. Bunlardan biri de Kang ve ark.'nın (2011) GNB ve sepsis, şiddetli sepsis, septik şok gelişimindeki risk faktörlerini araştırdıkları ulusal sörveyans çalışmasıdır. Bu çalışmada şiddetli sepsis ve septik şok oluşumunda YBÜ'de kalma, hastane kaynaklı bakteremi, erkek cinsiyet, altta yatan komorbid hastalık varlığı, nötropeni, kortikosteroid ya da immüsupresif ajan kullanımı, ventilator desteği, nazogastrik tüp, SVK, primer bakteremi, sekonder ise AC ve yumuşak doku kaynaklı oluşu, izole edilen bakterinin *E. coli* ve *P. aeruginosa* olması, sefalosporin dirençli suş oluşu, uygunsuz antibiyotik kullanımı anlamlı bulunmuştur. Mortalite ile ilişkili anlamlı bulunan faktörler ise erkek cinsiyet, nozokomiyal enfeksiyon, şiddetli sepsis ya da septik şok, komorbiditelerden solid tümör, hematolojik malignite, karaciğer hastalığı,

renal yetmezlik bulunması, n6tropeni, uygunsuz antibiyotik kullanılışı, ventilat6r desteği, 6riner kateter bulunuşu, primer bakteremi, sekonder bakteremilerden AC, 6riner sistem ve intraabdominal kaynaklı oluşu, *E. coli* dışı gram negatifler, sefalosporin dirençli suşlar olarak g6sterilmiştir.

2.6. Korunma İlkeleri

Genel olarak, yeterli 6nlem alındığında SBİE'lerin yaklaşık %20'si 6nlenebilirdir (Harbarth, 2003).

Korunmak için 6nce ne ile karşı karşıya kalındığının tam bilinmesi gerekir ki bu da izlem ve analiz ile olur; S6rveyans da, bir hastanede s6rekli, sistematik ve aktif olarak, bir hastalıkla ve bu hastalığın oluşma riskini artıran veya azaltan koşullarla ilgili verilerin toplanması, biriktirilmesi ve zaman içinde ortaya çıkan SBİE sayılarının, etkenlerinin tespit edilerek gerekli kişilere ve birimlere hızla geri bildirimini sağlamak 6zere verilerin değerlendirilmesi s6recidir (Sayıştay, 2007) (şekil 2.6.1).



Şekil 2.6.1. Türkiye Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Sistemi İşleyiş Şeması (USBİESA Raporu, 2010'dan)

SBİE'ler konusunu daha erken ele almış gelişmiş ülkelerin yanında ülkemizde de 1 Ağustos 2005'de 25903 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği" ile yasal zemin oluşturulmuş ve kamu ve özel hastanelerde bir 'Enfeksiyon Kontrol Komitesi' (EKK) kurulması plan ve yürürlüğe girmiştir. Bu komite enfeksiyon kontrol programı oluşturma, kontrol standartlarını yazılı hale getirme, sürveyans programı yapma ve uygulamaya

geçirme, sürveyans verilerine göre enfeksiyon kontrol politikaları belirleme, antibiyotik ve dezenfektan kullanımı ve sterilizasyon uygulamaları ile ilgili kurallar oluşturma gibi yükümlülüklerle donatılmıştır (Öztürk, 2006).

SBİE'ler önlenelirdir ve iyi doğrulanmış sürveyans sistemleri ve tanımlar ile standardizasyona göre ölçümler yapılabilir (Pronovost ve ark., 2006).

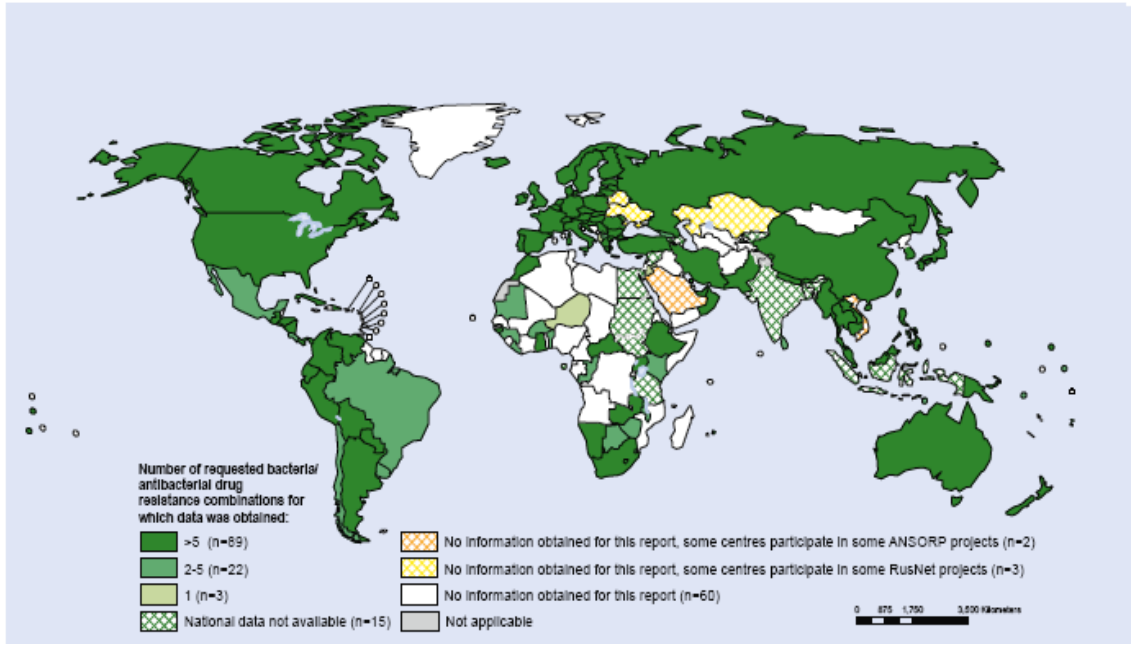
SBİE'ler kısır döngüsünü kırmak ve yeni antibiyotiklere direnci engellemek için başarılı enfeksiyon kontrol programları uygulanmalıdır; başlıcaları el hijyeni, standart önlem ve izolasyonlar, enfeksiyon kontrol kılavuzları, kontrollü antibiyotik kullanımınıdır (CDC, 2006). En önemlisi de konsültan ve asistan doktorların, hemşire ve öğrencilerin, laboratuvar personelinin, eczacıların, temizlik ve hasta bakım personelinin sürekli eğitimidir.

Tüm kontrol çalışmaları laboratuvarından gelen hızlı ve doğru sonuçlara göre yönlendirilir. Mikrobiyoloji laboratuvarı ve EKK arasındaki iletişim bu açıdan önemlidir.

Erken, yani yeterli ve gerekli tedavi sonrası zaman kaybetmeden taburculuk, en önemli önleyici faktörlerden birisidir.

2.7. Tedavi protokolü

WHO'da bölgesel verilerin toplanmasıyla elde edilmiş, antibakteriyel ilaç gruplarına karşı direnç kombinasyonlarının gösterildiği dünya haritası, dirençli SBİE'ler için çok uyarıcıdır:



Şekil 2.7.1. Dünya Geneline Antibakteriyel Direnç Kombinasyonlarının Dağılımı (WHO, 2014'ten)

Klinisyenler ÇİD bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla her geçen yıl daha fazla karşı karşıya kalmaktadır, özellikle de sadece kolistin duyarlı *Acinetobacter spp.* büyük sorundur. Bu yüzden kolistin artık XDR *Acinetobacter spp.* için ilk tercih antibiyotiktir. ÇİD *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* ile gelişen şiddetli enfeksiyonlarda kullanılması idealdir. Unutulmaması gereken unsur ise kolistinin nefrotoksisite ve nörotoksisite yapma riskinin yüksekliğidir (Levin ve ark., 1999).

II. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Cebeci ve İbn-i Sina Hastaneleri'nde, 2013 yılı boyunca tespit edilen GN HKKDE verileri, hastanelerimizde hasta izlem ve dosyalamada kullanılan Avicenna Bilgisayar Programı üzerinden tarandı; ayrıca 2013 yılı boyunca tutulan EKK Aktif Sürveyans Formları (ASF) da incelendi. Sonuçlar istatistiksel analizle çeşitli değişkenlerin GNB, sepsis, mortalite ve yanıt süresine olan etkileri açısından değerlendirildi.

Taramalar sonucu 234 HKKDE atağına ulaşıldı; bir hastaya ait her farklı epizod da bir atak olarak alındı. Hastaneye yatış sonrası 24 saat geçen ve bakteremi gelişen hastalar içinde kan kültürlerinde GN basil üreyenler listelendi, EKK ASF'leri ile karşılaştırıldı, klinik izlem notları da incelenerek vakalar seçildi; böylelikle HKKDE tanısını karşılayan, 2013 yılı boyunca yatmış tüm hastalar çalışmada analiz edildi.

SBİE vakası yaş, cinsiyet, yattığı servis ya da yoğun bakım, dış merkezden transfer durumu, ateşi, ek hastalıkları, antibiyotik kullanım öyküsü, C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin, lökosit değerleri, kan kültüründe üreyen bakteriler, yatış sonrası kan kültüründe bakteri üreme süresi, üreyen GN etkenin direnç özellikleri, ampirik ve etkene yönelik verilen tedavi/tedaviler, mortalite durumu ve kan kültür üremesinden mortaliteye kadar geçen süre, yanıt alınmışsa yanıt süresi bulundu. Her bir değişkenin tek başına ya da birlikte sonuç (bakteremi, dirençli bakteriyle bakteremi, ölüm, sağ kalım, yatış süresi) üzerine etkileri değerlendirildi.

Klinik izlemlerden, konsültasyon notlarından vd hasta raporlarından kan kültürü alındığındaki vücut sıcaklığı, kan basıncı, genel durumunu belirleyici veriler araştırılarak, laboratuvar değerleri de taranıp APACHE II skorları hesaplandı.

GN basillere yönelik son 3 aydaki antibiyotik kullanımı ve son 1 aydaki cerrahi işlem görme öykülerinin tamamı da hastanın dosyasındaki geçmiş verilerinden çıkarıldı.

Hastaların ölüm nedenleri sorgulanarak, yine, epikrizler, izlem formları, laboratuvar sonuçları ve o hasta için dosyaya eklenmiş International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) kodları incelenerek enfeksiyon nedenli ve diğer nedenli mortaliteler kaydedildi.

Diğer bir önemli parametre olan yanıt süresi, CRP, prokalsitonin, lökosit değerleri ve hasta rapor ve dosyalarından çıkarılan ateş, genel durum verileri taranıp, değerlendirilerek belirlendi.

3.1 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi, 'Stata for Windows (2011)' paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama \pm standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – mak), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U Testi ile; grup sayısı ikiden fazla olduğunda, gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA Varyans Analizi Testi, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis Testi ile gösterildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact Testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki belirlenirken, dağılım normal olmadığında Spearman Korelasyon Testi, normal olduğunda Pearson Korelasyon Testi kullanıldı.

$P < 0.05$ ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmada 178 hastada gelişen 234 atak incelendi. İncelenen HKKDE ataklarının 142'si (%60.6) erkek, 92'si (%39.3) kadın hastalarda gelişmiş idi. Hastaların yaş ortalaması 55.9 ± 18.4 (min 20-mak 91) olarak bulundu. 118'i (%50.4) servislerde, 116'sı (%59.5) YBÜ'de izlenmekteydi. Son bir ayda cerrahi işlem görmüş olan 115 (%49.1) vaka mevcuttu. 190 (%92.2) vaka son 3 ay içinde gram negatif bakterilere etkili antibiyotik kullanmıştı. 90 (%38.4) vaka aynı zamanda VIP tanılı ve 155 (%66.2) vakada da SVK bulunmaktaydı. Ek hastalıklardan en fazla 97 (%41.7) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve diğer pulmoner hastalıklar, 87 (%37.1) böbrek hastalığı, 67 (%28.6) hipertansiyon (HT) vakası bulunmaktaydı. Eşlik eden diğer hastalıklardan DM 51 (%21.7), solid tümör 15 (%6.4), hematolojik hastalık 16 (%6.8), organ ve doku nakli 38 (%16.2), kollajen doku hastalığı 7 (%2.9), SSS hastalığı 18 (%7.6), KVS hastalığı 56 (%23.9), travma 5 (%2.1), GİS hastalığı 57 (%24.3) idi. Tüm bakteriler içinde nonfermentatiflerin sayısı 102 (%43.9), nonfermentatif dışı GN'ler 132'ydi (%56.4). ESBL pozitif 86 (%66.6), negatif 43 (%33.3) olgu bulunmaktaydı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Vakaların Demografik ve Komorbid Özellikleri

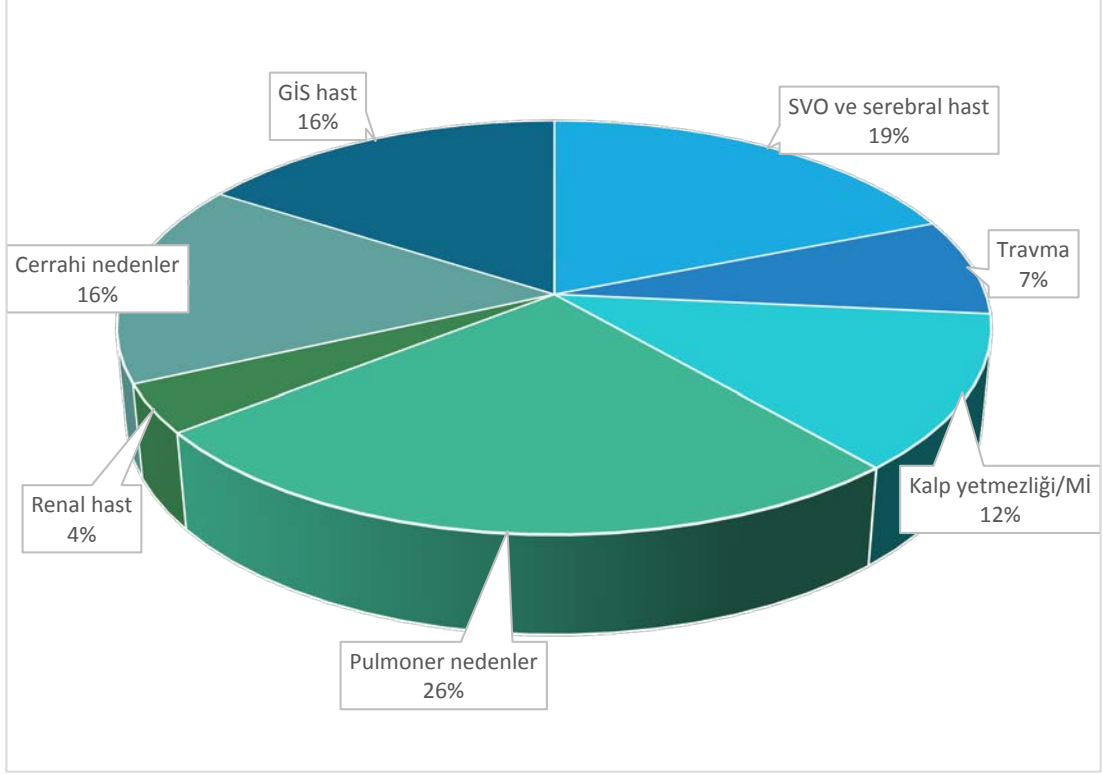
Özellik	No	%
Yaş	Ort 55.9 (sd 18.4)	
Kadın	92	39.3
Erkek	142	60.6
Transfer	45	19.2
YBÜ	116	49.5
Servis	118	50.4
Primer bakteremi	98	41.8
Sekonder bakteremi	136	58.1
Nonfermentatif	102	43.9
ESBL	86	66.6
Cerrahi işlem +	115	49.1
VİP	90	38.4
SVK	155	66.2
Antibiyotik kullanımı	190	92.2
DM	51	21.7
HT	67	28.6
Solid tümör	15	6.4
Hematolojik hastalık	16	6.8
Doku-organ nakli	38	16.2
Kollajen doku hastalığı	7	2.9
SSS hastalığı	18	7.6
KVS hastalığı	56	23.9
Travma	5	2.1
GİS hastalığı	57	24.3
Böbrek hastalığı	87	37.1
Pulmoner hastalığı	97	41.4

AÜTF Hastanelerinde, 2013 Yılı boyunca kaydedilen hastane kaynaklı GNB ataklarının 116'sı (%59.6) YBÜ'de izlenmekteydi; 37 (%15.8) Reanimasyon, 24 (%10.2) Beyin cerrahisi, 15 (%6.4) Genel Cerrahi YBÜ; serviste ilk üç sıra 65 (%55) Hematoloji, 15 (%12.7) Gastroenteroloji ve yedi (%5.9) atak Transplantasyon servisinde gelişmişti (Tablo 4.2). Tüm atakların 43'ü (%19.2) dış merkezlerden transfer olarak gelen hastalarda gelişmişti.

Tablo 4.2. Hastane Kaynaklı GNB Ataklarının YBÜ'leri ve Servislere Göre Dağılımı

YBÜ	Vaka sayısı	%	Servis	Vaka sayısı	%
Reanimasyon	37	15.8	Beyin cerrahisi	3	2.5
Beyin Cerrahisi	24	10.2	Genel cerrahi	2	1.6
Genel Cerrahi	15	6.4	Transplantasyon	7	5.9
Anestezi 2. Basamak	13	5.5	Gastroenteroloji	15	12.7
İç Hastalıkları	7	5.5	Nefroloji	2	1.6
Nöroloji	6	2.5	Üroloji	5	4.2
Kardiyovasküler	6	2.5	Göğüs cerrahisi	1	0.8
Göğüs Hastalıkları	5	2.1	Tıbbi onkoloji	7	5.9
Kardiyoloji	2	0.8	Göğüs hastalıkları	1	0.8
Göğüs Cerrahisi	1	0.4	FTR	1	0.8
-	-	-	KDH	3	2.5
-	-	-	Kardiyoloji	2	1.6
-	-	-	Geriatri	2	1.6
-	-	-	Hematoloji	65	55.0
-	-	-	Acil	1	0.8
Toplam	116	100.0	Toplam	118	100.0

Vakaların yatış tanıları şekil 4.1'de görülmektedir; en fazla vaka 69'la (%29.4) hematolojik malignite ile yatmış iken bunu 34 (%14.5) ile pulmoner nedenler izlemekte, üçüncü sırada ise 33 (%14.1) ile solid tümör yer almaktaydı.



Şekil 4.1. Yatış Tanılarına Göre Vakaların Dağılımı

136 (%58.1) vaka sekonder, 98 (%41.8)'i primer bakteremiydi. Sekonder bakteremilerde en fazla kaynak 55 (%56.1) ile akciğer, sonra sırayla 26 (%26.5) üriner sistem, 24 (%24.4) abdomendi (Tablo 4.3). 37 (%27.2) vakada kaynak olarak iki ayrı odak, beş (%3.6) vakada ise üç ayrı odak tespit edildi. Enfeksiyon nedeniyle ölen Sekonder Bakteremili 68 (%41.2) vakanın 30 (%44.1)'unda kaynak akciğer, 11'inde (%16.1) cerrahi alan, 5'inde (%7.3) abdomen ve yine 5'inde (%7.3) üriner sistemdi. 30 (%18.1) vaka kateter ilişkili bakteremi kabul edildi ve 12'si (%40) mortal seyirliydi.

Tablo 4.3. Sekonder Bakteremilerin Kaynaklara Göre Dağılımı ve Enfeksiyon Nedenli Mortalite Durumları

Kaynak	Sayı %		Enfeksiyondan Kaynaklanan Mortalite	
	Sayı	%	Sayı	%
Akciğer	55	56.1	30	44.1
Üriner sistem	26	26.5	5	7.3
Abdomen	24	24.4	5	7.3
Cerrahi alan	22	22.4	11	16.1
Deri-yumuşak doku	7	7.1	4	5.8
Protez	1	1.0	0	0
SSS	1	1.0	1	1.4
Toplam	136	100.0	52	100.0

HKKDE olgularının yatış gününden sonra ortalama 27.2 ± 32.5 (ortanca 17) günde alınan kan kültürlerinde üremeleri olmuştu. 61'i (%26) polimikrobiyal, 173'ü (%73.9) monomikrobiyaldi. İzole edilen bakteriler 73 (%31.2) *Acinetobacter spp.*, 63 (%26.9) *E. coli*, 54 (%23) *Klebsiella spp.*, 21 (%8.9) *P. aeruginosa*, 7 (%2.9) *Enterobacter spp.*, 5 (%2.1) *Proteus spp.* ve 2 (%0.8) *Serratia spp.* idi. Toplamda enfeksiyon nedenli mortalite sayısı 91'di ve tüm çalışma vakalarının %38.8'ini oluşturmaktaydı. Ölüm gerçekleşen vakalarda izole edilen bakteriler en fazla olarak 37'si (%40.6) *Acinetobacter spp.*, 25'i (%27.4) *Klebsiella spp.*, 12'si (%19) *E. coli*'ydi. Diğer taraftan *Acinetobacter spp.* üreyen 73 vakanın %50.6'sının, *Klebsiella spp.* üreyen 54 vakanın %46.3'ünün, *P. aeruginosa* üreyen 21 vakanın %28.5'inin enfeksiyon kaynaklı ölümle seyrettiği gözlemlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kan Kültürlerinde Üreyen Gram Negatif Bakterilerin, Mortalite Oranlarının ve Polimikrobiyal Üremelerdeki Bakterilerin Dağılımı

Bakteri	Sayı %		Enfeksiyon Kaynaklı Mortalite		Polimikrobiyal üreme	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<i>E. coli</i>	63	26.9	12	13.1	6	9.8
<i>Klebsiella spp</i>	54	23.0	25	27.4	7	11.4
<i>Acinetobacter spp</i>	73	31.2	37	40.6	4	6.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21	8.9	6	6.5	7	11.4
<i>Serratia marcescens</i>	2	0.8	0	0	0	0.0
<i>Enterobacter spp</i>	7	2.9	3	3.2	2	3.2
<i>Proteus spp</i>	5	2.1	4	4.3	3	4.9
<i>Morganella morgannii</i>	1	0.4	1	1.0	2	3.2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	2.9	3	3.2	1	1.6
<i>Aeromonas spp</i>	1	0.4	0	0	0	0.0
<i>Citrobacter spp</i>	0	0	-	-	1	1.6
Enterokok	-	-	-	-	14	22.9
KNS	-	-	-	-	11	18.0
MSSA	-	-	-	-	2	3.2
MRSA	-	-	-	-	0	0.0
Candida	-	-	-	-	1	1.6
TOPLAM	234	100.0	91	100.0	61	100.0

HKKDE Ataklarının 9'una (% 3.8) hiç ampirik antibiyotik başlanmazken, antibiyotik başlanan 225'inden (%96.1) 64'üne (%27.9) piperasilin/tazobaktam, 58'ine (%25) meropenem, 21'ine (%9) imipenem başlanmıştı; toplam karbapenem başlananlar ertapenem de dahil 83 (%35.7) idi. Ayrıca 38'ine (%16.3) kolistin, 10'una (%4.3) sulbaktam başlanmış olup diğer ampirik başlanan antibiyotikler Tablo 4.5'de görülmektedir. Karbapenem ya da pip/taz başlanan atak sayısı toplamda 148'di (%63.7). Enfeksiyon nedeniyle ölen 91 vakadan 30'una (%33.7) ampirik olarak meropenem, 25'ine (%28) kolistin, 17'sine (%19.1) pip/taz başlanmış olduğu

görüldü. Ampirik olarak imipenem başlanan 21 vakanın 7'si (%33.3) enfeksiyon nedeni ölürken, meropenem başlanan 58'inin 30'u (%51.7), kolistin başlanan 35'inin 25'i (%71.4), pip/taz başlanan 64'ünün 17'si (%26.5) enfeksiyon nedeni ölmüştü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ampirik Başlanan Antibiyotiklerin Dağılımı ve Mortalite Oranları

	Ampirik ab		Enfeksiyon nedeni	
	Sayı	%	mortalite	%
Başlanmadı	9	3.8	3	3.3
İmipenem	21	9.0	7	7.8
Meropenem	58	25.0	30	33.7
Ertapenem	2	0.8	0	0
Kolistin	35	15.0	25	28.0
Siprofloksasin	3	1.2	0	0
Levofloksasin	1	0.4	0	0
Pip/taz	64	27.5	17	19.1
Sef/sulb	10	4.3	1	1.1
Sulbaktam	1	0.4	1	1.1
Tigesiklin	7	3.0	3	3.3
Seftriakson	12	5.1	2	2.2
Tmp/Smx	2	0.8	0	0
Sefepim	2	0.8	0	0
Sef/aks.	1	0.4	0	0
Sefotaksim	2	0.8	0	0
Sefazolin	1	0.4	0	0
Amok/klav	3	1.2	0	0
Toplam	234	100.0	89	100.0

Bakteremi etkeni ve duyarlılıkları tespit edildikten sonraki etkene yönelik tedavide, 93 (%39.7) vakaya kolistin başlanırken, 53'üne (%22.6) meropenem, 36'sına (%15.3) imipenem, 24'üne (%10.2) pip/taz başlanmıştı. Toplam olarak 89 (%30) vakaya karbapenem grubu antibiyotik başlanmış olduğu izlendi. Ayrıca tedavide kolistin kullanan 97 hastanın 20'sinde (%20.6) 'Kolistine bağlı nefrotoksisite' geliştiği gözlemlendi. 62 (%26.4) atakta monoterapi, 172 (%73.5) atakta çoklu tedavi uygulanmıştı. Atakların 97'sinde (%41.5) başlanan ampirik antibiyotik

değiştirilmemiş, 137'sinde (%58.5) etkene yönelik antibiyoterapi düzenlemesi yapılmıştı. Hastaların etken antibiyotiğe başlanma süre ortalaması 2.7 ± 2.5 (min 1- mak 16) gün, ortanca değer 2 gündü. Atakların %45.9'una ilk günde etken ab başlanmış iken, %76.6'sına ilk 3 gün içinde, % 93.4'üne ise ilk 7 gün içinde etkene yönelik ab başlanmıştı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Etken Antibiyotik Başlanma Günleri Kümülatif Dağılımı

Etken ab günü	sayı	%	kümülatif %
1	63	45.9	45.9
2	24	17.5	63.5
3	18	13.1	76.6
4	9	6.5	83.2
5	6	4.3	87.5
6	4	2.9	90.5
7	4	2.9	93.4
8	2	1.4	94.8
9	4	2.9	97.8
10	1	0.7	98.5
11	1	0.7	99.2
16	1	0.7	100.0
Toplam 	137	58.5	100.0

Yaşayan 129 (%55.1) vakada ortalama olarak 6.2 ± 4.6 (ortanca 5, min 1, mak 34) günde klinik yanıt alınmış; % 29.4'üne ilk 3 günde yanıt alınırken % 71.3'üne ilk 7 günde ancak yanıt alınabilmişti (Tablo 4.7). Tek tek bakterilerde de klinik yanıt sürelerinin 50 *E. coli*'de 5.6 ± 3.6 gün, 27 *Acinetobacter spp.*'de 8.2 ± 6.7 , 13 *P. aeruginosa*'da 5.8 ± 4.2 , 27 *Klebsiella spp.*'de 5.9 ± 3.7 gün olduğu görüldü.

Tablo 4.7. Klinik Yanıt Günleri Kümülatif Dağılımı

Yanıt süresi Gün	sayı	%	kümülatif %
1	8	6.2	6.2
2	14	10.8	17.0
3	16	12.4	29.4
4	21	16.2	45.7
5	13	10.0	55.8
6	11	8.5	64.3
7	9	6.9	71.3
8	6	4.6	75.9
9	4	3.1	79.0
10	8	6.2	85.2
11	4	3.1	88.3
12	4	3.1	91.4
13	3	2.3	93.8
14	2	1.5	95.3
15	2	1.5	96.9
17	1	0.7	97.6
18	2	1.5	99.2
34	1	0.7	100.0
Toplam	129	100.0	

Karbapenem direnci olan 106 (%46.4), kolistin direnci olan 15 (%14.8), aminoglikozid direnci olan 88 (%38.6) vakanın bakterilere göre dağılımları Tablo 4.8'de gösterilmiştir. XDR olan 7 bakteri de *Acinetobacter spp.*'ydi. *Acinetobacter spp.*'ler içinde 68'i (% 93.1) karbapenem dirençli, yalnızca 5'i (% 6.8) duyarlı, 10'u (%14.2) kolistin dirençliydi. Karbapenem dirençlilerin 68'i (%64.1) *Acinetobacter spp.*, 26'sı (%24.5) *Klebsiella spp.*, 8'i (%7.5) *P. aeruginosa*, 1'i *E. coli*'ydi. Kolistin dirençlilerin 10 (%66.6)'u *Acinetobacter spp.*, 4'ü (%26.6) *Klebsiella spp.*, 1'i (%6.6) *Morganella morganii*'ydi (Tablo 4.8).

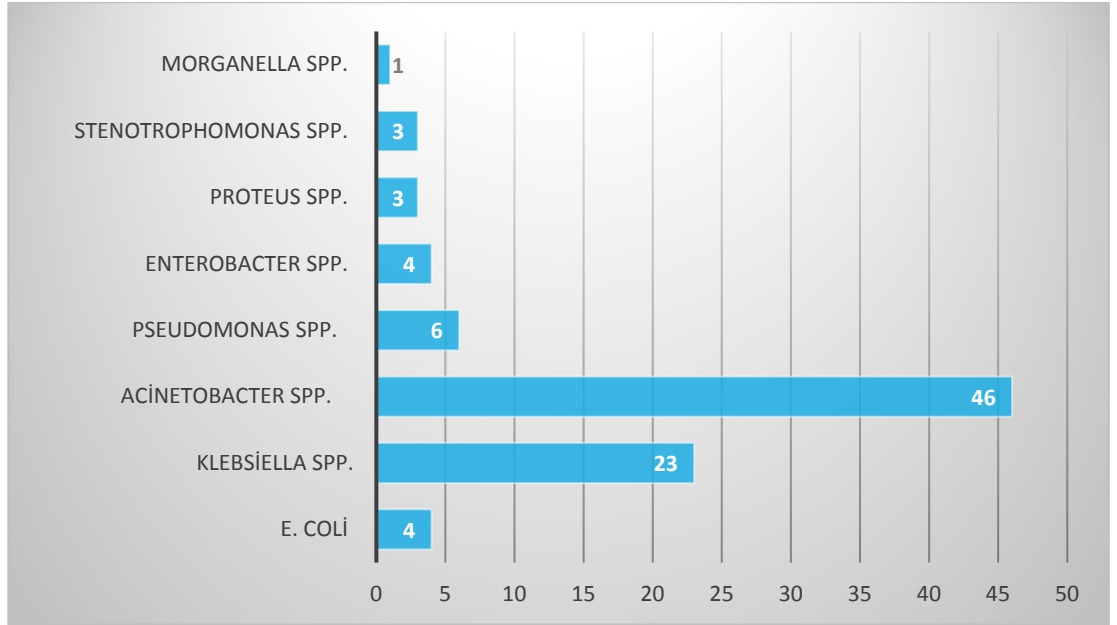
Tablo 4.8. Karbapenem, Kolistin ve Aminoglikozid Dirençlerinin Bakterilere Göre Dağılımı

bakteri	Karbapenem			direnç durumu kolistin			aminoglikozid		
	yok	var	Toplam	yok	var	toplam	yok	var	toplam
<i>E. coli</i>	62	1	63	3	0	3	51	12	63
	98.4	1.5	100.0	100.0	0.0	100.0	80.9	19.0	100.0
<i>Klebsiella spp.</i>	28	26	54	12	4	16	41	13	54
	51.8	48.1	100.0	75.0	25.0	100.0	75.9	24.0	100.0
<i>Acinetobacter spp</i>	5	68	73	60	10	70	13	59	72
	6.8	93.1	100.0	85.7	14.2	100.0	18.0	81.9	100.0
<i>P.aeruginosa</i>	13	8	21	11	0	11	18	3	21
	61.9	38.1	100.0	100.0	0.0	100.0	85.7	14.2	100.0
<i>Serratia</i>	2	0	2	-	-	-	2	0	2
	100.0	0.0	100.0	-	-	-	100.0	0.0	100.0
<i>Enterobacter spp</i>	4	3	7	-	-	-	7	0	7
	57.1	42.8	100.0	-	-	-	100.0	0.0	100.0
<i>Proteus spp.</i>	5	0	5	-	-	-	4	1	5
	100.0	0.0	100.0	-	-	-	80.0	20.0	100.0
<i>S. maltophilia</i>	1	0	1	-	-	-	2	0	2
	100.0	0.0	100.0	-	-	-	100.0	0.0	100.0
<i>Morganella spp</i>	1	0	1	0	1	1	1	0	1
	100.0	0.0	100.0	0.0	100.0	100.0	100.0	0.0	100.0
<i>Aeromonas spp.</i>	1	0	1	-	-	-	1	0	1
	100.0	0.0	100.0	-	-	-	100.0	0.0	100.0
Toplam 	122	106	228	86	15	101	140	88	228
	53.5	46.4	100.0	85.1	14.8	100.0	61.4	38.6	100.0

YBÜ’lerdeki bakteri dağılımları 116 vakanın 59’u (%50.8) *Acinetobacter spp.*, 27’si (%23.2) *Klebsiella spp.*, 8’i (%6.8) *E. coli*, 8’i (%6.8) *P. aeruginosa*, 5’i (%4.3) *Enterobacter spp.*, 5’i (%4.3) *Proteus spp.*, 3’ü (%2.5) *Stenotrophomonas maltophilia*, 1’i (%0.8) *Morganella morganii*’ydi. Vakaların yoğunluklu dağıldığı

YBÜ'ler Reanimasyon (37, %31.9), Beyin Cerrahisi (24, %20.6), Genel Cerrahi (15, %12.9), 2. Basamak YBÜ'ydü (13, %11.2).

Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) saptanan 90 (%38.4) vakanın etken bakteri dağılımı Şekil 4.2'deki gibidir; en fazla *Acinetobacter spp.* (46 vaka, %51.1) ve *Klebsiella spp.* (23 vaka, %25.6) etken olarak izole edilmişti.



Şekil 4.2. VİP 'de etken mikroorganizmalar

Vakaların lökosit değerleri ortalaması $11.224,7 \pm 12162.3$ (min 0-mak 105800) idi. Lökopenik (lökosit 4000 ve altı) olan 80 (%34.1) vakanın 29'u (%38.8) enfeksiyon nedeniyle mortal seyretmiş, 51'i (%63.7) diğer nedenlerle ölmüştü. En fazla *E. coli* (29, %36.2), *Klebsiella spp.* (23, %28.7), *Acinetobacter spp.* (13, %16.2) tespit edildi.

PDR ve XDR bakteri sayısı 9 (%3.8) ve tümünde de APACHE II skoru 17 ve üstü olarak bulundu; PDR ve XDR bakterilerle oluşan ataklarda, APACHE II skoru 17 ve üstü olanlar anlamlı olarak yüksekti ($P=0.022$). 106 (%45.2) vakada karbapenem dirençli suşlarla bakteremi bulunmaktaydı ve bunlarda APACHE II skorunun anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($P<0.001$). Ampirik başlanan antibiyotik uygunluğu

değerlendirildiğinde, 100 (%42.7) vakada uygunsuz ampirik tedavi başlandığı ve bunun da APACHE II skoruyla ilişkisi olmadığı tespit edildi ($P=0.162$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Bakteremi Özelliklerinin APACHE II Skoruyla İlişkisi

Bakteremi özelliği	APACHE II ≥ 17		APACHE <17		Toplam		P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
PDR+XDR	9	100	0	0	9	100	0.022
Karbapenem rez	87	82.8	19	17.9	106	100	0.000
Kolistin rez	14	93.3	1	6.6	15	100	0.144
Aminoglikozid rez	67	76.1	21	23.8	88	100	0.004
Kinolon rez	102	71.3	41	28.6	143	100	0.004
3.kuşak sefalosporin rez	101	65.1	54	34.8	155	100	0.636
Ampirik uygunsuz tedavi	72	72.0	28	28.0	100	100	0.162

65 yaş üstü olmanın karbapenem dirençli mikroorganizma ile bakteremi üzerine etkisi bulunmadı ($P=0.525$); daha önce cerrahi işlem görmüş olanlarda ise karbapenem direnci anlamlı olarak fazlaydı ($P=0.005$).

YBÜ’de yatan 116 (%49.5) hastadan izole edilen bakterilerin 81 (%69.8)’i karbapenem dirençliydi. YBÜ’de yatışın karbapenem direncine etkisi saptanmadı ($P=0.332$); fakat YBÜ’de yatışın klinik yanıt süresini anlamlı olarak uzattığı görüldü ($P<0.001$).

Lökopenik olmakla enfeksiyon nedenli mortal seyir arasında ilişki gösterilemedi ($P=0.551$). Yine lökopenik grupta klinik yanıt süresine bakıldığında yaşayan 50 hastada 5 ± 3.8 gün, lökopenik olmayan 79 hastada 6.9 ± 4.9 gündü; tersine lökopenik olmayanlarda yanıt süresi anlamlı olarak uzun bulundu ($P=0.008$).

136 (%58.1) atak sekonder, 98 (%41.8) atak primer bakteremiydi. Sekonder ve primer bakteremi ile enfeksiyondan ölüm arasında ilişki saptanmadı ($P=0.270$); 91 enfeksiyon kaynaklı ölüm vakasının 60'ı (%65.9) sekonder, 31'i (%34) primer bakteremiydi.

APACHE II Skoru 17 ve üstünde olan 149 (%63.6), 17'nin altında 85 (%36.3) vaka bulunmaktaydı. APACHE II Skoru 17 ve üstü olan vakalarda enfeksiyondan ölüm oranının anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($P<0.001$); APACHE II Skoru 17 ve üstü olan 149 vakanın 78 (% 52.0)'i enfeksiyondan dolayı ölmüştü.

Hayatta kalan 129 bakteremi olgusundan 45'inde (%34.8) etken nonfermentatif bakteriydi ve klinik yanıt süresi ortalaması 7.1 ± 5.8 gündü; 84'ü (%65.1) enterobakteriydi ve yanıt süresi ortalaması 5.7 ± 3.7 gündü. Nonfermentatif bakteremilerde antibiyotiğe yanıt süresinin anlamlı olarak uzun olduğu tespit edildi ($P=0.049$).

Karbapeneme dirençli bakteremilerdeki yanıt süresi ortalama 7.7 ± 6.0 , duyarlı grupta 5.5 ± 3.7 gündü; karbapenem dirençli bakteremide yanıt alma süresi anlamlı olarak daha uzundu ($P=0.008$).

VİP'i olan ve klinik yanıt alınmış 24 (%18.6) vakada ortalama yanıt süresi 9.3 ± 6.1 gün, VİP'i olmayan 105 (%81.3) vakada 5.4 ± 3.8 gündü; VİP'li hastalarda antibiyotiğe daha geç yanıt alınabilmişti ($P=0.0001$).

Klinik yanıt alınmış 129 (%55.1) vakanın 59'unun (%45.7) APACHE II skoru 17 ve üstü idi; bu grupta yanıt süresi ort 6.9 ± 5.3 gündü. Skoru 17 altı olan 70'inde (%54.2) ise yanıt süresi ort 5.5 ± 3.7 gün olup aradaki fark anlamlı idi ($P=0.045$).

Klinik yanıt alınmış 129 vakanın 58'i (%44.9) bakteremi öncesi 1 ay içinde cerrahi işlem görmüştü; bu hastalarda klinik yanıt 7.1 ± 5.2 günde alınmış; cerrahi görmemiş olanlarda ise yanıt 5.4 ± 3.9 günde alınmıştır. Son 1 ay içinde cerrahi bir işlem görmüş hastaların yanıt süreleri anlamlı olarak daha uzun idi ($P=0.018$). Enfeksiyon

nedeniyle ölen 91 vakadan 50'si (%54.5) cerrahi prosedür geçirmiş, 41'i (%45) geçirmemişti, aradaki fark anlamlı bulunmadı ($P=0.157$).

Polimikrobiyal bakteremiler içinde 27 (%44.2) hasta enfeksiyon nedeniyle, 34 (%55.7) hasta ise diğer nedenlerle ölmüştü. Enfeksiyon nedenli ölümlerden 27'si (%29.6) polimikrobiyal bakteremilerde gözlenirken, 64'ü (%70.3) monomikrobiyal bakteremilerde gerçekleşmiştir. Baktereminin polimikrobiyal olmasının enfeksiyondan ölüme anlamlı etkisi bulunamamıştır ($P=0.317$). Ayrıca polimikrobiyallerde yanıt süresi ort 7.5 ± 4.1 gün iken monomikrobiyallerde 5.8 ± 4.6 gündü; polimikrobiyallerde süre anlamlı olarak daha uzundu ($P=0.048$).

Hastaneye yatış öncesi son 3 ayda gram negatiflere etkili antibiyotik almış olan 190 (%81.1) hastanın 94'ünün (%49.4) karbapenem dirençli, 91'inin (%47.8) duyarlı olduğu görüldü. Diğer bir açıdan karbapenem dirençli 101 vakanın 94'ü yani %93'ü son 3 ayda antibiyotik kullanmıştı ancak bunun etken mikroorganizmanın karbapenem dirençli olmasına etkisi gösterilemedi ($P=0.583$). Yine önceki antibiyotik kullanımının kinolon ($P=0.469$), 3. kuşak sefalosporin ($P=0.876$), aminoglikozid ($P=0.232$) ve XDR ($P=0.558$) direncine anlamlı etkisi olduğu da gösterilemedi. Son 3 ayda gram negatif etkili antibiyotik kullanan 190 vakanın 124'ünde (%65.2) üreyen bakteri kinolon dirençli, 66'sında (%34.7) duyarlıydı. Antibiyotik kullanım öyküsü olmayan 16 vakanınsa 9'u kinolon, 4'ü aminoglikozid, 11'i 3. kuşak sefalosporin dirençliydi. 190 vakanın 79'u (%42.4) aminoglikozid dirençli, 127'si (%66.8) sefalosporin dirençliydi. XDR olan 7 vaka da son 3 ay içinde gram negatif etkili ab kullanmıştı.

Başlangıçta uygun ampirik antibiyotik başlanan hastalarda yanıt süresi ortalama 5.5 ± 3.7 gün, uygunsuz başlananlarda 6.8 ± 5.1 gündü; ampirik olarak uygun antibiyotik başlanmasıyla yanıt süresi arasındaki ilişkinin P değeri 0.059'du; uygunsuz antibiyotik başlananlarda enfeksiyondan ölüm anlamlı olarak fazlaydı ($P<0.001$).

Enfeksiyon kaynaklı ölümle ilgili olarak yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.10'dadır:

Tablo 4.10. Bakteremi Özelliklerinin Enfeksiyon Kaynaklı Mortaliteye Etkileri

Enfeksiyon kaynaklı ölüm	P değeri	[%95 CI]
Karbapenem dirençli bakteremi	0.023	1.149 - 6.501
VİP	0.005	1.367 - 5.619
APACHE II ≥ 17	0.001	1.716 - 8.140
Nonfermentatif bakteremi	0.568	0.390 - 1.675
Ampirik uygunsuz tedavi	0.011	1.269 - 6.248
Son 1 ayda cerrahi	0.235	0.774 - 2.829
Polimikrobiyal bakteremi	0.369	0.343 - 1.486
Yas 65 \geq	0.651	0.591 - 2.315

Klinik yanıt süresine ilişkin olarak da yapılan lojistik regresyon analizi sonucu Tablo 4.11'dedir.

Tablo 4.11. Bakteremi Özelliklerinin Klinik Yanıt Süresine Etkileri

Klinik yanıt süresi	P değeri	[%95 CI]
Karbapenem dirençli bakteremi	0.069	0.157 1.072
VİP	0.000	0.050 0.409
APACHE II ≥ 17	0.007	0.182 0.760
Nonfermentatif bakteremi	0.961	0.435 2.397
Ampirik uygunsuz tedavi	0.239	0.286 1.366
Son 1 ayda cerrahi	0.127	0.290 1.166
Polimikrobiyal bakteremi	0.651	0.334 1.983
Yas 65 \geq	0.437	0.640 2.802

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda vakaların yaş ortalaması 55.9 ± 18.4 , % 60.6'sı erkek, % 39.3'ü kadındı; %49.5'i YBÜ'de takip edilmekteydi. Pekçok çalışmada da bu dağılımların benzer olduğu görüldü; **Marra** ve ark. (2011)'nin 3 yıllık HKKDE sürveyans analizlerinde 2563 hasta verisi analiz edilmiş, yaş ortalamaları 50.6 ± 24.8 , %56.1'i erkek, %43.9'u kadın, %49'u YBÜ takipli olduğu görülmüştür. **Chang** ve ark.'nın (2010) Tayvan'da yaptıkları bir yıllık HKKDE vakalarını topladıkları retrospektif çalışmada YBÜ'de takip %42.5'dir.

Sonuçlarımızda %61.5 atak sekonder, %38.4 atak primer bakteremiydi. **Mitt** ve ark.'nda (2009) bu oranlar sekonder %42, primer %58 olarak bulunmuştur. Bizdeki sekonder bakteremi oranı pekçok çalışmaya göre yüksek bulundu; 3. basamak hastane olarak komorbiditesi fazla, kompleks hastaların takip edildiği düşünülürse vakaların sekonder bakteremi fazlalığı açıklanabilir bir durum olabilir.

Çalışmamızda komorbid özelliklerden biri olan son bir ayda cerrahi işlem görme sıklığı %49.1 idi. **Garrouste-Orgeas** ve ark.'nın (2000) HKKDE prospektif çalışmasında da %41 hasta cerrahi işlem görmüştür.

Vakalarımızdaki eşlik eden hastalıklar en fazla %41.4 pulmoner, %37.1 renal sistem hastalıkları, %28.6 HT idi. Ayrıca %6.4 solid tümör, %6.8 hematolojik hastalık, %16.2 transplant hastasıydı. **Marra** ve ark.'nın (2011) çalışmasında komorbid hastalıklardan sık olanlar malignansiler (%24.2), Nörolojik hastalıklar (%12.1) ve KVS hastalıklarıdır (%11.4). **Garrouste-Orgeas** ve ark.'nda (2000) en fazla DM (%13) ve KOAH (%6)'dır. Çalışmalarda ele alınan hastanelerin hasta profilleri, ülkelerdeki kronik hastalık yoğunlukları ve gelişmişlik düzeylerindeki farklılıklar ve çalışmaların genellikle sürveyans çalışmaları olması gibi nedenlerle komorbid durumların sıklığı çalışmalarda farklı çıkmış olabilir.

Çalışmamızda %38.4 atak aynı zamanda VIP tanılı ve %66.2 atakta da SVK bulunmaktaydı. **Marra** ve ark.'nda (2011) SVK hastaların %70.3'ünde, ventilatör desteği ise %33.8'inde mevcuttur. **Garrouste-Orgeas** ve ark.'nda (2000) %48 SVK, %27 ventilatör desteği mevcuttur. **Alexandre** ve ark.'nın (2011) çalışmasında

potansiyel risk faktörlerinden biri %70.3 SVK bulunmasıdır; mortalite oranı %40 ve en fazla YBÜ’de yatan hastalarda görülmüştür; YBÜ’de en fazla *Acinetobacter spp.* (%15.2) , *Klebsiella spp.* (%11.8) ve *P. aeruginosa*’dır (%10); servis hastalarında ise sıralama *Klebsiella spp.* (%14.5), *Acinetobacter spp.* (%10) ve *P. aeruginosa*’dır (%7.9). **Mitt** ve ark.’nda (2009) YBÜ’de *Pseudomonas spp* (%20.6) anlamlı yüksektir, %27.8 *Klebsiella spp*, %11.3 *E.coli* tespit edilmiştir. Bu konudaki değişik veriler her hastanenin kendi özelliklerinin, hasta popülasyonunun, florasının farklı olması ve çalışmaların eş zamanlı olmamasından olabilir.

Köseoğlu ve ark.’nın (2001) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde yaptığı, 3 yıllık izleme topladıkları GN HKKDE’lerinde %8.4 İmipenem ve Meropenem direnci, %19.6 pip/taz direnci olduğu tespit edilmiştir; birinci sıradaki etken (%33) *E. coli*, ardından (%22.1) *Klebsiella spp.*, (%15.8) *Enterobacter spp.*, (%13.8) *Pseudomonas spp.* görülmüştür, *Acinetobacter spp.* %3.5’la daha az gözlenmiştir. ESBL üretimi %27.8 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki ESBL oranı %66.6, karbapenem direnci %46.4’dü, en fazla olarak saptanan HKKDE etkenleri sırasıyla *Acinetobacter spp.* (%31.2), *E. coli* (%26.9), *Klebsiella spp.* (%23) bulunmuştu.

Chang ve ark.’nın (2010) Tayvan’da bir yıllık retrospektif olarak HKKDE’ye neden olan nonfermentatifleri derleyerek yaptıkları çalışmada *P. aeruginosa* sıklığı %55.6, *A. baumannii* %17.5 ve *S. maltophilia* %9 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda sekonder bakteremide en sık kaynaklar %56.1 akciğer, %26.5 üriner sistem, %24.4 abdomen, çok kaynaklı oluş %30.7 olarak tespit edildi. **Chang** ve ark.’nda (2010) %22.2 akciğer, %14.9 üriner sistem, %11.3 abdomendir. **Garrouste-Orgeas** ve ark. (2000) %35 abdomen, %12 üriner sistem, %12 yumuşak doku, %4 akciğeri kaynak olarak tespit etmişlerdir, olgularının %2’sinde birden fazla kaynak söz konusudur.

Çalışmamızda enfeksiyon nedeniyle ölen hastalar değerlendirildiğinde kaynak olarak en fazla %44.1’i akciğer, %16.1’i cerrahi alan, %7.3’ü abdomen ve %7.3’ü üriner sistem olarak bulundu. **Mitt** ve ark.’nın (2009) 2 yıllık ulusal surveyans çalışmasında

da mortal seyirli HKKDE'lerde akciğer (%32) en fazla kaynaktır; fakat cerrahi alan ve abdomen kaynaklılarda mortalite anlamlı yüksek bulunmuştur.

Primer bakteremilerin %30'u kateter ilişkili idi ve %40'ı ölümlerle sonuçlanmıştı. **Mitt** ve ark.'nda (2009) primer bakteremilerin %47'si kateter ilişkili olarak bulunmuş, %31'i ölümlerle sonuçlanmıştır. **Mermel**'in (2000)' çalışmasında primer kan dolaşımı enfeksiyonlarının %85'i kateter kaynaklıdır, mortalite oranı da %25'dir.

GNB olgularımızın yatış gününden sonra 27.2 ± 32.5 (ortanca 17) günde alınan kan kültüründe üremesi oldu. **Mitt** ve ark.'nın (2009) Estonya'daki çalışmasında bu süre ortanca 13 (min 1-mak 124) gündür.

Çalışma vakalarının % 26'sı polimikrobiyaldi; **Marra** ve ark.'nın (2011) çalışmasında %95.5'i monobakteriyal iken **Laupland** ve ark.'nın (2004) YBÜ'lerdeki çalışmasında polimikrobiyal HKKDE %22, **Chang** ve ark.'nda (2010) %28 olarak bulunmuştur. Bu çalışmalarda çoklu üremelerde Stafilokoklar ve Enterokoklar en fazla koinsidans göstermiştir. Çalışmamızda da polimikrobiyal bakteremilerde en fazla izole edilen bakteriler Enterokoklar (%22) ve KNS (%18) idi.

Çalışmamızda enfeksiyon nedeni mortalite %38.8 bulundu. Bu ölümlerin %40.6'sında *Acinetobacter spp.*, %27.4'ünde *Klebsiella spp.*, %19'unda *E. coli* kan kültüründe üreyen etkenlerdi. **Marra** ve ark.'nda (2011) en fazla mortalite YBÜ'de *Acinetobacter*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* bakteremileri ile, serviste ise *Acinetobacter*, *Pseudomonas* ve *Serratia* iledir.

Çalışmamızda izole edilen bakteriler %31.2 *Acinetobacter spp.*, %26.9 *E. coli*, %23.0 *Klebsiella spp.*, %8.9 *Pseudomonas spp.*, %2.9 *Enterobacter spp.*, %2.1 *Proteus spp.* ve %0.8 *Serratia marcescens* idi. **Garrouste-Orgeas** ve ark. (2000) %33.9 *E. coli*, %21.4 *Pseudomonas spp.*, %14.2 *Klebsiella spp.*, %7.1 *Enterobacter spp.*, %5.3 *Acinetobacter spp.*, %7.1 *Serratia*, %5.3 *Proteus* izole etmişlerdir. **Saied** ve ark.'nın (2011) çalışmasında Mısır'da 3 üniversite hastanesinde bir yıllık EKK aktif süreyans sonuçları derlenerek HKKDE verileri analiz edilmiştir; %27 *Klebsiella pneumoniae* ve %3.8 *E. coli* saptanmış, ESBL pozitifliği *Klebsiella*'da %80.6, *E.*

coli'de %40.9'dur. İmipenem direnci *P. aeruginosa*'da %23.5, *A. baumannii*'de %27.6 olarak tespit edilmiştir. Seftazidim direnci *Enterobacteriaceae*'da %65.7'dir. ÇİD neden olan faktörlerin içinde en önemlisinin, başlangıç tedavisinin duyarlılık sonuçları çıkmadan uygulanması olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda karbapenem direnci *Klebsiella spp.*'de %48.1, *Acinetobacter spp.*'de %93.1, *Pseudomonas aeruginosa*'da %38.1'di; kolistin direnci *Klebsiella spp.*'de %25, *Acinetobacter spp.*'de %14.1'di.

Çalışma grubumuzda, bakteremi etkeni tespit edildikten sonraki etkene yönelik tedavide %31.6 vakaya kolistin başlanırken, %30 vakaya imipenem ya da meropenem başlanmıştı. Kombine tedaviye eklenen kurtarma tedavisi kabul edebileceğimiz diğer antibiyotiklerden en fazla tercih edilenler Sulbaktam, Tmp/smx ve Tigesiklin'di. Potansiyel dirençli gram pozitif bakteremiler içinse Daptomisin ve Teikoplanin en fazla tercih edilmişti. %26.4 atakta monoterapi, %73.5 atakta çoklu antibiyotik uygulanmış olduğu görüldü. Çoklu antibiyotik tedavisinin fazla olmasının nedenleri hastaların komorbidite oranlarının yüksekliği, böylece de immunité yetersizliği, direnç oranlarının fazla, özellikle de ÇİD'li suşların artmış olması, hastaların genel durumunun bozuk olması olabilir. Tek ve çoklu antibiyotik tedavilerinde etkene yönelik olarak kolistin başlanan %39.7 vaka bulunmaktaydı. Bunun ünitemizde kolistin'in başlanma oranının ne kadar yüksek olduğunu ve aslında dirençli suşların ne kadar çok arttığını gösterdiğini düşünmekteyiz.

Etken belirlendikten sonra %41.5 atakta başlanan ampirik antibiyotik değiştirilmemiş, % 58.5 atakta kan kültüründe üreyen etkene yönelik antibiyoterapi düzenlemesi yapılmıştı. Buradan çalışmamızda görülen atakların yaklaşık yarısında başarılı bir ampirik antibiyotik tedavisinin başlandığı sonucu çıkartılabilir. Hastaların etkene yönelik antibiyotiğe başlanma süreleri ortalaması 2.7±2.5 gün (ortanca 2 gün, min 1-mak 16) idi. Atakların %45.9'una 1. günde etkene yönelik antibiyotik başlanmış iken, % 76.6'sına 3 gün içinde etkene yönelik antibiyotik başlanmıştı; bu da efektif tedaviye başlamadaki kısmen başarı olarak değerlendirilebilir.

Ampirik başlanan antibiyotik uygunluğu değerlendirildiğinde %42.7 vakada başarılı olunamadığı görüldü ve enfeksiyon nedeni mortalitede karbapenem dirençli bakteremi, VİP, APACHE II yüksekliği ile birlikte bağımsız faktör olarak tespit edildi. **Garrouste-Orgeas** ve ark.'nın (2000) yaptığı çalışmada 1 yıllık izlemde YBÜ'deki HKKDE'lerin %46'sı mortal seyretmiştir, nötropeni ve ventilatör desteği mortal seyiri etkileyen bağımsız faktörlerdir. %44'ü uygunsuz ampirik antibiyotik tedavisi almıştır; fakat mortalite ile ilgisi gösterilememiştir.

European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (**EARS-Net**), İtalya'da 2009-2010'da karbapenem dirençli *Klebsiella spp.*'nin %2'den %15'e artış gösterdiğini ve özellikle akciğer, kan ve üriner sistem enfeksiyonlarında bu yönde artış olduğunu belirtmiştir. Avrupa'daki 2013-2014 sürveyans verileri de internetten Eurosurveillans sayfasından yayınlanmış (**Monaco** ve ark. 2014) ve karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşları toplanarak analiz edilmiş, %43 kolistin direnci tespit edilmiştir. Ayrıca %6 Tigesiklin direnci ve %1 PDR rapor edilmiştir. Çalışmamızda ise *Klebsiella spp.*'de kolistin direnci %25, karbapenem direnci %48.1'di; karbapenem direncinin daha yüksek, kolistin direncinin ise daha düşük olduğu gözlemlendi.

EARS-Net verilerinde *E. coli*'de 2010'a göre 2013'de 3. kuşak sefalosporin direnci %9.5'dan %12.6'lara ulaşmıştır; Enterobacteriaceae'da karbapenem direnci %4.6'dan %8.3'e yükselmiş; *Acinetobacter* suşları arasında kolistin direnci %5 bulunmuştur.

RSHM USBİESA'dan (2010) tüm Türkiye Devlet ve Üniversite Hastanelerinden derlenen verilere göre 2010'ların Türkiye'sinde karbapenem dirençli *P. aeruginosa* %31.1, *Acinetobacter baumannii* %69'dur. Bu rakamlar üniversite hastanelerinde sırasıyla %35.8 ve %70.4'tür. **Marra** ve ark. (2011) *Acinetobacter spp.*'de karbapenem direncini %55.9, *Pseudomonas aeruginosa*'da %36.8 bulmuşlardır. Çalışmamızda karbapenem direnci %46.4, kolistin direnci ise %14.8'di. XDR olan 7 bakteri de *Acinetobacter*'di; *Acinetobacter spp.*'leri içinde %93.1'i karbapenem dirençli iken yalnızca %6.8'i karbapenem duyarlıydı.

Çalışmamızda sekonder ve primer bakteremi ile enfeksiyondan ölüm arasında ilişki görülmedi ($P=0.270$). 91 enfeksiyon kaynaklı ölüm vakasının 60'ı (%65.9) sekonder, 31'i (%34.0) primer bakteremiydi.

APACHE II Skoru 17 ve üstü olan vakalarda enfeksiyondan ölüm anlamlı olarak fazla bulundu ($P<0.001$). Bu sonuç beklenebilecek bir durumdu; APACHE II skoru yüksek olan hastalarda zaten immun sistem ve diğer organ yetmezliklerinin de mevcut olduğu düşünülür.

Yaşayan hastalarda bakteremi ataklarının 34.8'i nonfermentatif bakterilerle gelişmişti ve yanıt süresi ortalama 7.1 ± 5.8 gündü. Nonfermentatif bakteremilerde antibiyotik yanıt sürelerinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bulundu ($P=0.049$). Bu gruplarda yüksek karbapenem ve kolistin direncini etkin tedaviyi geciktirmiş olabileceği düşünülür.

Başlangıçta uygunsuz ampirik antibiyotik başlananlarda klinik yanıt süresi 6.8 ± 5.1 gündü; ampirik olarak uygun antibiyotik başlanmasıyla yanıt süresi arasında ilişki anlamlı bulunmamakla birlikte P değeri 0.05'e çok yakındı ($P=0.059$); ayrıca enfeksiyon nedenli mortalite anlamlı yüksek bulundu. **Micek** ve ark.'nın (2005) Washington'da yaptıkları, 6 yıllık *Pseudomonas spp.* bakteremilerinin incelendiği retrospektif çalışmada olguların %21'inin mortal seyrettiği, başlangıç tedavisinin uygunsuz oluşu, KBY oluşu, HKKDE'nin akciğer kaynaklı oluşu ve YBÜ'de takip ediliyor olmanın mortaliteyi artırdığı, başlangıçta uygun ve kombine antibiyotik tedavisinin ise mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada %24.6 olguda başlangıç tedavisi uygunsuzdur. **Emad** ve ark.'nın (2000) ABD'de bir üniversite hastanesindeki 2 yıllık prospektif kohort çalışmasında, HKKDE vakalarının %29.9'unda başlangıç ampirik tedavisi uygunsuzdur ve mortalite bunlarda anlamlı olarak daha yüksektir. Tüm enfeksiyonlar arasında HKKDE oranı %10'dur, ortalama APACHE II skoru 23.4 ± 8.7 'dir.

Çalışmamızda karbapenem dirençli bakteri ile enfeksiyon ($P=0.008$), hastada VİP olması ($P<0.001$), son bir ay içerisinde cerrahi girişim uygulanmış olması ($P=0.018$)

ve APACHE II skorunun ≥ 17 olmasının ($P=0.045$) gecikmiş yanıt süresine, dolayısıyla daha uzun süre hastanede yatışa neden olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızda lökopenik olan hastaların %38.8'inin enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybettiği tespit edildi; ancak, lökopenik olmakla enfeksiyon nedeni ölüm arasında ilişki görülmedi ($P=0.551$). Hastanemizde enfeksiyon konsültasyonları-takipleri, özellikle hematoloji ve onkoloji bölümlerine günlük olarak yapıldığından, uygun tedavi başlama sürelerinde gecikme yaşanmamakta ve bu hastalar çoğunlukla diğer nedenlere bağlı mortal seyretmektedir. Yine lökopenik grupta klinik yanıt süresine bakıldığında yaşayan 50 hastada ortalama 5 ± 3.8 gündü, lökopenik olmayan 79 hastada ise 6.9 ± 4.9 gündü; lökopenik olmayan hastalarda yanıt süresi anlamlı olarak uzundu ($P=0.0083$).

Sood ve ark.'nın (2012) Hindistan'daki bir yıllık prospektif çalışmasında nötropenik hastalardaki HKKDE'lerde baskın olarak bulunan patojen *Acinetobacter spp.*'dir (%25.6). İkinci sırada ise *Pseudomonas spp* gelmektedir ve hem *Acinetobacter spp.* hem de *Pseudomonas spp.*'de ÇİD yüksektir (sırasıyla %90 ve %76.9). Bizim çalışma grubumuzdaki lökopenik hastalarda en fazla izole edilen bakteri *Acinetobacter spp* ve *Klebsiella spp.* idi (%31.2).

Karbapenem dirençli vakaların %93'ünde son 3 ayda antibiyotik kullanımı vardı; fakat bunun karbapenem direncine anlamlı etkisi gösterilemedi ($P=0.583$). Yine önceki antibiyotik kullanımının kinolon ($P=0.469$), üçüncü kuşak sefalosporin ($P=0.876$) ve aminoglikozid ($P=0.232$) direncine anlamlı etkisi olduğu da gösterilemedi. Toplum genelinde de en fazla kullanılan ilaç türünün her gruptan antibiyotikler olduğu göz önüne alındığında, çalışma vakalarının %81.1'i son üç ayda GN etkili antibiyotik almıştı, almayan sayısı çok az olduğundan anlamlı sonuç bulunamamış olabilir.

VI. SONUÇLAR

Sonuç olarak:

PDR-XDR suşlarla bakteremi gelişen vakalarda APACHE II skorunun yüksek (17 ve üstü) olduğu görüldü. Yine cerrahi işlem görmüş olan vakalarda da karbapenem direncinin yüksek olduğu gösterildi.

Başlangıçta uygun olmayan ampirik tedavinin enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümü anlamlı olarak artırdığı görüldü. APACHE II Skoru yüksek olan olgularda beklendiği üzere enfeksiyon kaynaklı ölüm de fazlaydı. Kolistin ve karbapenem dirençli suşlarla bakteremi gelişen hastalarda bu etki görülmedi. Çok değişkenli analiz sonucunda HKKDE gelişen hastalarda enfeksiyona bağlı ölümü belirleyen bağımsız değişkenler olarak üreyen bakterinin karbapenem dirençli olması, VİP, APACHE II ≥ 17 ve ampirik olarak uygunsuz tedavi alımı saptandı.

Klinik yanıt süresi, genel olarak hastanede kalış süresini belirleyen önemli bir parametredir. Çalışmamızda nonfermentatif suşlarla bakteremi, karbapenem dirençli suşlarla bakteremi, VİP, YBÜ'de yatış, APACHE II skorunun ≥ 17 olması, son bir ayda cerrahi işlem uygulanmış olması, yaşın ≥ 65 olması, polimikrobiyal bakteremi yanıt süresinin uzamasına neden olan faktörler olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde bu faktörler içerisinde VİP ve APACHE II skoru yüksekliğinin yanıt süresini belirleyen bağımsız değişkenler olduğu bulundu.

ÖZET

Günümüzde “hastane kaynaklı enfeksiyonlar” veya yeni adlandırmayla “sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar”, sağlıkçıların, epidemiyologların uğraşlarında ilk sırayı almıştır. SBİE hastanede kalış süresini uzatmakta, sağlık harcamalarını, morbidite ve mortaliteyi artırmakta, yaşam kalitesini bozarak, iş gücü ve üretkenlik kaybına, bazen de hukuki sorunlara neden olmaktadır. SBİE arasında KDE gittikçe artış göstermiş ve bazı araştırmalarda birinci sırada yer almaya başlamıştır. GN bakteriler, SBİE’ye neden olan etkenlerin başında gelmekte ve bu grupta tedavi konusunda sorun yaşadığımız ÇİD gittikçe artmaktadır.

YBÜ ve servis hastalarında, gram negatif bakterilerden kaynaklanan hastane kökenli bakteremilerin etkenlerinin, dirençli bakterilerle bakteremi gelişmesine neden olan faktörlerin araştırılması amacıyla, AÜTF Cebeci ve İbn-i Sina Hastaneleri’nde, 2013 yılı boyunca tespit edilen GN HKKDE verileri tarandı. Taramalar sonucu 234 HKKDE atağına ulaşıldı.

Vakaların dosyalarından ve hasta raporlarından demografik özellikleri, kan kültürü alındığındaki vücut sıcaklığı, kan basıncı, genel durumunu belirleyici veriler araştırılarak, laboratuvar değerleri de taranıp APACHE II skorları hesaplandı, yanıt süreleri bulundu, ek hastalıklar, cerrahi öykü, antibiyotik kullanımı belirlendi, ölüm nedeni enfeksiyon nedeni ve diğer diye ayrılarak analizler yapıldı. Çeşitli faktörlerin sonuç (bakteremi, dirençli bakteriyle bakteremi, ölüm, sağ kalım, yatış süresi) üzerine etkileri değerlendirildi.

Çalışmamızda PDR-XDR suşlarla bakteremi gelişen vakalarda APACHE II skorunun yüksek (17 ve üstü) olduğu, cerrahi prosedür görmüş olan vakalarda da karbapenem direncinin yüksek olduğu gösterildi. Başlangıçta uygun olmayan ampirik tedavinin enfeksiyonlardan kaynaklanan ölümü anlamlı olarak artırdığı görüldü. APACHE II Skoru yüksek olan olgularda beklendiği üzere enfeksiyon kaynaklı ölüm de fazlaydı. Çok değişkenli analiz sonucunda HKKDE gelişen hastalarda enfeksiyona bağlı ölümü belirleyen bağımsız değişkenler olarak üreyen bakterinin karbapenem dirençli olması, VİP, APACHE II ≥ 17 ve ampirik tedavinin uygunsuz tedavi alımı saptandı. Klinik yanıt süresi, genel olarak hastanede kalış

süresini belirleyen önemli bir parametredir. Çalışmamızda nonfermentatif suşlarla bakteremi, karbapenem dirençli suşlarla bakteremi, VİP, YBÜ’de yatış, APACHE II skorunun ≥ 17 olması, son bir ayda cerrahi işlem uygulanmış olması, yaşın ≥ 65 olması, polimikrobiyal bakteremi yanıt süresinin uzamasına neden olan faktörler olarak tespit edildi. Çok değişkenli analizde bu faktörler içerisinde VİP ve APACHE II skoru yüksekliğinin yanıt süresini belirleyen bağımsız değişkenler olduğu bulundu.

Anahtar Sözcükler: Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyon, Hastane Kökenli Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, Sürveyans, Gram Negatif Bakteremi

SUMMARY

Hospital acquired infections, newly called health care associated infections (HAI), are ranking as number one problem for infectious diseases specialist and epidemiologists. HAI cause excess mortality, morbidity and increased health care expenditures. Among HAI, bacteremia caused by gram negative bacteria has received a great attention because of its high morbidity and mortality and limited development of new antimicrobial agents with anti-gram negative activity.

To identify risk factors for development of hospital acquired gram negative bacteremia and its results in terms of morbidity, mortality, and antibiotic resistance we analysed all gram negative bacteremia occurred in 2013 in Ankara University Hospitals. A total of 234 gram negative bacteremia was identified. Age, sex, APACHE II scores, laboratory values, physical findings of the patients and the effect of these parameters on survival and time to clinical improvement were recorded.

Bacteremia with multi-drug resistance bacteria was significantly higher in patients who have a high (>16) APACHE II score and who received surgical procedure. Mortality was higher in patients who have treated with inappropriate antibiotics empirically and have a high (>16) APACHE II score. It was found that, an APACHE II score higher than 16, ventilatory associated pneumonia (VAP), inappropriate first-line antibiotherapy, recent surgical operation, being in intensive care unit, and bacteremia with a carbapenem resistant strain were the parameters that lengthen duration for the clinical cure. In multivariate analysis VAP and high APACHE II score were found to be the main factors for delayed clinical improvement.

Key words:

Health-care associated infections, Hospital acquired blood stream infection, surveillance, gram negative bacteremia

KAYNAKLAR

Burke JP (2003). Infection control: a problem for patient safety. *New England Journal Medicine* **348**:651–656.

CDC, (2006). Management of MDROs in Healthcare Settings.

Chang, T., Lee, C., Liu, J., (2010). Clinical Characteristics and Risk Factors for Fatality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Glucose Non-fermenting Gram-negative Bacilli. *journal of Microbiology Immunology Infection* **43(3)**:233–239

Chuang, Y.C., Sheng, W. H., Li, S. Y., Lin, Y. C., Wang, J. T., (2011). Influence of genospecies of *Acinetobacter baumannii* complex on clinical outcomes of patients with acinetobacter bacteremia. . *Clinical Infection Diseases* **52**: 352–360.

Collin, B.A., Leather, H.L., Wingard, J.R., Ramphal, R. (2001). Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clinical Infection Diseases* **33**: 947–953.

Emad, H.İ., Herman, G., Ward, S., Fraser, V.J., Kollef, M.H., (2000). The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest* **118(1)**: 146-155

Friedman, N.D., Korman, T.M., Fairley, C.K., Franklin, J.C., Spelman, D.W., (2002). Bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: An Analysis of 45 Episodes. *Journal of Infection* **45**: 47-53

Garrouste-Orgeas, M., Chevret, S., Mainardi, J.L., Timsit, J.F., Misset, B., Carlet, J. (2000). A one-year prospective study of nosocomial bacteraemia in ICU and non-ICU patients and its impact on patient outcome. *Journal of Hospital Infection* **44**: 206–213

Harbarth, S., Sax, H., Gastmeier, P., (2003). The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *Journal of Hospital Infection* **54** (4): 258-266.

Jacoby, G.A., Munoz-Price, L.S., (2005). The New B- Lactamases. *New England Journal Medicine* **352**: 380.

Kang, C., Song, J., Chung, D.R., Peck, K.R., Ko, K.S., Yeom, J-S., Ki, H.K., Son, J.S., Lee, S.S., Kim, Y-S, Jung, S., Kim, S., Chang, H., Ryu, S.Y., Kwon, K.T., Lee, H., Moon, C., Korean Network for Study of Infectious Diseases (KONSID), (2011). Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia

Journal of Infection **62**: 26-33

Köseoğlu, Ö., Kocagöz, S., Gür, D., Akova, M., (2001). Nosocomial bloodstream infections in a Turkish university hospital: study of Gram-negative bacilli and their sensitivity patterns. *International Journal of Antimicrobial Agents* **17**: 477–481

Lahiri, K.K., Mani, M.S., Purai, S.S., (2004). Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: Clinical significance and antimicrobial sensitivity. *Medical Journal Armed Forces India (MJAFI)* **60**:7-10.

Levin, A. S., Barone, A.A., Penc, J., Santos, M.V., Marinho, I.S., Arruda, E.A.G., Manrique, E.L., Costa, S.F., (1999). Intravenous Colistin as Therapy for Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* *Clinical Infection Diseases* **28(5)**:1008-11.

Marra, A.R., Camargo, L.F.A., Pignatari, A.C.C., Sukiennik, T., Behar, P.R.P., Medeiros, E.A.S., Ribeiro, J., Correa, L., Guerra, C., Brites, C., Pereira, C.A.P., Carneiro, I., Reis, M., de Souza, M.A., Tranchesi, R., Barata, C.U., Edmond, M.B., Brazilian SCOPE Study Group (2011). Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Journal of Clinical Microbiology* **28**: 1866–1871.

Mermel, L.A., (2000). Prevention of Intravascular Catheter–Related Infections. *Annals Internationales Medicine* 132(5):391-402

Micek, S.T., Lloyd, A.E., Ritchie, D.J., Reichley, R.M., Fraser, V.J., Kollef, M.H., (2005). *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial *Antimicrobial Treatment antimicrobial agents and chemotherapy*, **49(4)**: 1306–1311

Mitt, P., Adamson, V., Lõivukene, K., Lang, K., Telling, K., Paaro, K., Rõõm, A., Naaber, P., Maimets, M., (2009). Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *Journal of Hospital Infection* **71**: 365-370

NNIS 1986-2003 (2005). *Clinical Infection Diseases* **41**: 848

Öncül, A., Koçulu, S., Eleveli, K., (2012). Bir devlet hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Şişli Eftal Hastanesi Tıp Bülteni* **46**: 1-7

Öztürk, R., (2008). Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar: Sorunlar, Yeni Hedefler ve Hukuki Sorumluluk. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi 60: 23-29

Perencevich, E.N., Stone, P.W., Wright, S.B., Carmeli, Y., Fisman, D.N., Cosgrove, S.E., (2007). Raising standards while watching tSBİE bottom line: making a business case for infection control. *Infection Control Hospital Epidemiology* **28**:1121–1133

Pittet, D., Tarara, D., Wenzel, R.P., (1994). Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* **271**:1598–1601.

Prabhash, K., MedSBİEkar, A., Ghadvalpatil, N., Noronha, V., Biswas, S., Kurkure, P., Nair, R., Kelkar, R., (2010). Blood stream infections in cancer patients: A single center experience of isolates and sensitivity pattern . *Journal of India Infection Diseases* **47**: 184-188

Pronovost, P.J., Miller, M.R., Wachter, R.M., (2006). Tracking progress in patient safety: an elusive target *JAMA* **296**:696–699.

Saied, T., Elkholy, A., Hafez, S.F., Basim, H., Wasfy, M.O., El-Shoubary, W., Samir, A., Pimentel, G., Talaat, M., (2011). Antimicrobial resistance in pathogens causing nosocomial bloodstream infections in university hospitals in Egypt. *American Journal Infection Control* **39**:61

Safdar, N., Crnich, C.J., Maki, D.G., (2001). Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit Associated with Invasive Medical Devices. *Current Infection Diseases Report*. **3**:487–495.

Sayıştay, (2007)

Shanthi, M., Sekar, U., (2010). Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Journal Association Physicians India* **58** :41-4.

Shao, M., Wan, O., Xie, W., Ye, O., (2014). Bloodstream infections among solid organ transplant recipients: Epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality. *Transplantation Reviews* **28**: 176–181

Shojania, Duncan, B.W., McDonald, K.M., Wachter, R.M., Markowitz, A.J., (2001). Making SBİE health care safer: a critical analysis of patient safety practices. *Evidence Report Technology Assessment* **43**:1–668.

Sood, P., Seth, T., Kapil, A., Sharma, V., Dayama, A., Sharma, S., Kumar, S., Singh, A.K., Mishra, P., Mahapatra, M., (2012). Emergence of multidrug resistant acinetobacter blood stream infections in febrile neutropenia patients with haematological cancers and bone marrow failure syndromes. *The journal of Indian medical association* **110(7)**:439-44

Stone, P.W., Pogorzelska, M., Kunches, L., Hirschhorn, L.R., (2008). Hospital Staffing and Health Care–Associated Infections: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* **47**:937–44

Sydnor, E.M., Perl, P., (2011). Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings *Clinical Microbiology Reviews* **24**: 141-173

Şardan, Y.Ç., (2009). Editöryel rewiev *Turkish Journal of Hospital Infections* **4**:7

T.C. SB RSHM, (2010).USBİESA raporu özet veri

T.C.Sayıştay Başkanlığı Performans Denetimi Raporu (2007):“Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar ile Mücadele”

Tekeli, E., (2002). Yoğun Bakım İnfeksiyonlarının Dünü, Bugünü, Yarını (Değişen Profili), *Yoğun Bakım Dergisi* **2**(1):14-34

Tuon, F.F., Gortz, L.W., Rocha, J.L., (2012). Risk factors for pan-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and the adequacy of antibiotic therapy. *The Brazilian journal of infectious diseases* **16**(4):351–356

Valenza, G., Seifert B., Decker-Burgard, S., Laeuffer, J., Morrissey, I., Mutters, R. for the COMPACT Germany Study Group (2012). Comparative Activity of Carbapenem Testing (COMPACT) study in Germany. *International Journal of Antimicrobial Agents* **39**: 255– 258

Warren, D., Zack, E.V., Elward, A.M., Cox, M.J., Fraser, J.,(2001). Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clinical Infection Diseases* **33**:1329–1335.

Vincent, J.L., Bihari, D.J., Suter, P.M., Bruining, H.A., White, J., Nicolas-Chanoin, M., Wolff, M., Spencer, R.C., SBİEmmer, M., (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisor Committee. *JAMA* **274**(8):639-644.

WHO, (2014). Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance.

Winokur, P.L., Canton, R., Casellas, JÇMÇ, Legakis, N., (2001). Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum b-lactamases phenotype of isolates from Europe, the Americas and the Western Pacific Region. *Clinical Infection Diseases* **32**:94

Wisplinghoff, H., Bischoff, T., Tallent, S.M., Seifert, S., Wenzel, R.P., Edmond, M.B., (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infection Diseases* **39**:309–317.

Wisplinghoff, H., Edmond, M.B., Pfaller, M., Jones,R.N., Wenzel, R.P., Seifert, H., (2000). Nosocomial Bloodstream Infections Caused by *Acinetobacter* Species in

United States Hospitals: Clinical Features, Molecular Epidemiology, and Antimicrobial Susceptibility *Clinical Infectious Diseases* **31**:690–7

İnternet Kaynakları

http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20939>
Article submitted on

<http://www.news.sciencemag.org/health/2014/04/first-global-drug-resistance-overview-paints-grim-picture>