



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE TAKİP EDİLEN
GRAM-NEGATİF BAKTERİLERİN NEDEN
OLDUĞU KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI:
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİ**

Dr. Azade KANAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2025



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE TAKİP EDİLEN
GRAM-NEGATİF BAKTERİLERİN NEDEN
OLDUĞU KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI:
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİ**

Dr. Azade KANAT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. İlhami ÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında bilgi ve desteğiyle yanımda olan, yolumu aydınlatan değerli tez danışmanım Prof. Dr. İlhami ÇELİK'e,

Tezime katkı sağlayan ve meslek hayatımda desteklerini içtenlikle esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Üner KAYABAŞ, Doç. Dr. Esma ERYILMAZ EREN ve Doç. Dr. Ayşin KILINÇ TOKER'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlığı daha çekilir ve eğlenceli kılan asistan arkadaşlarıma,

Keyifle çalıştığımız klinik uzman hekimlerimize, hemşirelerimize ve sekreterlerimize,

İstatistiksel analiz sürecinde desteğini esirgemeyen canım kardeşim Büşra KANAT'a ve arkadaşım Emine ARMAN FIRAT'a,

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, sevgileriyle beni ayakta tutan canım annem Nemide KANAT ve canım babam Ömer KANAT'a,

Varlıkları ve destekleri ile beni her daim güçlü kılan ailem; Masume KANAT, H. Taha KANAT, Mine KANAT, M. Sefa KANAT, Z. Ahsen KANAT ve canım arkadaşlarım Dr. Kübra DELLAL'a ve Dr. İbrahim Halil ÖZDEMİR'e en kalbî teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Azade KANAT

KAYSERİ/2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Antibiyotik Tedavisi ve Bakteriyel Direnç.....	8
2.1.1. MDR, XDR ve PDR Tanımları	14
2.1.1.1. MDR	15
2.1.1.2. XDR.....	16
2.1.1.3. PDR	16
2.1.2. Gram Negatif Bakterilerde Direnç Mekanizmaları	17
2.1.2.1. Antibiyotikleri İnaktive Eden Enzim Üretimi	20
2.1.2.1.1. GSBL	21
2.1.2.1.2. Kromozomal İndüklenen Enzimler	22
2.1.2.1.3. Karbapenemazlar	22
2.1.2.2. Antibiyotiğe Geçirgenliğin Azalması / Efluks Pompası.....	24
2.1.2.3. Antibiyotik Bağlanma Yerlerinde Mutasyon	24
2.2. “SORUNLU” GRAM NEGATİF BAKTERİLER.....	24
2.2.1. ÇİD K. Pneumoniae.....	24
2.2.2. P. aeruginosa.....	26
2.2.3. ÇİD A. baumannii	29
2.4. Yeni Terapötiklere Yönelik Artan İhtiyaç.....	32
2.5. KLİNİK	33
2.6. PROGNOZ	34
2.7. RİSK FAKTÖRLERİ	34
2.8. ENFEKSİYON KONTROL	35

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar.....	38
3.2. Mikrobiyolojik Yöntemler.....	38
3.2.1. Bakteri izolasyonu	38
3.2.2. Kolistin Disk Elüsyon Testi.....	39
3.2.3. Seftazidim-Avibaktam Disk Difüzyon Duyarlılık Testi.....	39
3.3. Çalışma grubunun özellikleri	40
3.4. Tanımlar	41
3.5. İstatiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	61
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları	70
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKÇA.....	73

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Kritik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonları: ana kaynaklar ve önde gelen patojenler.....	6
Şekil 2.	2017-2024 döneminde DSÖ bakteriyel öncelikli patojenler listesindeki değişiklikler.....	7
Şekil 3.	Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için IDSA ve ESCMID kılavuzlarının özeti (20).....	12
Şekil 4.	Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan temel antibiyotiklerin etki mekanizmaları.....	13
Şekil 5.	Direnç gruplarının sınıflaması.....	15
Şekil 6.	AMR'nin bakteriyel mekanizmaları: yapısal ve işlevsel adaptasyon (42).	18
Şekil 7.	Karbapenemaz enzimlerin Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasına göre sınıflandırılması.....	23
Şekil 8.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> . Ülkelere göre karbapenemlere (imipenem/meropenem) dirençli invaziv izolatların yüzdesi, DSÖ Avrupa Bölgesi, 2021.....	26
Şekil 9.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Ülkeye göre karbapenemlere (imipenem/meropenem) dirençli invaziv izolatların yüzdesi, DSÖ Avrupa Bölgesi, 2021.....	29
Şekil 10.	<i>Acinetobacter</i> türleri. Ülkeye göre karbapenemlere(imipenem / meropenem) dirençli invaziv izolatların yüzdesi, DSÖ Avrupa Bölgesi, 2021	31
Şekil 11.	Gram-negatif enfeksiyonlar için şu anda insanlarda denenilen alternatif tedavilerin özeti. QS quorum sensing, cAb gizlenen antikorlar, CP kontrol noktası inhibitörleri (78).....	33
Şekil 12.	Hastane ortamlarında optimum antibiyotik kullanımı için klinisyenlerin klinik uygulamalarda uyması gereken temel 10 kural	36
Şekil 13.	Çalışmaya dahil edilen hastalarda eşlik eden komorbiditelerin sıklığı (%)... 45	
Şekil 14.	Etkenlerin dağılımı	49
Şekil 15.	Hastaların takip edildiği yoğun bakım birimine göre mortalite oranları.....	50
Şekil 16.	Kan dolaşımı enfeksiyonlarına yol açan Gram-negatif organizmaların total antibiyotik direnç oranları (%)	53

Şekil 17.	Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastalarda etkenlere göre ölüm ve sağ kalım durumu	55
Şekil 18.	İzolatların antibiyotik direnç kategorisine göre sağ kalım eğrileri (tüm hastalar n=354).....	56
Şekil 19.	Monoterapi, ikili ve üçlü kombinasyon rejimleri kullanılan hastalarda mortalite ve sağ kalım oranları.....	58



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	MDR, XDR, PDR, DTR bakterilerin kurumlara göre tanımlayıcı kriterleri..	17
Tablo 2.	Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan temel antibiyotik sınıflarına karşı direnç mekanizmaları (20).	19
Tablo 3.	EUCAST kriterlerine göre karbapenem MİK değerleri	24
Tablo 4.	Çoklu dirençli gram-negatif basillere bağlı enfeksiyonlar için en sık tanımlanan risk faktörleri (14).....	34
Tablo 5.	Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri	44
Tablo 6.	Kan dolaşımı enfeksiyonu mevcut olan hastaların hastane mortalitesi gelişen ve sağ kalan grubun demografik ve klinik özellikleri	46
Tablo 7.	Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastalarda hastanede ve taburculuk sonrası 30 gün içerisinde ölen ve sağ kalan grubun demografik ve klinik özellikleri	48
Tablo 8.	Dahiliye YBÜ’de takip edilen hastalar ile diğer birimlerde takip edilen hastalar arasında total grupta mortalite açısından anlamlı faktörlerin etkisinin kıyaslanması	51
Tablo 9.	Etkenlerin edinim yerlerine göre mortalite oranları	52
Tablo 10.	Edinim yerlerine göre etkenlerin sınıflandırılması.....	52
Tablo 11.	İzole edilen bakterilerde antibiyotik direnç oranları	54
Tablo 12.	Etkenlere göre direnç profilleri	54
Tablo 13.	Direnç profillerinin mortalite üzerine etkisi	55
Tablo 14.	Etkenlere göre kullanılan ampirik antimikrobiyal ajan seçimi	57
Tablo 15.	Ampirik tedavi uygunluğunun mortalite üzerine sonuçları.....	57
Tablo 16.	Etkene yönelik tedavi alan hastalarda kullanılan antimikrobiyal ajanların sağ kalım ve mortalite açısından değerlendirilmesi	59
Tablo 17.	Taburculuk sonrası 30 gün dahil toplam mortaliteye etki edebilecek her bir faktöre ilişkin univariant ve multivariant cox-regresyon analizi	60

KISALTMALAR

AB-KDE	: <i>A.baumannii</i> - Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AMP	: Antimikrobiyal Peptit
AMR	: Antimicrobial resistance (Antimikrobiyal Direnç)
APACHE-II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II)
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akut solunum zorluğu sendromu)
BL/BLI	: β -laktam/ β -laktamaz İnhibitör Kombinasyonları
CAESAR	: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi)
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
CRE	: Karbapeneme Dirençli Enterobacterales
CR-GNB	: Karbapenem Dirençli Gram Negatif Bakteri
ÇİD	: Çok İlaça Dirençli
ÇİD-GNB	: Çok İlaça Dirençli- Gram Negatif Bakteri
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECDC	: European Centre for Disease Prevention and Control (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)
ESBL	: Extended-spectrum beta-lactamase
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)
GNB	: Gram Negatif Bakteri
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HT	: Hipertansiyon

IDSA	: Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDE	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
KrKP	: Karbapeneme dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemase (<i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemazı)
LBYS	: Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi
MALDI-TOF MS	: Matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon / iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi)
MBL	: Metallo-beta-laktamaz
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>S. aureus</i>
NDM	: New Delhi metallo-beta-lactamase (Yeni Delhi metallo-beta-laktamazı)
PBP	: Penisilin Bağlayan Proteinler
PDR	: Pan-Drug Rezistan
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SOFA	: Sequential organ failure assessment score (Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket)
SVK	: Santral Venöz Kateter
TMP-SXT	: Trimetoprim-sulfametoksazol
USHIESA	: Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterococcus
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
XDR	: Extensively drug resistance (yaygın ilaç dirençli)
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE TAKİP EDİLEN GRAM-NEGATİF
BAKTERİLERİN NEDEN OLDUĞU KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARI:
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Gram-negatif bakterilerin (GNB) neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının morbidite ve mortalite oranları yüksektir ve dünya çapında yaygınlığı daha da artmaktadır. Mevcut çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde GNB'in neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının epidemiyolojisini, klinik ve mikrobiyolojik özelliklerini tanımlamak amaçlanmıştır. İkincil amaç olarak da bu enfeksiyonlara bağlı mortalite oranları ile ilişkili risk faktörlerini ve antimikrobiyal direncin boyutlarının belirlenmesi, uygun antimikrobiyal ilaç kullanımını teşvik edilmesini, ilaca dirençli enfeksiyonların tedavisinde ve mikrobiyal salgınlara önlenmesine yönelik hangi önlemlerin alınması gerektiğine yönelik yol gösterici veriler sunmak olacaktır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, retrospektif gözlemsel kohort çalışması olarak yapılmıştır. 1 Mayıs 2024–31 Aralık 2024 tarihleri arasındaki 8 ayı kapsayan dönemde, hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde takip edilip Enfeksiyon Hastalıkları uzmanları tarafından değerlendirilen, kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Polimikrobiyal üremesi olmayan, 18 yaş ve üzeri 354 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı, muayene sonuçları, vital bulgular ve izlem kayıtları, APACHE II, qSOFA skorları, Glasgow koma skala değerleri, mekanik ventilasyon, kateter, hemofiltrasyon, reçete edilen ilaçlar, kullanılan vazopressörler, YBÜ'de kalış süreleri, antibiyotik tüketimi ve prognoz gibi verileri hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) alınmıştır. Örneklerden izole edilen mikroorganizmalar, antimikrobiyal duyarlılık sonuçları Laboratuvar bilgi yönetim sisteminden (LBYS) alınmıştır. Kan kültürlerinde etken olarak kabul edilen gram negatif bakteri üremesi olan hastalar epidemiyolojik, klinik özellikleri ve mikrobiyolojik özellikler açısından incelenmiştir. Hastaların takiplerinde klinik ve mikrobiyolojik yanıtları, hastane yatış sonlanımı, taburcu olan hastaların taburculuk sonrası 30 günlük mortalite oranları ve hastane yatış süreleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 354 olgu dahil edildi. Hastaların 204'ü (%57.6) erkek, 150'si (%42.4) kadın idi. Yaş aralığı 18-98 yıl arasında olup, yaş ortalaması 66.8±17.3 yıl idi.

Hastalarda yatış süresi içerisinde total mortalite %68.6 (n:243) iken, 30 günlük mortalite vakaların %72.03'ünde (n:255) gözlemlendi. En sık saptanan etkenler sırasıyla %38'inde (n:134) *Klebsiella pneumoniae*, %23'ünde (n:83) *Acinetobacter* spp. %21'inde (n:74) *Escherichia coli* idi. Diğer etkenler sıklık sırasına göre, *Pseudomonas* spp. %8.4 (n:30), *Enterobacter* spp. %2.5 (n:9), *Proteus* spp. %2.2 (n:8), *Stenotrophomonas maltophilia* %0.2 (n:1) şeklinde idi. Patojenlerin en sık edinim yolu (%71.5) hastane kaynaklıydı ve en sık görülen bakteremi kaynağı akciğer enfeksiyonları idi. Etkenden bağımsız olarak değerlendirilen antimikrobiyal direnç oranları siprofloksasinde %73.6, piperasilin tazobaktamda %70.7, meropenemde %61.2, TMP/SMX'de %59.9, aminoglikozidlerde %48.7, kolistinde %35.7 ve seftazidim-avibaktamda %15.7 idi. Yatış süresi boyunca gelişen mortalite ve sonraki 30 gün içerisindeki toplam mortaliteye etki edebilecek her bir faktöre ilişkin yapılan tek değişkenli regresyon analizinde yaş (HR:1.02 [GA:1.01-1.03], p<0.001) APACHE-II skoru (Hazard ratio (HR):1.03 [Güven aralığı (GA):1.02-1.05], p<0.001), Charlson Komorbidite İndeksi (HR:1.14 [GA:1.09-1.19], p<0.001), Pitt bakteremi skoru (HR:1.09 [GA:1.05-1.13], p<0.001), sepsis (HR:1.45 [GA:1.11-1.87], p=0.006), septik şok (HR: 1.51 [GA:1.16-1.99, p=0.002], malignite (HR:1.32 [GA:1.05-1.75], p=0.046), SVK (HR: 3.58 [GA:1.33-9.63], p=0.012), entübasyon (HR:1.40 [GA:1.08-1.80], p=0.011) ve son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü varlığı (HR:1.57 [GA:1.23-2.02], p<0.001) bağımsız olarak 30 günlük mortalite ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli cox-regresyon analizinde ise Charlson Komorbidite İndeksi (HR:1.08 [GA:1.01-1.15], p=0.024), Pitt bakteremi skoru (HR:1.07 [GA:1.01-1.13], p=0.023) ve son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü varlığının (HR:1.47 [GA:1.12-1.93], p=0.006) mortalite ile bağımsız ilişkisi olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) Gram-negatif bakteri (GNB) kan dolaşımı enfeksiyonları, oldukça yüksek mortalite oranları ile seyreden ciddi bir klinik durumdur. Bu çalışma, GNB kan dolaşımı enfeksiyonu olan kritik hastalarda, altta yatan komorbidite yükünün (Charlson Komorbidite İndeksi), enfeksiyonun akut ciddiyetinin (Pitt bakteremi skoru) ve yakın zamanda antibiyotik kullanım öyküsünün mortalite için bağımsız ve önemli risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter* spp. patojenlerinde gözlenen yüksek antimikrobiyal direnç oranları ve yaygın ilaç direnci (XDR) varlığı, tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Bu bulgular ışığında,

YBÜ'lerde GNB bakteremi yönetimi için antimikrobiyal sürveyans programlarının güçlendirilmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanması ve risk altındaki hastaların erken tanınıp uygun şekilde yönetilmesi kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Gram negatif bakteremi, Kan dolaşımı enfeksiyonu, Mortalite, Risk faktörleri.



BLOODSTREAM INFECTIONS CAUSED BY GRAM-NEGATIVE BACTERIA MONITORED IN INTENSIVE CARE UNITS: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Bloodstream infections caused by gram-negative bacteria (GNB) have high mortality rates and their prevalence is increasing worldwide. The aim of the present study was to describe the epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of bloodstream infections caused by GNB in intensive care units. Second, to determine the risk factors associated with the mortality rate of these infections in patients and the extent of antimicrobial resistance, to promote the use of appropriate antimicrobial drugs, to develop treatment guidelines for drug-resistant infections, and to determine what measures should be taken to prevent microbial outbreaks in our hospital.

Materials and Methods: This was a single-center retrospective observational cohort study. Between May 1, 2024, and December 31, 2024, patients with bloodstream infections who were followed up in the intensive care units of our hospital and evaluated by infectious disease specialists were included in the study. This study included 354 patients aged ≥ 18 years without polymicrobial growth. Data such as sex, age, diagnosis, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (APACHE II), rapid sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score, Glasgow Coma Scale (GCS) score, mechanical ventilation, catheter insertion, hemofiltration, prescription, vital signs, vasopressors, length of ICU stay, antibiotic consumption, and prognosis were obtained from the hospital information management system (HIS). Microorganisms isolated from the samples, antimicrobial resistance, examination results, and progress records of the patients were analyzed using the laboratory information management system (LBYS). The epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of patients with Gram-negative bacterial growth in blood cultures were examined. The evaluation of the patients in terms of prognosis was based on the clinical and microbiological responses in the follow-up, the status of the hospitalization outcome, the 30-day mortality after discharge, and the duration of hospitalization.

Results: A total of 354 patients were included in this study. 204 (57.6%) were male and 150 (42.4%) were female. The age range was 18-98 years, and the mean age was

calculated as 66.8 ± 17.3 years. During hospitalization, the total mortality was 68.6% (n = 243) and the 30-day mortality was 72.03% (n = 255). The most common bacterial agents were *Klebsiella pneumoniae* (38%, n = 134), *Acinetobacter* spp. (23%, n = 83), and *Escherichia coli* (21%, n = 74). Other pathogens included *Pseudomonas* spp. (n = 30), *Enterobacter* spp. (n = 9), *Proteus* spp. (n = 8), and *Stenotrophomonas maltophilia* (n = 1). The most common route of pathogen acquisition (71.5%) was nosocomial, and the most common source of bacteremia was the lungs. Regarding antimicrobial susceptibility rates evaluated independently of the agent, aminoglycosides were resistant (48.7%), ciprofloxacin (73.6%), piperacillin tazobactam (70.7%), meropenem (61.2%), TMP/SMX (59.9%), colistin (35.7%), and ceftazidime (15.7%). In the univariate regression analysis of each factor that may affect mortality during the hospitalisation period and total mortality in the following 30 days, APACHE-II score (Hazard ratio (HR):1.03 [Confidence interval (CI):1.02-1.05], $p < 0.001$), age (HR:1.02 [GA:1.01-1.03], $p < 0.001$), Charlson Comorbidity Index (HR:1.14 [GA:1.09-1.19], $p < 0.001$), Pitt bacteraemia score (HR:1.09 [GA:1.05-1.13], $p < 0.001$), sepsis (HR:1.45 [GA:1.11-1.87], $p = 0.006$), septic shock (HR: 1.51 [GA:1.16-1.99], $p = 0.002$), malignancy (HR:1.32 [GA:1.05-1.75], $p = 0.046$), central venous catheter (HR: 3.58 [GA:1.33-9.63], $p = 0.012$), intubation (HR:1.40 [GA:1.08-1.80], $p = 0.011$) and history of antibiotic use in the last 3 months (HR:1.57 [GA:1.23-2.02], $p < 0.001$) were independently associated with 30-day mortality. In multivariate cox-regression analysis, Charlson Comorbidity Index (HR:1.08 [GA:1.01-1.15], $p = 0.024$), Pitt bacteremia score (HR:1.07 [GA:1.01-1.13], $p = 0.023$) and the presence of a history of antibiotic use in the last 3 months (HR:1.47 [GA:1.12-1.93], $p = 0.006$) were independently associated with mortality.

Conclusion: Gram-negative bacteria (GNB) bloodstream infections in intensive care units (ICU) are a serious clinical condition with high mortality rates. This study revealed that in critically ill patients with GNB bloodstream infections, underlying comorbidity burden (Charlson Comorbidity Index), acute severity of infection (Pitt bacteraemia score) and recent history of antibiotic use are independent and important risk factors for mortality. High antimicrobial resistance rates and the presence of extensive drug resistance (XDR), especially in pathogens such as *Klebsiella pneumonia* and *Acinetobacter* spp. significantly limit treatment options. In the light of these findings, strengthening antimicrobial surveillance programmes, meticulous implementation of infection control measures and

early identification and appropriate management of patients at risk are critical for the management of GNB bacteremia in ICUs.

Keywords: Gram-negative bacteremia, bloodstream infection, Mortality, Risk factors.



1. GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMR), günümüzün en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. 2021 yılında, düşük ve orta gelirli ülkelerin orantısız bir şekilde etkilendiği, tahmini 4-71 milyon ölüm bakteriyel AMR ile ilişkilendirilmiştir. Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteriler (ÇİD-GNB) bu tehdidin çoğundan sorumludur. Son yıllarda, bu patojenler hem toplum kökenli hem de sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların önde gelen nedeni haline gelmiştir ve yakın zamana kadar ÇİD-GNB için yeni terapötikler neredeyse yok denecek kadar azdı. Biyolojik düzeyde, bu bakteriler örneğin plazmidler gibi hareketli genetik unsurların transferi yoluyla AMR'yi yayma konusunda son derece yeteneklidir. Ne yazık ki, karbapenemler, polimiksinler ve hatta yeni β -laktam ve β -laktamaz inhibitörü kombinasyonları gibi son çare antibiyotiklere karşı direncin rapor edilmesiyle birlikte AMR kötüleşmeye devam etmiştir. Bu da Gram-negatif bakterilerde pan-drug direnci olasılığını giderek daha gerçekçi hale getirmektedir (1).

ÇİD-GNB enfeksiyonlarının neden olduğu klinik sendromlar, antibiyotiğe duyarlı Gram-negatif bakterilerin neden olduğu sendromlarla aynıdır. Başlıca bulunan klinik sendromlar sistit, komplike idrar yolu enfeksiyonu (İYE; örn. piyelonefrit), hastane kaynaklı veya ventilatörle ilişkili pnömoni ve karın içi ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır. ÇİD-GNB enfeksiyonları için risk faktörleri farklı ÇİD-GNB kategorileri arasında tutarlıdır ve komorbiditelerin varlığı, önceki antibiyotik kullanımı, ÇİD-GNB ile önceki kolonizasyon, önceki yoğun bakım ünitesi kalışı, mekanik ventilasyon, diyaliz, hastanede kalış süresi ve ÇİD-GNB prevalansının yüksek olduğu bölgelere seyahat etmeyi içerir. Karşılanmamış önemli bir ihtiyaç nedeniyle, teşhis yöntemleri multipleks PCR testleri, kütle spektrometresi teknikleri ve bakteriyel tüm genom dizilimi kullanımını içerecek şekilde gelişmiştir. Benzer şekilde, MDR-GNB için yeni terapötikler geliştirme son 5 yılda ilerlemiştir ve yeni β -laktam ve β -laktamaz inhibitör kombinasyonları, tetrasiklinler, aminoglikozitler ve yeni siderofor benzeri sefalosporinleri (örn. sefiderokol) içermektedir. Antibiyotik ajanlara ek olarak, faj tedavisi ve anti-virülans yaklaşımları gibi yeni tedavi yaklaşımları için de bir baskı olmuştur(1).

2019 yılında dünya genelinde ölümlerin 4.95 milyonunun antimikrobiyal dirençle (AMR) ilişkili olduğu bunların 1.27 milyonunun ise bakteriyel AMR ile ilişkili olduğu

tahmin edilmektedir (2). Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin (CDC) Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Antibiyotik Direnci Tehditleri Raporu'na göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde AMR patojenleri 2012'den 2017'ye kadar her yıl 2.8 milyondan fazla enfeksiyona ve 35.000'den fazla ölüme neden olmuştur (3). Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakterilere (ÇİD-GNB) bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. ÇİD-GNB enfeksiyonlarının diğer enfeksiyonlara oranla 1.78 kata kadar daha yüksek ölüm oranına sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (4). Bazı çalışmalarda ise antimikrobiyal dirence bağlı artmış mortalite yalnızca küçük bir kısmı temsil etmekte olup, çok ilaca dirençli bakterilerin varlığının mortalite üzerinde bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının belirsiz olduğu hakkında da çalışmalar bulunmaktadır (5).

Sağlık hizmetindeki maliyet artışı ve hastane yatış süresindeki uzama diğer önemli sorunlardandır. Değişen risk faktörleri nedeniyle rakamsal değerlendirme zor olsa da 2050 yılına kadar antimikrobiyal direncin yol açtığı mortalitenin yılda 100 trilyon ABD dolarına çıkacağı tahmin edilmektedir (1,4). Kronik hastalığı olan ve olmayan ileri yaş hasta gruplarında artış, immünsupresif ajanların sayılarında ve kullanımında yaygınlaşma, artan teşhis ve tedavi amaçlı girişimsel uygulamalar ve antimikrobiyal tedavilerin kötüye kullanımı ile birlikte bakteremi ve sepsis riskinde artış gözlenmektedir (3).

ÇİD-GNB bağımlı kan dolaşımı enfeksiyonları küresel bir sağlık sorunu oluşturmaktadır ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının dünya genelinde karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir. Artan dirençte yalnızca antimikrobiyal ajanların gereksiz kullanımı değil; aynı zamanda hayvanlar, besin zinciri, çevresel faktörler ve su kalitesi de önemli rol oynamaktadır (7). Yetersiz enfeksiyon kontrolü, kötü su sanitasyonu, hijyen eksiklikleri ve dirençli patojenlerin kişiler arasında yayılmasını kolaylaştırmaktadır (6).

Kritik hasta takibi ve bu hastaların yönetimi için sıklıkla invaziv prosedürlerin kullanılması nedeniyle kolonizasyon ve enfeksiyon açısından yüksek risk altındaki birimlerin başında yoğun bakım üniteleri gelmektedir (4). En sık izole edilen mikroorganizmalar *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* gibi Gram-negatif bakterilerdir. Bu ajanlar sıklıkla kan dolaşımı ve akciğer enfeksiyonları başta olmak üzere idrar yolu, cerrahi alan, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına sebep olurlar (5). Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanımının artması ve antimikrobiyal seçici baskı altında direnç genlerinin kazanım yolları değişkenliği,

enfeksiyon edinim yollarının farklılığı, daha uzun yatış süreleri gibi nedenlerden dolayı yoğun bakım üniteleri ÇİD-GNB enfeksiyonu için yüksek risk altındadır (6).

Gram negatif baktereminin teşhisinde kan kültürü en önemli ve sık kullanılan yöntemdir. Etken izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarının analizi, sonraki ampirik tedaviler için önemli veriler sağlar.

Karbapenemler, güvenli profilleri ve Gram-negatif bakterilere karşı yüksek aktiviteleri nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde sık tercih edilen ilaçlardandır. Ancak Gram-negatif bakterilerde ki (Enterobacterales ve non-fermantatifler) artan karbapenem direnci göz ardı edilmemelidir (7). Bu nedenle özellikle yüksek riskli popülasyonda dirençli Gram-negatif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının ampirik ve hedefe yönelik tedavi yönetimlerinde kombinasyon rejimlerinin kullanımı düşünülmelidir. Randomize kontrollü ve randomize olmayan bir çok çalışma, dirençli Gram-negatif bakterilerin yönetiminde kombinasyon tedavilerinin daha yüksek sağ kalım oranları, artmış klinik başarı ve mikrobiyolojik eradikasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir (8).

Gram negatif bakteremi etkenlerinin dağılımları, antibiyotik duyarlılıkları ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi akılcı antibiyotik yönetimi açısından yol gösterici olacaktır. Bu retrospektif çalışmanın amacı; Gram-negatif bakterilerle oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarının epidemiyolojisini ve sonuçlarını tanımlamak, ölüm oranıyla ilişkili risk faktörlerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

Bakteremi, kan dolaşımında canlı bakteri bulunması durumu olup, tanısı kan kültüründe sorumlu bakterinin üremesi ile konulur. Amerika Birleşik Devletleri'nde kan dolaşımı enfeksiyonları ile ilişkili mortalite oranlarının %16 ila %40 arasında olduğu öngörülmektedir. Uygun ampirik tedavi uygulandığında bu oran yaklaşık %20 iken, uygun olmayan ampirik tedaviler ile %34'e kadar yükselmektedir (13).

Bakteremi geçici, aralıklı ve kalıcı olarak kategorize edilebilir. Dental işlemler, gastrointestinal biyopsi sonrası, vasküler sistem, üriner sistem, safra yolları girişimsel müdahaleler sonrası; cerrahi debritleme veya drenaj işlemleri sonrası gibi kontamine veya kolonize cilt ve/veya mukozal yüzeyleri içeren prosedürler sonrası dakikalar veya birkaç saat içerisinde oluşan akut bakteriyel enfeksiyonlar geçici bakteremi olarak adlandırılır. Aralıklı bakteremi ise, nüks döngüsü ve temizlenme sonrası aynı bakterinin aynı hastada aralıklı olarak tespit edilmesidir. Çoğunlukla tam drene olmamış karın içi veya yumuşak doku apseleri gibi kapalı alan enfeksiyonları ile ilişkilidir. Kalıcı bakteremi, enfektif endokardit, enfekte trombus veya mikotik anevrizmalar gibi diğer intravasküler enfeksiyonların bir özelliğidir. Bruselloz ve tifo gibi sistemik enfeksiyonların başlangıcında da görülebilmektedir (9, 10).

Bakteremiler kaynağına göre primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Kaynağın belirlenemediği durumlarda primer, aynı mikroorganizma ile uzak bir bölgede eş zamanlı veya üç gün öncesine kadar enfeksiyon odağının mevcut olması ise sekonder bakteremi olarak adlandırılmaktadır (11).

Primer bakteremi tanımlaması için, patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın kan kültüründe tespit edilmesi, bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon odağı ile ilişkili olmaması (intravasküler bir cihazın bulunduğu bölge dışında) ve ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), titreme veya normal santral venöz basınçla birlikte hemodinamik instabilite ile aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması gerekmektedir:

- Cilt flora üyesi bir bakterinin (Koagülaz-Negatif Stafilokoklar, Difteroidler, *Bacillus* spp, *Propionibacterium* spp. veya Mikrokoklar) ayrı zamanlı alınmış iki farklı kan kültüründe üremesi ve başka bir bölgedeki enfeksiyon odağı ile ilişkili olmaması,

- Hastada damar içi kateter varlığı durumunda kan kültürlerinde cilt flora üyesi bir bakterinin üremesi ve etkenin hekim tarafından patojen olarak kabul edilip tedavi edilmesi

- Kanda patojene ait antijenin saptanması ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması (12).

Primer bakteremiler sıklıkla kateter ilişkilidir; eş zamanlı periferik ven ve kateterden alınan kan kültüründe aynı mikroorganizmanın identifiye edilmesi tanıda altın standart yöntemdir. Bakteremiye sebep olan odak tespit edilememekte olup muhtemel herhangi bir doku, organ veya yabancı cisim kaynaklı olabilmektedir (implant, greft vb) (12).

Diabetes mellitus varlığı, ileri yaş ve baktereminin saptandığı gün ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi skoru (SOFA) ile ifade edilen multiorgan disfonksiyonu derecesi çok ilaca dirençli Gram-negatif bakterilere bağlı primer bakteremilerle ilişkili belirlenmiş risk faktörlerindendir (13).

Sekonder bakteremiler ise üriner sistem, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, yumuşak doku enfeksiyonları gibi başka bir birincil lokasyondaki enfeksiyon kaynaklı bakteremilerdir. Tanı; mevcut enfeksiyon odağından alınan uygun kültür yöntemi ile eş zamanlı alınmış kan kültüründe aynı patojenin izole edilmesi ile konmaktadır (12).

Hasta demografisi, coğrafya ve verilerin toplandığı zaman aralığı gibi nedenlerden dolayı çalışmalar arasında enfeksiyon oranları değişkenlik göstermekle birlikte, toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı Gram-negatif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında artış gözlenmektedir (19).

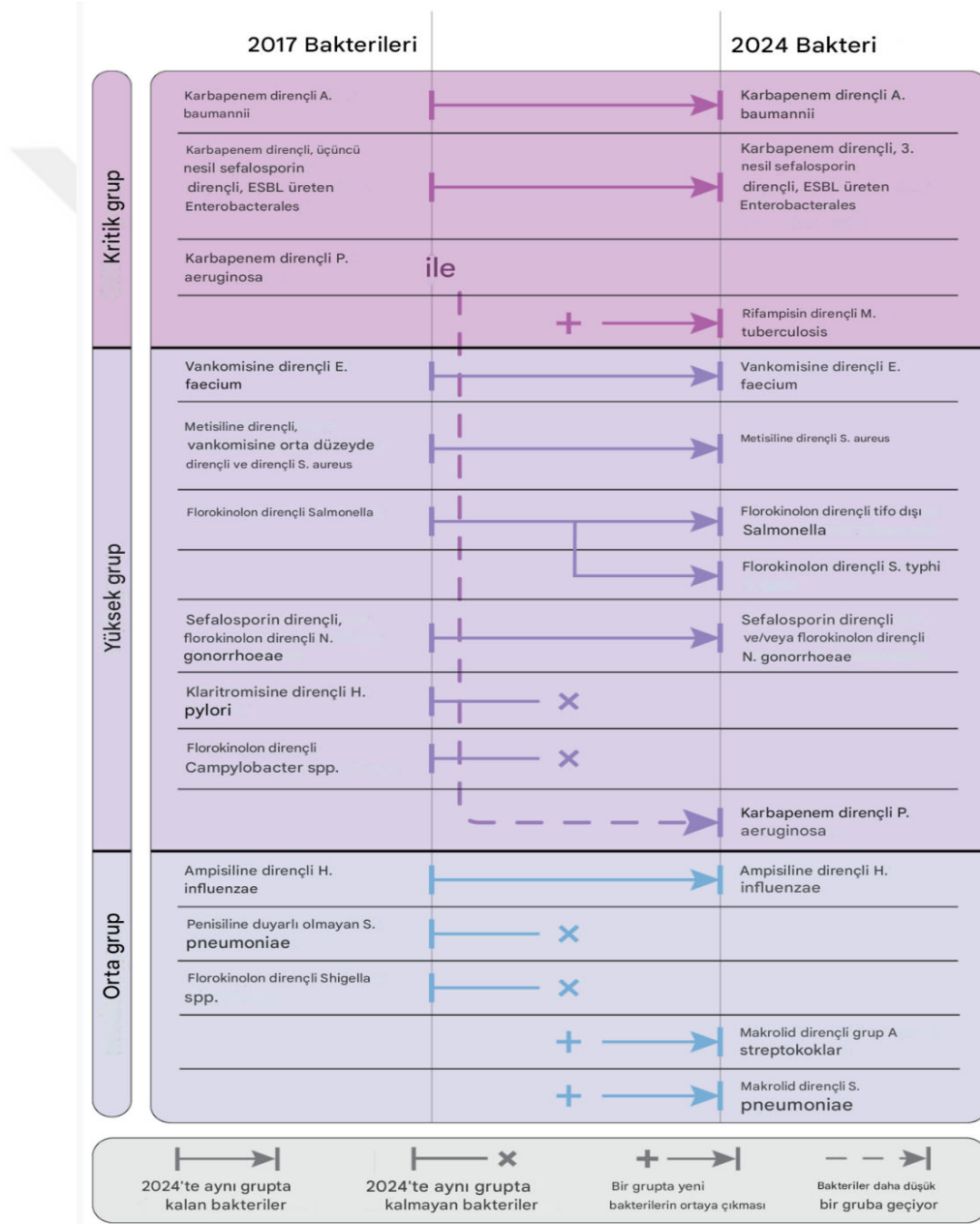


Şekil 1. Kritik hastalarda kan dolaşımı enfeksiyonları: ana kaynaklar ve önde gelen patojenler.

KDE: kan dolaşımı enfeksiyonu, TKP: toplum kökenli pnömoni, SHİP: sağlık hizmeti ilişkili pnömoni, İYE: idrar yolu enfeksiyonu, ESBL-E: genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacterales, DYDE: deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, HKP: hastane kökenli pnömoni, VİP: ventilatör ilişkili pnömoni. Toplum kökenli KDE: Sağlık sistemine yakın zamanda maruz kalmamış bir hastada, hastaneye yatışı takiben 48 saatten kısa bir süre içinde ilk kez tanımlanan [kan kültürü örnekleme] KDE. Sağlık hizmetiyle ilişkili KDE: Kronik hemodiyaliz gerektiren, bakım evinde yaşayan veya yakın zamanda antibiyotiklere, evde bakım hizmetine veya hastane ortamına maruz kalan hastalarda toplum kaynaklı KDE. Hastane kaynaklı KDE: İlk olarak hastaneye yatıştan 48 saatten daha uzun bir süre sonra tanımlanan KDE. YBÜ kaynaklı KDE: İlk olarak YBÜ'ye kabulden 48 saatten daha uzun bir süre sonra tanımlanan KDE. Primer KE, kesin bir kaynak tanımlanmamış KDE'yi gösterir (14).

En sorunlu mikroorganizmalar çok ilaca dirençli (MDR), aşırı ilaca dirençli (XDR) ve pandrug dirençli (PDR) bakterilerdir. Klasik dirençli patojenler, vancomisin dirençli *E. faecium*, metisiline dirençli *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. içeren ESKAPE grubuna aittir. Günümüzde bunlar arasında en endişe verici olanları karbapeneme dirençli *Enterobacterales* (CRE), karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* (CRKP), metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), GSBL üreten *Enterobacterales*, vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE), çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* ve çok ilaca dirençli *Acinetobacter*'dir.

Bu nedenle, 2017 yılında ESKAPE bakterileri, bunlarla mücadele etmeyi amaçlayan yeni antibakteriyel tedavilerin araştırılması ve geliştirilmesi için yüksek öncelikli patojenler olarak belirlenmiştir. ESKAPE grubunun yanı sıra DSÖ, direnç ve klinik önemleri açısından kritik öneme sahip diğer bakterileri de belirlemiştir. AMR'nin dinamik doğası nedeniyle 2017 ve 2024 yılları arasında bakteri direncinde önemli değişiklikler fark edilmiştir (Şekil 2) (15).



Şekil 2. 2017-2024 döneminde DSÖ bakteriyel öncelikli patojenler listesindeki değişiklikler.

1997-2016 yılları arasında 45 ülkeden toplanan klinik veriler ve izolatların değerlendirilmesi sonucunda; Gram-negatif türlerin neden olduğu bakteremi vakalarının sayısında %33'ten %43'e, çok ilaca dirençli Enterobacterales'e bağlı bakteremi oranlarında ise %6,3'ten %15,8'e önemli oranda bir artış saptanmıştır (16).

Gram negatif bakterilerin sıkça neden olduğu bakteremiler arasında; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* bulunmaktadır (21).

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının (KDE) prognozunu; etkenin edinim yolu (toplum veya hastane kaynaklı KDE), patojenin türü, antimikrobiyal ilaç direnci, coğrafi bölge, giriş kapısı gibi faktörlere bağlı olarak değişen epidemiyoloji etkilemektedir (17). Kore cumhuriyetinde yapılan postmortem hastaların kan kültürü sonuçlarının tarandığı 316 patojenin saptandığı bir çalışmada izole edilen en sık patojenler *Klebsiella pneumonia* (%17,1), *Escherichia coli* (%16,4), *Acinetobacter baumannii* (%10,8) idi. Toplum kökenli etkenlerde *Escherichia coli*, sağlık bakımı ilişkilerinde *Klebsiella pneumonia* ve hastane kökenli enfeksiyonlarda ise *Acinetobacter baumannii* birinci sırada yer aldı (17).

Ülkemizde 2013 yılında Ergönül ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, gram negatif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında; *A. baumannii* (%31), *K. pneumoniae* (%27), *E. coli* (%24), *P. aeruginosa* (%9), *E. cloacae* (%4) oranında saptanmıştır (18). Ülkemizden 668 non-fermantatif bakteri izolatının değerlendirildiği başka bir çalışma verilerine göre ise; %45 *Acinetobacter* spp. (%90'ı *A. baumannii*), %28 *Pseudomonas* spp. (%89'u *P. aeruginosa*), %6 *Stenotrophomonas maltophilia* ve %21 diğer non-fermantatif bakteriler olarak tespit edilmiştir (24).

2.1. Antibiyotik Tedavisi ve Bakteriyel Direnç

İnsan sağlığı için büyük tehdit oluşturan ESCAPE patojenlerinden dördü Gram-negatif bakteridir: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri. Bu patojenlerde artan çoklu ilaç direnci ve ilaç firmalarının yeni antibiyotik ilaç üretiminde kısmen geri duruyor olması tedavi seçenekleri açısından zorlu bir problem olarak değerlendirilmektedir (19).

IDSA	ESCMID	Yorumlar
ESBL-E sistiti: tercih edilen tedaviler nitrofurantoin ve trimetoprim-sülfametoksazoldür. Alternatif tedaviler arasında siprofloksasin, levofloksasin ve karbapenemler bulunur. Tek doz aminoglikozid veya oral fosfomisin (sadece Escherichia coli için) ESBL-E piyelonefrit veya komplike İYE'ler: trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin ve levofloksasin tercih edilir. Trimetoprim ve sülfametoksazol veya florokinolonlara karşı toksisite varsa ertapenem, meropenem veya imipenem Alternatif tedaviler tam bir tedavi kürü için aminoglikozidi içerir Diğer tüm ESBL-E enfeksiyonları (ciddi enfeksiyonlar dahil): meropenem, imipenem veya ertapenem AmpC enfeksiyonları: duyarlı veya duyarlı doza bağlı test edilen önemli AmpC üretimi açısından orta derecede risk taşıyan organizmalar için sefepim	3GCephR-E "Kan dolaşımı enfeksiyonu ve ciddi enfeksiyon: karbapenem (imipenem veya meropenem) Septik şokun olmadığı kan dolaşımı enfeksiyonu: meropenem veya imipenem yerine ertapenem düşünülebilir Düşük riskli ciddi olmayan enfeksiyon: piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit veya kinolonlar Komplike İYE'ler: aminoglikozidler (kısa süreli) veya intravenöz fosfomisin"	- ESCMID kılavuzları yalnızca 3GCephR-E kategorizasyonunu kullanmakta ve üçüncü nesil sefalosporin direncinin mekanizmasına ilişkin spesifik önerilerde bulunmamaktadır

CRE

Sistit: tercih edilen tedaviler nitrofurantoin, trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin veya levofloksasindir. Alternatif tedaviler arasında tek doz aminoglikozid, oral fosfomisin (sadece E. kolistin, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam veya sefidrokol Piyelonefrit veya komplike İYE: tercih edilen tedaviler trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin, levofloksasin, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam veya sefidrokoldür. Alternatif tedaviler aminoglikozidlerdir Ertapeneme dirençli, meropeneme duyarlı: Sistit için standart infüzyon meropenem veya imipenem. Diğer endikasyonlar için uzatılmış infüzyon meropenem veya uzatılmış infüzyon imipenem

Diğer tüm enfeksiyonlar (ciddi enfeksiyonlar dahil): Tedavi karbapenemaz testine bağlıdır: (1) karbapenemaz üretimi yok veya karbapenemaz testi mevcut değil: seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, ve imipenem-relebaktam tercih edilen tedavilerdir. Ancak, seçim yerel epidemiyolojiye bağlıdır. Daha önce MBL (metallo- β -laktamaz) veya düşündürücü epidemiyoloji varsa, MBL

Şiddetli enfeksiyon: in vitro aktifse seftolozan-tazobaktam. Sefiderokol, imipenem-relebaktam veya seftazidim-avibaktam kullanımı için şu anda yeterli kanıt bulunmamaktadır

Şiddetli enfeksiyon: in vitro aktifse seftolozan-tazobaktam. Sefiderokol, imipenem-relebaktam veya seftazidim-avibaktam kullanımı için şu anda yeterli kanıt bulunmamaktadır

"- CRE enfeksiyonunda, karbapenemaz testi optimal tedavi kararları için çok önemli olabilir ve IDSA tarafından teşvik edilmektedir

- Sefiderokol çoğu CRE enfeksiyonuna karşı (karbapenemaz varlığına bakılmaksızın) in vitro aktiviteye sahiptir, ancak klinik veriler şu anda yetersizdir. ESCMID, sefidrokölü MBL enfeksiyonu için ilk basamak ajan olarak önermektedir

- Aminoglikozidler, polimiksinler ve tigesiklin gibi eski ajanlar artık ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Bu ajanlar, in vitro duyarlılığın gösterilmesi ve birinci basamak tedavilere duyarlılığın olmaması durumunda alternatif ajanlar olarak kalmaktadır. Bu ajanların ESCMID tarafından in vitro aktif birden fazla ilaçla kombinasyon tedavisinde kullanılması önerilmektedir

- Tetrasiklin antibiyotikler (örn. tigesiklin ve eravasiklin), karbapenemaz varlığına bakılmaksızın kan ve idrar yolu dışındaki CRE enfeksiyonu için

üreticileri için önerileri kullanın. (2) KPC üreticileri: meropenem-vaborbaktam, seftazidim-avibaktam ve imipenem-relebaktam. Sefiderokol bir alternatiftir. (3) MBL (örn. NDM, VIM ve IMP) üreticileri: seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyon tedavisi veya sefiderokol. (4) OXA-48 benzeri üreticiler: seftazidim-avibaktam tercih edilir ve sefiderokol bir alternatiftir.

alternatif ajanlar olarak düşünülebilir
- Eğer varsa seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyon tedavisi yerine birlikte formüle edilmiş aztreonam-avibaktam kullanılabilir."

DTR-P aeruginosa

Sistit: seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-relebaktam veya sefiderokol tercih edilen tedavilerdir. Alternatif tedaviler arasında tek doz tobramisin veya amikasin bulunmaktadır. Piyelonefrit veya komplike İYE'ler: seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-relebaktam veya sefiderokol. Alternatif tedaviler günde bir kez tobramisin veya amikasindir. Diğer tüm enfeksiyonlar (ciddi enfeksiyonlar dahil): tercih edilen tedaviler seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam ve imipenem-relebaktamdır. Alternatif olarak sefiderokol MBL (örn. NDM, VIM veya IMP) üreticileri ile tedavi edin: sefiderokol (ciddi enfeksiyonlar dahil): tercih edilen tedaviler seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam ve imipenem-relebaktamdır. Alternatif

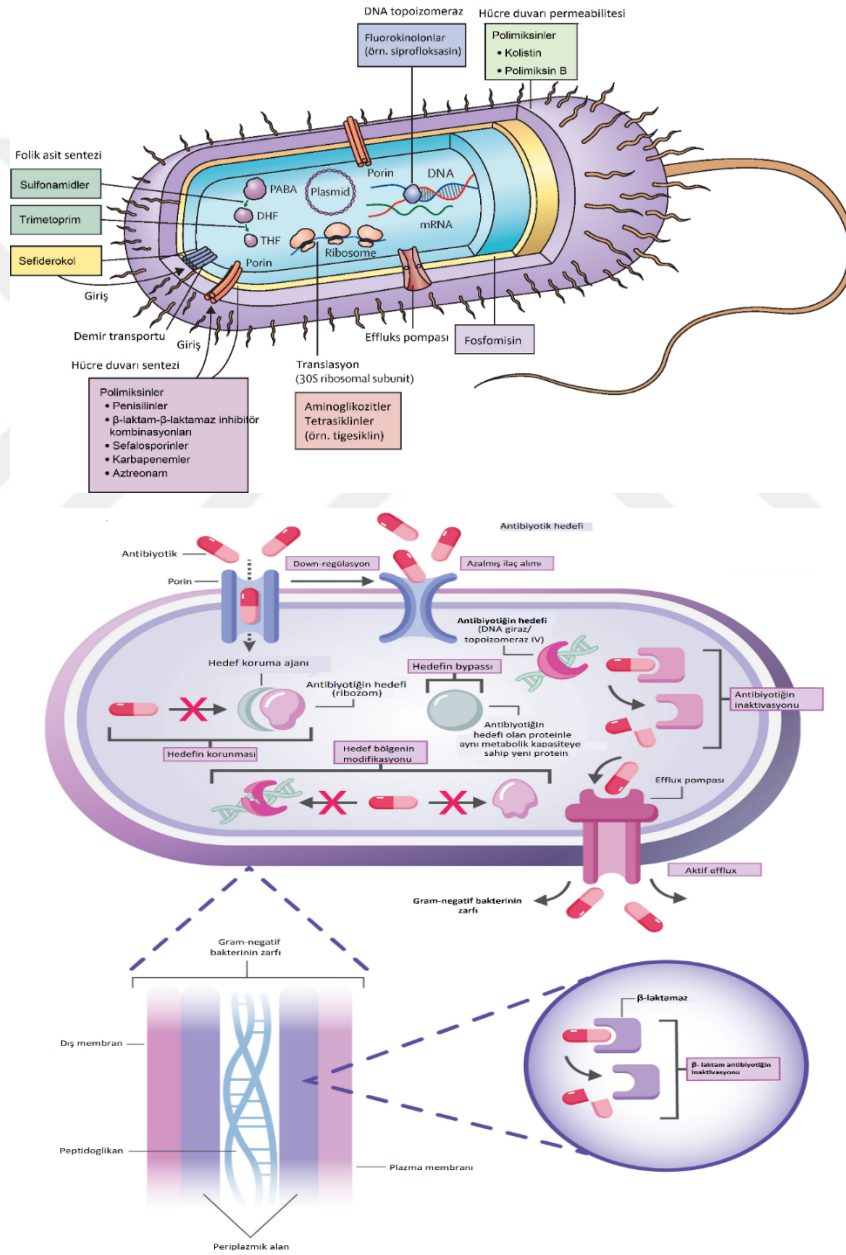
Şiddetli enfeksiyon: in vitro aktifse seftolozan-tazobaktam. Sefiderokol, imipenem-relebaktam veya seftazidim-avibaktam kullanımı için şu anda yeterli kanıt yoktur

olarak sefidrokol MBL (örn. NDM, VIM veya IMP) üreticileri ile tedavi edin: sefidrokol		
	CRAB	
Sulbaktam-durlobaktam bir karbapenem ile kombinasyon halinde (örn. imipenem-silastatin veya meropenem). Alternatif tedaviler, sulbaktam-durlobaktam mevcut değilse, en az bir başka ajanla (örn. polimiksin B, minosiklin, tigesiklin veya sefidrokol) kombinasyon halinde yüksek doz ampicilin-sulbaktamdır.	Sulbaktama duyarlı hastane kaynaklı pnömoni veya ventilatörle ilişkili pnömoni: ampicilin-sulbaktam Sulbaktama dirençli CRAB: bir polimiksin veya yüksek doz tigesiklin Ağır ve yüksek riskli enfeksiyonlar: mevcut antibiyotikler arasından iki in vitro aktif antibiyotik içeren kombinasyon tedavisi (polimiksin, aminoglikozid, tigesiklin veya sulbaktam kombinasyonları) Minimum inhibitör konsantrasyonu L başına 8 mg veya daha az olan meropenem: yüksek doz uzatılmış infüzyon karbapenem dozlaması kullanarak karbapenem kombinasyon tedavisini düşünün	- Durlobaktam MBL'leri inhibe etmez ve bu nedenle bir MBL mevcutsa başka tedavi seçenekleri gereklidir

Şekil 3. Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için IDSA ve ESCMID kılavuzlarının özeti (20).

3GCephR-E=üçüncü nesil sefalosporinlere dirençli Enterobacterales. AmpC-E= β -laktamaz üreten Enterobacterales. CRAB=karbapeneme dirençli Acinetobacter baumannii. CRE=karbapeneme dirençli Enterobacterales. DTR-P aeruginosa=tedavisi zor dirençli-Pseudomonas aeruginosa. ESBL-E=genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreten Enterobacterales. ESCMID=Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği. IDSA=Infectious Diseases Society of America. MBL=metallo- β -laktamaz. İYE=idrar yolu enfeksiyonu.

Bütün antibiyotiklerin tek bir kesin etki mekanizması olmamakla birlikte, kimyasal yapıları ve temel etki mekanizmalarına göre dört ana başlık altında toplanır: DNA replikasyonu inhibisyonu, beta-laktam halkası üzerine etkisi ile hücre duvarı sentez inhibisyonu, protein biyosentez inhibisyonu ve folik asit mekanizmasının engellenmesi. Gram-negatif bakterilere etkisi olan başlıca antimikrobiyal ajanların etki mekanizması Şekil 4 'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan temel antibiyotiklerin etki mekanizmaları

Artan antimikrobiyal ilaç direnci, sıklıkla kullanılan etkin antibiyotikleri de kapsamaları (karbapenemler vb.) nedeniyle enfeksiyonların uygun yönetimi için ciddi zorluklara sebep olmaktadır. Bu bakterilerdeki direncin erken laboratuvar tanısı, klinik sonuçla arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi; ÇİD bakteriler ile enfekte hastalarda tedaviyi daha doğru yönlendirerek mortalite ve morbiditede düşüş, hastane yatış süresini kısaltma ve tedavi maliyetinde azalma gibi önemli katkılar sağladığı gösterilmiştir. Dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyonun takibi de doğru ampirik tedavi seçimini ve bakteriler arası ilaç direnci aktarımını önlemede etkin olduğu bilinmektedir (21).

2.1.1. MDR, XDR ve PDR Tanımları

Tedavi seçeneği olarak etkin çok sayıda ilaç direnci olan mikroorganizmaları tanımlamak için standardize uluslararası terminoloji kullanımı, bu bakteriler için sürveyans verilerinin daha doğru şekilde karşılaştırılabilirliğine katkı sağlamaktadır. Aynı zamanda epidemiyolojik ciddiyetinin global olarak yorumu ve toplum sağlığı için etkilerinin daha iyi değerlendirilmesine yardımcı olacaktır (22). Dirençli bakterileri tanımlamak için kullanılan çok ilaca dirençli (MDR, Multi Drug Resistant), aşırı ilaç dirençli (XDR, Extensively Drug Resistant) ve tüm ilaçlara dirençli (PDR, Pan-drug Resistant) terimlerinin tanımlanması ve kullanılmasında henüz bir fikir birliğine varılamamıştır(22).

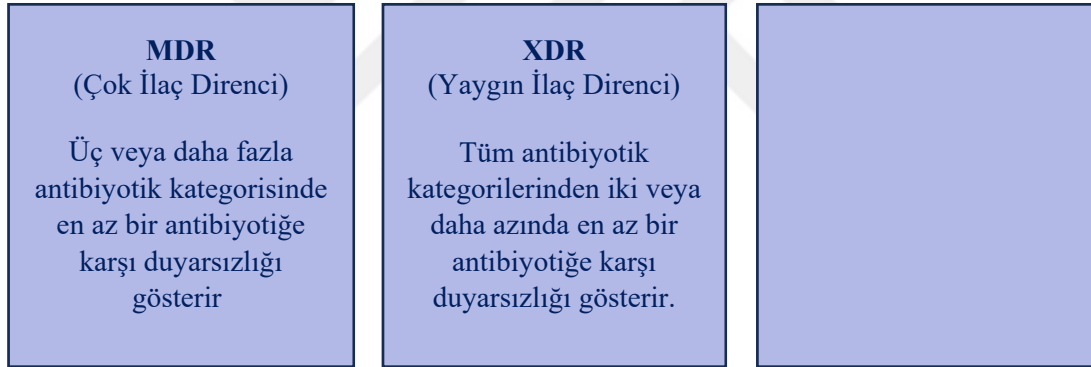
Bu konuyla ilgili ilk toplantı European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) ve the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) girişimiyle Ocak 2008'de Stockholm'de yapıldı(22). Bir bakteri izolatu, kontrol edildiğinde "dirençli, orta derecede dirençli ve duyarlı değil" benzer biçimde tanımlanıyorsa, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve the US Food and Drug Administration (FDA)'a göre o antimikrobiyal ajana duyarlı olmadığı mevzusunda ortak karar alındı (22-24).

2012 yılında, AMR için standartlaştırılmış uluslararası bir terminoloji geliştirilmiş ve çok ilaç direnci (MDR) üç veya daha fazla antibiyotik kategorisinde en az bir ajana karşı kazanılmış duyarsızlık olarak tanımlanmış, yaygın ilaç direnci bir veya iki antibiyotik kategorisi hariç tümünde en az bir ajana karşı duyarsızlık olarak tanımlanmış ve pan-ilac direnci tüm antibiyotik kategorilerindeki tüm ajanlara karşı duyarsızlık olarak tanımlanmıştır. Yakın zamanda, Gram-negatif bakteriler için tedavisi zor direncin (DTR) klinik bir tanımı geliştirilmiş ve bu tanım tüm birinci basamak ajanlara, yani karbapenemler

ve β -laktamaz inhibitör kombinasyonları (yeni kombinasyonlar hariç) ve florokinolonlar dahil olmak üzere tüm β -laktamlara karşı tedaviyi sınırlayan direnç olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, düşük toksisiteli birinci basamak ajanları, aminoglikozidler, polimiksinler (nefrotoksisite ve abdominal ve pulmoner bölgelerde zayıf penetrasyon) ve tigesiklin (düşük serum seviyeleri ve zayıf akciğer penetrasyonu) gibi daha yüksek toksisiteye ve daha az etkinliğe sahip ajanlardan ayırmaktadır.

İLAÇ DİRENÇLİ BAKTERİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Farklı Direnç Modellerine Göre



Şekil 5. Direnç gruplarının sınıflaması

2.1.1.1. MDR

Birçok çalışmada ECDC'nin yaklaşık 2011'de yayınlanan “çok ilaca dirençli (Multiple Drug Resistance, MDR)” tanımlaması kullanılmış olup, ülkeler arası amaç veya kuruluşa göre değişen GN-MDR tanımları mevcuttur. ECDC kriterlerine göre, en az sekiz antibiyotik kategorisinden en az üç antimikrobiyal ilaç grubundan en az bir ajana karşı kazanılmış direnç olarak tanımlanır. (22, 26, 27).

Robert Koch Enstitüsü'ndeki Hastane Hijyeni ve Enfeksiyon Önleme Komisyonu (KRINKO) 2012 yılındaki kılavuzu daha çok enfeksiyon önlem ve kontrol önlemlerine yönelik olup; yalnızca dört antibiyotik grubunu kapsamaktadır ve aminoglikozidler dikkate alınmamıştır. Bu dört grup ajan yaygın olarak kullanılan antipsödomonal penisilinler, geniş

spektrumlu sefalosporinler, karbapenemler ve kinolonlardır (28). Zürih  niversite Hastanesi (UHZ)'nin 2008'deki tanımlamasına göre ise; aminoglikozidler dahil beş antimikrobiyal ajan grubundan üçünün ajanlarına karşı dirençli olması MDR olarak adlandırıldı (29, 30).

Çoğunlukla kabul görülen tanımlama ise invitro duyarlılık test sonuçlarına göre; sefalosporin (sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozid, florokinolon, karbapenem ve piperasilin grubu antimikrobiyal ilaç grubundan en az üç grup ajana dirençli patojen varlığıdır (31-33).

2.1.1.2. XDR

 ki ya da daha az kategori dışındaki tüm kategorilerden en az bir ajana karşı dirençli patojenler için 'yaygın dirençli (Extensively Drug Resistance, XDR)' tanımlaması kullanılmaktadır(22).

XDR, 'yaygın ilaca dirençli' gibi çeşitli şekilde terimlerle de ifade edilmekte olup; tüm antimikrobiyal ajan gruplarından en az bir ajana karşı duyarsız olduğu durumlar içinde kullanılmaktadır (34, 35).

2.1.1.3. PDR

Pan Drug Resistance, PDR; tüm antimikrobiyal kategorilerdeki antimikrobiyal ajanların hepsine dirençli olan mikroorganizmalar için kullanılır. PDR diyebilmek için kullanılabilen tüm ajanların test edilmesi, dirençli suş olduğu gösterilmesi ve ampirik tedavi seçeneklerinin tümüne karşı direnç saptanması gerekmektedir (22, 36).

Bazı çalışmalarda da; "ticari olarak mevcut tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli", "rutin olarak test edilen tüm antimikrobiyallere dirençli" ve "ampirik tedavi için mevcut tüm antibiyotik sınıflarına dirençli" olarak tanımlanmıştır (37).

Tablo 1. MDR, XDR, PDR, DTR bakterilerin kurumlara göre tanımlayıcı kriterleri

Terim	Tanımlayıcı Kurum (Örnek)	Kriterler
Çok İlaç Dirençli (ÇİD) (MDR, Multi-Drug Resistant)	ECDC/CDC (Magiorakos vd.)	En az üç veya daha fazla antimikrobiyal kategorideki en az bir ajana karşı kazanılmış duyarsızlık.
Yaygın İlaç Dirençli (YİD) (XDR, Extensively Drug Resistant)	ECDC/CDC (Magiorakos vd.)	İki veya daha az kategori dışındaki tüm kategorilerden en az bir ajana karşı duyarsızlık (yani, bakteri izolatları yalnızca bir veya iki kategoriye duyarlı kalır).
Pan-İlaç Dirençli (PİD) (PDR, Pan-Drug Resistant)	ECDC/CDC (Magiorakos vd.)	Tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara karşı duyarsızlık.
Tedavisi Zor Dirençli (TZD) (DTR, Difficult-to-Treat Resistance)	Kadri vd.	Tüm tipik birinci basamak, daha düşük toksisiteli ajanlara (tüm β -laktamlar [karbapenemler ve β -laktamaz inhibitör kombinasyonları dahil] ve florokinolonlar) karşı tedavi sınırlayıcı direnç.

2.1.2. Gram Negatif Bakterilerde Direnç Mekanizmaları

Dış (periplazmik) zar, Gram-negatif bakterileri Gram-pozitif bakterilerden ayıran en önemli özelliklerden biridir. Çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı dirence yol açan bu dış zar, Gram-negatif bakterilerin tedavisini daha zorlu hale getirmektedir. Direnç mekanizmalarının bilinmesi; ampirik tedavi seçimi, tedavi esnasında direncin ortaya çıkması ile oluşan klinik başarısızlığın yönetimini ve alternatif tedaviler için yeni ajanların geliştirilmesinde yol gösterici olmaktadır (38). Moleküler yöntemler direnç mekanizmalarının saptanmasında önemli yere sahip olmakla birlikte, rutin laboratuvarlarda çalışılması olası değildir. Sıklıkla kullanılan antibiyogramların uygun şekilde değerlendirilerek, bazı kolay fenotipik testlerle desteklenmesi, direnç yolları ile ilgili bilgi verebilmektedir. Gram negatif bakterilerde en sık saptanan direnç mekanizmaları şunlardır (39, 40)

- Antibiyotikler inaktive edici enzimlerin üretimi,
- Antibiyotik hedef bölge mutasyonu/modifikasyonu,
- Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler),
- Dışa atılımın arttırılması (Eflüks pompası)

Gram-negatif bakterilerde önemli bariyer fonksiyonu gösteren dış zar tabakasının iki ana bileşeni; lipopolisakkarit tabaka ve porinlerdir. Bu yapılar bazı antibiyotiklere karşı grubuna karşı oluşan intrinsek dirençten sorumludur. Seçici baskı altında konak bağışıklık sisteminden kaçmak için bakterinin yeni mutasyonlar elde etmesi ya da farklı bakterilerden yatay gen transferi ile yeni genlerin edinilmesi de kazanılmış direnç başlıca direnç edinim



Şekil 6. AMR'nin bakteriyel mekanizmaları: yapısal ve işlevsel adaptasyon (42).

Tablo 2. Çok ilaca dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan temel antibiyotik sınıflarına karşı direnç mekanizmaları (20).

	Kategoriler	Örnekler
β-laktamlar (örneğin, piperasilin-tazobaktam, sefepim, meropenem ve seftazidim-avibaktam)		
Antibiyotik modifikasyonu	β -laktamaz enzimleri	Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (SHV, TEM ve CTX-M); karbapenemazlar (KPC, OXA-48, NDM, IMP ve VIM)
Antibiyotiğin bakteri hücrelerine girişinde azalma	Porin mutasyonları	<i>Escherichia coli</i> (OmpC ve OmpF); <i>Klebsiella pneumoniae</i> (OmpK35 ve OmpK36); <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (OprD); <i>Acinetobacter baumannii</i> (CarO)
Antibiyotiğin bakteri hücrelerinden dışarı atılımında artış	Eflüks pompaları	<i>E. coli</i> (AcrAB-TolC); <i>P. aeruginosa</i> (MexAB-OprM); <i>A. baumannii</i> (AdeABC ve AdeIJK)
Aminoglikozidler (örn. gentamisin, tobramisin ve amikasin)		
Antibiyotik modifikasyonu	Aminoglikozid modifiye edici enzimler (AME'ler)	N-asetiltransferazlar (AAC); O-adeniltransferazlar (ANT); O-fosfotransferazlar (APH)
Antibiyotiğin bakteri hücrelerine girişinde azalma	Bakteriyel hücre dışı zarındaki değişiklikler	PhoPQ; PmrAB; ParRS; CprRS
Hedef değişikliği	16S-ribozomal RNA metiltransferazlar (RMT'ler)	ArmA; RmtA; RmtB; RmtC; RmtD; RmtE; RmtF; RmtG; NpmA; NpmB; NpmC
Hedef değişikliği	30S ribozom alt birimi bağlanma bölgesi mutasyonları	<i>rrs</i> ve <i>rpsL</i> gen mutasyonları
Tetrasiklin türevleri (örn. minosiklin, tigesiklin ve eravasiklin)		
Antibiyotik modifikasyonu	Artan arıza	Tet(X); Tet(X2); Tet(X3); Tet(X4)
Antibiyotiğin bakteri hücrelerinden dışarı atılımında artış	Taşıyıcıların büyük kolaylaştırıcı üst ailesi (MFS)	Tet(A); Tet(B); Tet(C); Tet(D)
Antibiyotiğin bakteri hücrelerinden dışarı atılımında artış	Direnç nodülasyon bölümü (RND) tipi çoklu ilaç eflüks pompaları	AdeABC; TmexCD1-ToprJ1
Hedef değişikliği	Ribozomal protein değişikliği	RpsJ
Florokinolonlar, (örn. siprofloksasin)		

	Kategoriler	Örnekler
Antibiyotik modifikasyonu	Artan arıza	AME: AAC (6')-Ib-cr
Artan akış	Efluks pompaları	QepA; OqxAB
Hedef değişikliği	Topoizomeraaz ikamesi	GyrA; GyrB; ParC; ParE
Hedef değişikliği	DNA giraz koruması	QnrA
Polimiksinler (örn. kolistin ve polimiksin B)		
Hedef değişikliği	İki bileşenli sistemler	<i>K pneumoniae</i> (PhoPQ, PmrAB, MgrB ve CrrAB); <i>P aeruginosa</i> (PhoPQ, PmrAB, ParRS, ColRS ve CprRS); <i>A baumannii</i> (PmrAB)
Hedef değişikliği	Mobil (plazmid aracılı) kolistin direnç enzimleri	<i>Mcr</i> genleri tarafından kodlanır
Fosfomisin		
Antibiyotik modifikasyonu	Fosfomisin modifiye edici enzimler	<i>Fos</i> genleri tarafından kodlanır
Antibiyotiğin bakteri hücrelerine girişinde azalma	Fosfomisin taşıyıcılarındaki değişiklikler	GlpT; UhpT; CyaA; PtsI

2.1.2.1. Antibiyotikleri İnaktive Eden Enzim Üretimi

Bakteri hücre duvarının önemli bir bileşeni olan β -laktam halkasını hidrolize eden β -laktamaz enzimi üretimi en yaygın görülen bakteriyel direnç mekanizmasıdır. Özellikle Gram-negatif bakterilerde β -laktamaz enzim üretiminde artış önem arz etmektedir ve sürekli mutasyona uğramaları nedeniyle tedavisi zor ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Bu enzimler Gram-negatif bakterilerde periplazmik aralıkta bulunurlar ve kromozomal veya plazmit aracılı sentezlenir. Sadece hastane kaynaklı enfeksiyonlarda değil, ayaktan takip edilen her yaş grubunda da β -laktamaz üreten patojenlerin sebep olduğu toplum kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir. Bu enzimleri tespit etmek; optimal hasta yönetimi, kolonizasyon önlemleri ve uygun tedavi seçeneklerini değerlendirebilmekte destekleyici olmaktadır. Bazı çalışmalarda epidemiyolojik bağlamlarda yaklaşık 3000 farklı β -laktamaz saptanmış olup, temelde fonksiyonel ve moleküler yapılarına göre iki ana şekilde sınıflandırılmıştır (43, 44).

Gram negatif bakterilerde günümüzde klinik olarak ciddi sorun oluşturabilecek üç tür β -laktamaz üretimi söz konusudur:

- GSBL (Genişlemiş Spektrumlu β -laktamaz)
- Karbapenemazlar
- Kromozomal indüklenen enzimler

2.1.2.1.1. GSBL

GSBL; geniş spekturumlu penisilinler, 1., 2., 3. kuşak sefalosporinlere ve kısmen sefepime etkili, karbapenemlere, sefamisinlere (sefoksitin, sefotetan, sefmetazol) ve beta-laktamaz inhibitörlerine etkisiz enzimlerdir. Oksimino-beta-laktamaz grubuna da etkili olması nedeniyle genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar olarak adlandırılmaktadır (45).

Beta-laktamazlar; Ambler moleküler sınıflandırması ile Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel sınıflandırması olarak 2 temel şekilde sınıflandırılmaktadır. GSBL'lerin çoğu Ambler Sınıf A'da yer alır. GSBL üretimi temel olarak TEM ve SVH türevi enzimlerden köken almaktadır. Plazmid kaynaklı yeni nesil CTX-M, PER, OXA-1 grubu enzimlerde önemli gruplar arasındadır (46-48).

GSBL üreten GNB ilk olarak 1980'li yıllarda yoğun bakım ünitelerinde tanımlanmışken, 1990'lı yılların sonlarına doğru ayaktan tedavi edilen toplum kökenli enfeksiyonlarda bile yaygın hale gelmiştir (49).

GSBL üretiminin sıklıkla tespit edildiği bakteriler *E. coli* ve *K. pneumoniae*'dir. Direnç aktarımdan sorumlu ana yolak plazmid aracılı olup, diğer ilaç gruplarına karşı da direnç kodlayan genler taşıyabilmektedir (aminoglikozitler, kinolonlar vb.).

Enzimin ekspresyonu, yapısal ve hidroliz özellikleri ve diğer direnç yolaklarının varlığı (diğer β -laktamazlar, aktif pompa sistemleri, geçirgenlik değişimleri) çok çeşitli direnç fenotiplerine sahip GSBL üreten izolatlara neden olmaktadır. Coğrafi bölge, enzimin türü, hasta özellikleri, enfeksiyonun tipi, edinim merkezi (yoğun bakım, servis, bakımevleri vb.) gibi birçok faktör, değişen GSBL prevalansına sebep olmaktadır (50).

2.1.2.1.2. Kromozomal İndüklenen Enzimler

Ambler grup C kategorisinde bulunan Amp-C türü β -laktamaz direnç gelişimi 3 ayrı mekanizma ile oluşmaktadır. Kromozomal olarak kodlanmış ampC genleri; kodlanmış indüklenebilir direnç kazanımının en sık görülen şeklidir. *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* ise tipik olarak görüldüğü patojenlerdir. Aminopenisilinler, amoksisilin-klavulanat, birinci nesil sefalosporinler ve sefamisinler AmpC üretiminin güçlü indükleyicileridir. Piperasilin-tazobaktam (TZP), aztreonam ve geniş spektrumlu (yani üçüncü nesil) sefalosporinler, AmpC hiperüretiminin zayıf indükleyicileridir ancak yeterli β -laktamaz üretimi durumunda hidrolize edilerek ve artan ilaç-spesifik minimum inhibitör konsantrasyonlarına (MİK) sebep olabilirler. İndüksiyon sonucu gelişen mutasyonlar enzimin kontrolden çıkmasına ve fazla sentezlenmesine yol açar. Bu durumda bakteri yukarıda sayılan antibiyotiklere duyarlı bulunsada dahi, maruziyet sonrası hızla direnç geliştirebilir. Bu nedenle AmpC üretim potansiyeli olan mikroorganizmaların yönetiminde bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Karbapenemler, diğer tüm β -laktam grubu antibiyotiklerin aksine bu mikroorganizmaların ciddi enfeksiyonlarında tercih edilen güvenilir seçeneklerdir (51, 52).

2.1.2.1.3. Karbapenemazlar

Karbapenemler hızlı bakterisidal etkiye sahip, geniş spektrumlu, yaygın olarak kullanılan en etkili β -laktam grubu antibiyotiklerdir. Diğer β -laktam grubu antibiyotiklere göre nispeten çoğu β -laktamaz tarafından hidrolize karşı daha dirençlidir ve penisilin bağlayan proteinlere (PBP) güçlü bir şekilde bağlanır (53).

Karbapenem direnci bazı türlerde bulunan intrinsek veya edinilmiş direnç şeklinde olabilmektedir. Endojen metallo-beta-laktamaz (MBL) L1 üreten *Stenotrophomonas maltophilia* karbapenemlere karşı intrinsek dirence örnek verilebilir. Ancak klinik olarak yaygın görülen bakteriler arasında bu intrinsek direnç sık değildir ve çoğu bakteri mutasyonel ya da horizontal gen transferi yoluyla ile direnç kazanır (54).

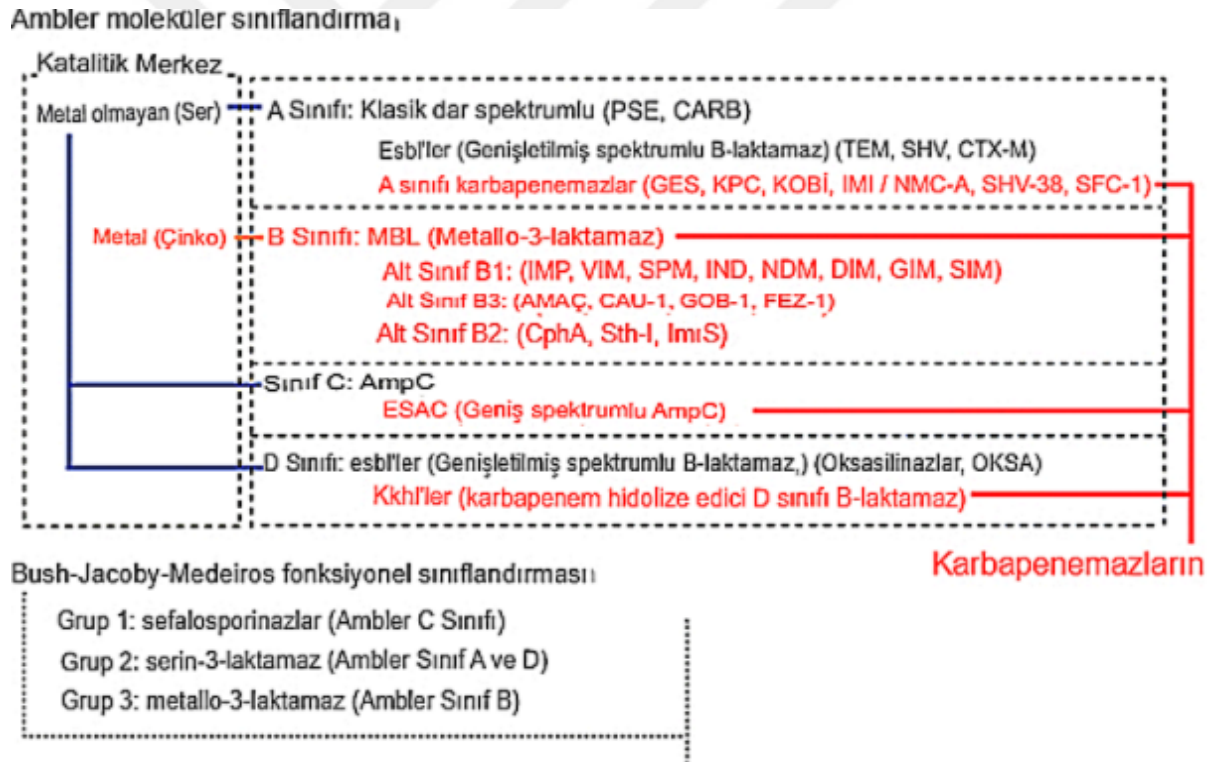
Porin kanalları aracılı azalmış geçirgenlik, efluks (dışa atım) pompası aşırı ekspresyonu, antibiyotik hedef bağlanma bölgesi mutasyonları gibi karbapenemaz üretimi dışı direnç mekanizmaları da mevcut olmakla birlikte klinik açıdan en önemli direnç türü karbapenemaz üretimidir. Karbapenemazlar; sınıf A, B, ve D grubu β -laktamaz üyesidir ve

diğer tüm β -laktamları hidrolize ederek diğer β -laktam grubu antibiyotiklere eş zamanlı dirence yol açar.

Sınıf A: SME, IMI, NMC, GES ve KPC enzim grubudur. Monobaktamlar da dahil tüm β -laktamlara (sefamisinler hariç) etkilidir.

Sınıf B: Metallo- β -laktamazlardır. NDM, VIM-2, IMP-1, IMP-2 enzim grubudur. Aztreonam dışında tüm β -laktamlara etkilidir.

Sınıf D: OXA-23, OXA-48, OXA-181 enzim grubudur. Karbapenemler üzerinde zayıf hidrolitik aktivitesi mevcuttur, aztreonama etkili değildir. Oksasilin ve kloksasilin üzerinde etkilidir (54, 55).



Şekil 7. Karbapenemaz enzimlerin Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasına göre sınıflandırılması

Karbapenemaz varlığı, otomatize sistemler, disk difüzyon, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), seçici agar, modifiye Hodge testi, modifiye Karbapenem inaktivasyon yöntemi, sinerji testleri, tüm genom dizileme veya moleküler testler ile saptanabilir.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre karbapenem MİK değerleri Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. EUCAST kriterlerine göre karbapenem MİK değerleri

	Enterobacteriaceae		Acinetobacter		Pseudomonas	
	S	R	S	R	S	R
Karbapenem	≤0,5	>0,5	-	-	-	-
Ertapenem	≤2	>4	≤4	>4	≤2	>4
İmipenem	≤2	>8	≤2	>8	≤2	>8
Meropenem	≤2	>8	≤2	>8	≤2	>8

Çeşitli direnç mekanizmalarını bir arada taşımaları nedeniyle kinolonlar, penisilinler, sefalosporinler ve aminoglikozitlerde de dirence sebep olarak çoklu ilaç direnci ilişkili karbapenem direncine yol açabilir. Bu nedenlerden dolayı, özellikle Gram-negatif bakteriler arasında karbapenem direncinin tüm kıtalarda ortaya çıkması ve hızla yayılması büyük önem arz eden küresel bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (54).

2.1.2.2. Antibiyotiğe Geçirgenliğin Azalması / Efluks Pompası

Antibiyotiklerin hedef bölgelerine ulaşabilmesi için porin kanalları ya da dış membran proteinleri aracılığıyla bakteri içine girmeleri gerekir. Antibiyotiklerin hücre içine girişte sınırlama ya da transport proteinlerden oluşan efluks pompası ile dışarı atım artışı diğer direnç mekanizmalarındandır ve hücre içinde daha düşük antibiyotik konsantrasyonları ile sonuçlanır (39).

2.1.2.3. Antibiyotik Bağlanma Yerlerinde Mutasyon

Hedef bölge mutasyonu en tipik örneği kinolanlara karşı gelişen topoizomera IV ve DNA giraz mutasyonları yolu olup, PBP üzerinden beta-laktamlara karşı, LPS modülasyonu ve değişikliği yoluyla polimiksinlere karşı meydana gelen antibiyotiklerin bağlanmasını engelleyen bir direnç kazanım yolağıdır (39).

2.2. “SORUNLU” GRAM NEGATİF BAKTERİLER

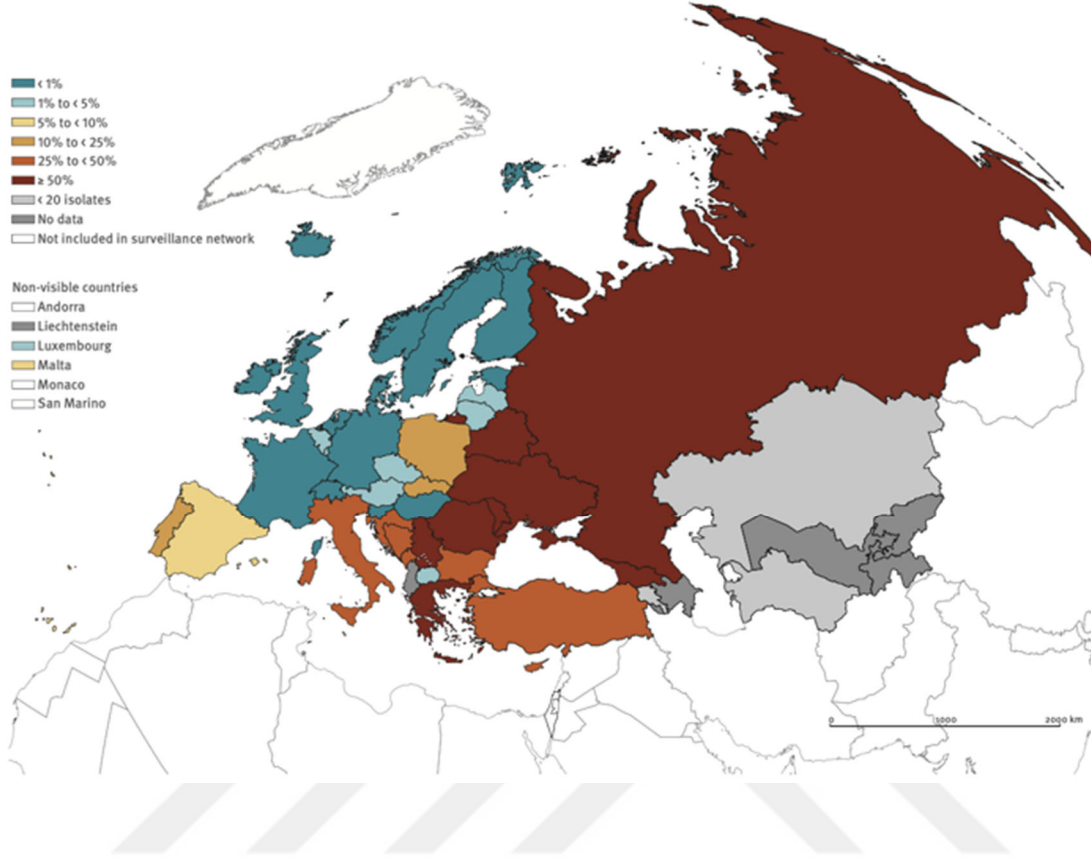
2.2.1. ÇİD K. Pneumoniae

K. pneumoniae fırsatçı bir patojendir ve çoğunlukla hastane kaynaklı kabul edilir. Ancak plazmidlerden ve kromozomal olarak kodlanmış genlerden oluşan genomu

hipervirülan ve çok ilaca dirençli (MDR) suşların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Artan dirençli suşlar nedeniyle dünya çapında tedavisi zor klinik sağlık tehdidi oluşturmaktadır (56). *K. pneumoniae* Dünya Sağlık Örgütü değerlendirmesine göre, mevcut tedavi seçeneklerinin etkinliğini kaybettiği global düzeyde antibiyotiklere dirençli bakteriler arasında yer alan ilk üç bakteriden biridir. Yoğun bakım ünitesinde kalmak veya uzun süreli hastane yatışı, uygulanan invaziv prosedürler, uzun süreli mesane kateterizasyonu ve mekanik ventilasyon gibi enstrümantasyonlar, geniş spektrumlu çoklu antibiyotik kullanımı, zayıflamış bağışıklık sistemi MDR *K. pneumoniae* enfeksiyonları için önemli risk faktörlerindendir (57, 58).

Klebsiella türlerinin ürettiği karbapenemaz, KPC olarak adlandırılır ve ilk KPC üreten *K. pneumoniae* 1996 yılında Kuzey Karolina’da tanımlanmıştır. Tüm beta-laktam antibiyotikleri hidrolize eden KPC geni Ambler sınıf A grubunun üyesidir. Ülkemizde Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KdKp) suşlarında en sık saptanan karbapenemaz enzimi OXA-48’dir. Ülkemizde sınırlı moleküler bazlı karbapenemaz süzveyans verileri olmakla birlikte NDM-1, VIM, IMP veya OXA-48+NDM, OXA-48+VIM, VIM+NDM-1 gibi iki enzimin bir arada olduğu suşlar tespit edilmiştir (59, 60).

Türkiye’nin de dahil olduğu 45 ülkenin 2021 yılı verilerinin dahil edildiği DSÖ’ye bağılı CAESAR (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) süzveyans sisteminin raporuna göre, *K. pneumoniae*’da karbapenem direnci yüzdesi, 15 ülkede % 25’e eşit veya daha yüksek, bunların içinden 8 ülkede ise % 50’ye eşit veya daha fazla olarak görülmüştür (61).



Şekil 8. *Klebsiella pneumoniae*. Ülkelere göre karbapenemlere (imipenem/meropenem) dirençli invaziv izolatların yüzdesi, DSÖ Avrupa Bölgesi, 2021

Ülkemizde yıllık olarak yayınlanan “Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu” 2022 yılı verileri *K. Pneumoniae*’nın etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu antibiyogram sonucuna göre, meropenem %63,2, colistin %36,5, gentamisin %50,5 dirençli olarak bildirilmiştir (62)

2.2.2. *P. aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, çok çeşitli ortamlarda canlılığını devam ettirebilen, büyük oranda hastane enfeksiyonu kaynaklı, non-fermentatif Gram-negatif bakteridir. Minimal beslenme şartlarında yaşayabilme, değişen fiziksel koşullarda çoğalabilme ve zorlu koşullara dayanabilme yeteneği hem toplumda hem hastane koşullarında canlılığını idame etmesine yol açmıştır. Antiseptiklerde, dezenfektanlarda, ilaçlarda, yüzme havuzlarında ve bir çok nemli ortamda saptanabilen bir mikroorganizmadır (63).

P. aeruginosa suşlarının, çoğu antibiyotiğe karşı intrinsek ve kazanılmış direnç mekanizmalarını birlikte kullandığı bilinmektedir. Tüm bakteriler içerisinde direnç geliştirmek için çeşitli yolları kullanan en geniş donanıma sahip mikroorganizmalardandır. Biyofilm tabakası, bakteri hücreleri tarafından oluşturulan, hücre dışı bir matris içerisinde toplanan çeşitli ekzopolisakkaritler, proteinler, metabolitler ve hücre dışı DNA içeren koruyucu bir tabakadır. Biyofilm oluşumu, antibiyotiklerin bakteri hücrelerine erişimini sınırlayan bir difüzyon bariyeri görevi görür. Aynı zamanda *quorum sensing* olarak tanımlanan *P. aeruginosa*’nın diğer bakterilerle iletişim kurmasını sağlamak için belirli sinyal iletimi sistemi mevcuttur. Bu otoindüktörler virülansta sorumlu mekanizmalardandır. Karmaşık antibiyotik direnç mekanizmaları, biyofilm oluşturma yeteneği ve konakta kalıcı enfeksiyon kapasitesi klinik olarak tedavi zorluğuna sebep olmaktadır (64, 65).

P. aeruginosa folikülit, osteomyelit, otitis externa, pnömoni gibi toplum kaynaklı enfeksiyonlara veya ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları gibi hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açabilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis, nötropeni, kanser, AIDS, yoğun bakımda ünitesinde yatış, yanıklı veya kontrolsüz diyabetik hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler ciddi enfeksiyonlar açısından riski gruplarındadır (66).

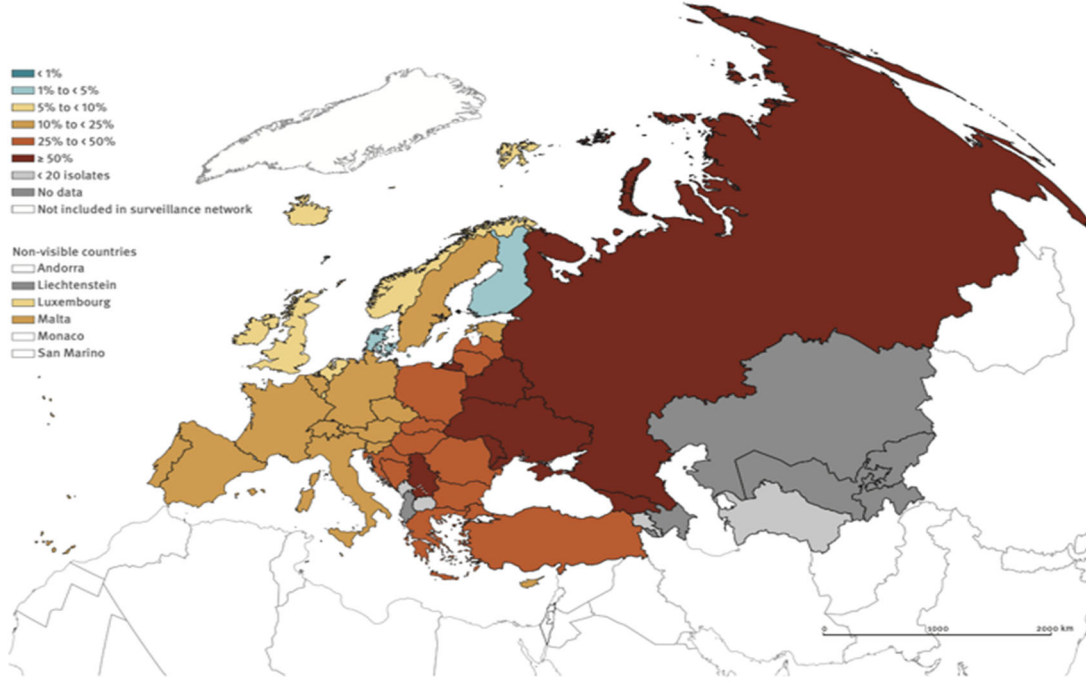
Pseudomonas aeruginosa, aminopenisilinler, and 3. kuşak sefalosporinler ve monobaktam karşı intrinsek dirençlidir çünkü indüklenebilir Amp-C β -laktamaz üretir. Ambler sınıf C’de yer alan bu enzimler genel olarak klavulanik asit başta olmak üzere klasik GSBL inhibitörleri ile inhibe olmazlar. Yakın zamanlı bazı çalışmalarda, seftolozan/tazobaktam ve seftazidim/avibactam dahil olmak üzere yeni nesil β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarında (BL/BLI) da yüksek düzeyde dirençle ilişkili *AmpC* varyantları (%1 civarında) üreten *P. aeruginosa* izolatları tanımlanmıştır. OprD porin kanalı kaybı imipenem direncinden sorumlu ana mekanizmalardandır. OprD porin kaybı meropenem için minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) yükselmesine neden olsada klinik olarak anlamlı direncin oluşması için MexAB-OprM gibi dışa akış pompalarının aşırı ekspresyonun da devreye girmesi gerekir. Bu pompa; florokinolanlar ve β -laktamlar dahil olmak üzere çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığı azaltır (67).

P. aeruginosa bakteremisi için duyarlılık halinde birinci basamak tedavide kullanılan antibiyotik grupları; florokinolonlar (siprofloksasin ve levofloksasin), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları (piperasilin-tazobaktam ve tikarsilin-klavulanat) ve antipsödomonal aktiviteye sahip sefalosporinler (seftazidim, sefepim ve sefooperazon) dir. Meropenem, imipenem ve doripenemin dahil olduğu karbapenem grubu ajanlar ikinci basamak tedavi seçenekleridir. Aminoglikozidler, daha yüksek mortalite nedeniyle idrar yolu enfeksiyonları dışında monoterapide endike değildirler. Penisilin alerjisi varlığında alternatif tedavide monobaktam grubu (aztreonam) bulunur (67-69).

Piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve levofloksasine dirençli pseudomonas suşları 2018 yılında tedavisi zor (DTR) olarak tanımlandı. Birinci basamak tedavi rejimlerine direnç saptandığı durumlardaki alternatif rejimler arasında; seftazidim/avibaktam (CAZ/AVI), seftolozan/tazobaktam (C/T), imipenem-silastatin/relebaktam (IMI/REL) gibi yeni nesil BL-BLI'ler veya sefiderokol gibi yeni bir siderefor sefalosporini yer almaktadır. Ancak sefiderokol hariç yeni nesil ajanlar metallo-beta-laktamaz-(MBL) üreten çoğu *P. aeruginosa* suşuna karşı yanıtızsız kalmaktadır. Bu durumda alternatif tedavide yeri olan Monobaktam aztreonam, MBL'ler tarafından hidrolize karşı stabilitesini korumaktadır (68, 69).

Polimiksinler (polimiksin B ve kolistin) ve fosfomisin duyarlılık durumunda DTR *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında alternatif diğer tedavi rejimlerindendir. Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) kılavuzu, artan polimiksin direnci ve nefrotoksisite nedeniyle öncelikli olarak yeni nesil tedavi seçeneklerini önermektedir. İntravenöz (iv) fosfomisinin, direnç oluşumunu önlemek için, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları dışında kombinasyon tedavisi şeklinde verilmesi önerilmektedir (68).

2021 CAESAR surveyans sisteminin raporuna göre DSÖ Avrupa Bölgesi içindeki karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* yüzdelerinde büyük farklılıklar görülmektedir. 44 ülkenin altısında (%14) %50'ye eşit veya daha yüksek yüzdeler bildirdi (61).



Şekil 9. *Pseudomonas aeruginosa*. Ülkeye göre karbapenemlere (imipenem/ meropenem) dirençli invaziv izolatların yüzdesi, DSÖ Avrupa Bölgesi, 2021

USHİESA 2022 *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuçlarına göre meropenem %50,3, imipenem %81,6, amikasin %18,4, piperasilin-tazobaktam %80,8, ciprofloksasin %76,7 oranda dirençli olarak bildirilmiştir (62).

2.2.3. ÇİD *A. baumannii*

Doğada yaygın olarak bulunan *Acinetobacter* türlerinin temel yaşam alanı toprak ve sudur. Savaşlar, doğal afetler ve ılıman iklimlerde hastane salgınlarına sebep olabilir. İnsanlarda, deriye, yaralara, solunum ve gastrointestinal sisteme kolonize olabilen Gram-negatif bir kokobasildir. (70, 71). Tropikal iklime sahip ülkelerde özellikle yaz aylarında ya da nemli hava koşullarında toplum kaynaklı *Acinetobacter* pnömonileri bildirilmiş olup küresel olarak hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir nedenidir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarının belirli coğrafi bölgelerde daha yaygın olmasının sebebi net olarak

bilinmemektedir, ancak kolonize olan bakterilerin sıcaklık ve nem değişikliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (72).

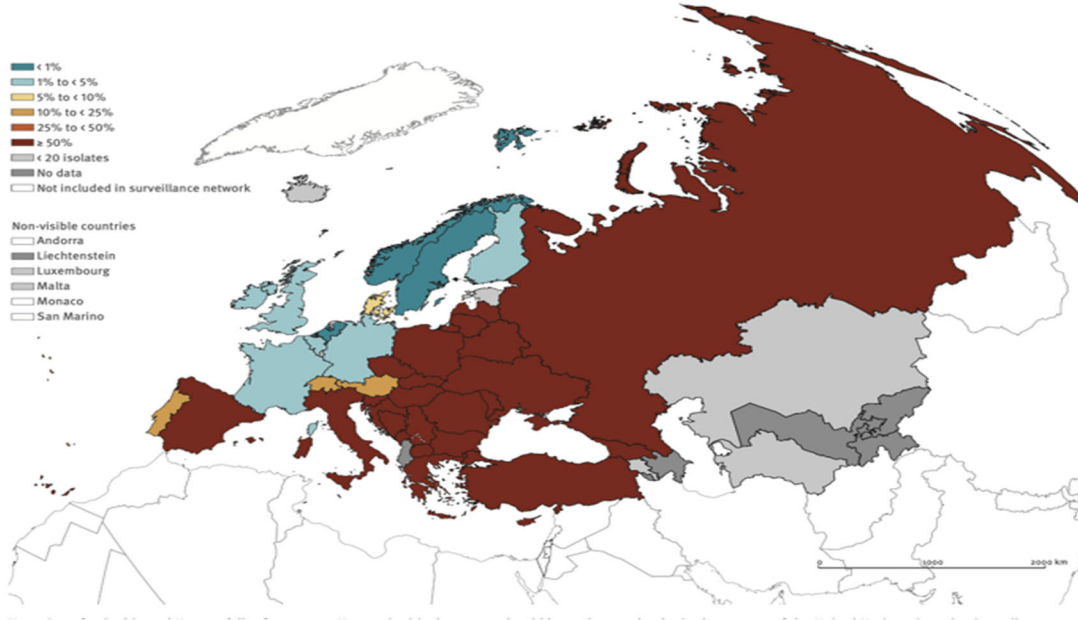
Acinetobacter genusuna ait 30'dan fazla alt tür tanımlanmıştır. Çoğu çevresel mikroorganizmalardır ve insan üzerinde hastalık yapıcı patojenite gösterilmemiştir. İnsan enfeksiyonlarında en sık izole edilen tür *A. baumannii*'dir (izole edilen türlerin %90'dan fazlasını oluşturur). Zorlu çevresel koşullara karşı yüksek direnci, cilt, mukoza zarları ve cihazları kolonize etme yeteneği, çeşitli direnç kazanım mekanizmalarına ve birden fazla virülans faktörüne (biyofilm oluşturma, kapsül, enzimler vb.) sahip olması nedeniyle mevcut tüm antibiyotiklere dirençli tedavisi zor suşların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (73).

Acinetobacter enfeksiyonu ilişkili en sık görülen klinik bulgular kan dolaşımı enfeksiyonları ve ventilatör ilişkili pnömonilerdir. Üriner sistem enfeksiyonu, peritonit, menenjit, cilt, yumuşak doku ve kemik eklem enfeksiyonları diğer klinik manifestasyonlardandır. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının ana kaynağı vasküler kateterler ve solunum yoludur. Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi operasyon, trakeostomi, mekanik ventilasyon, santral vasküler kateterizasyon, enteral beslenme, üçüncü nesil sefalosporinler, florokinolonlar veya karbapenem grunu antibiyotik kullanımı önemli risk faktörlerindendir (74).

Cansız yüzeylerde uzun süre hayatta kalabilen *A. baumannii* suşları; hastadan hastaya çapraz bulaş veya hasta transferi aracılı hastane içi salgınlara yol açabilmektedir. Kontamine olmuş yüzeylerden hastalara doğrudan ya da sağlık çalışanlarının elleri aracılığıyla bulaşabileceğinden çevresel kirlenme önem arz etmektedir. Aynı zamanda hastadan hastaya doğrudan bulaşabilmesi nedeniyle kolonize olmuş hasta sayısı aynı üniteye takip edilen hastalar için önemli risk faktörlerindendir (70, 75).

Çeşitli yollarla yeni antibiyotiklere direnç geliştiren, konak savunma mekanizmasından kaçabilen *A. baumannii*'nin yaygın olarak kullanılan tüm antibakteriyel ajanlara karşı direnç oranı hızla artmaktadır. Hastane kaynaklı pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonları %70'leri bulan yüksek mortaliteye sahiptir ve en sık saptanan etken karbapenem dirençli *A. baumannii* (CRAB) suşlarıdır. XDR/MDR *A. baumannii* suşlarının büyük çoğunluğu karbapenemlere ve kinolonlara dirençlidir. 2021 CAESAR surveyans

sisteminin raporuna göre çoğu güney ve doğu Avrupa olmak üzere 25 ülkede (%56) karbapenem direnci %50 ve üzerinde olduğu saptanmış (61, 76).



Şekil 10. *Acinetobacter* türleri. Ülkeye göre karbapenemlere(imipenem / meropenem) dirençli invaziv izolatların yüzdesi, DSÖ Avrupa Bölgesi, 2021

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (ESCMID) ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) dahil olmak üzere birçok klavuz, şiddetli CRAB enfeksiyonlarında en az iki antibakteriyel ajanı içeren kombinasyon temelli rejimleri önermektedir. Nefrotoksisite gibi kısıtlayıcı yan etkileri olsa da uygun antimikrobiyal tedavi seçenekleri kısıtlılığı nedeniyle çok ilaca dirençli *A. baumannii* tedavisinde birincil basamak ajan olarak kolistin kabul edilmektedir. Kolistin veya polimiksin B ile yüksek doz tigesiklin (200 mg/iv yükleme doz sonrası günde 100 mg/iv iki kez), yüksek doz sulbaktam (günlük 6-9 mg) ve karbapenemler sıklıkla kullanılan kombinasyon rejimleridir (77).

Yüksek dozlarda uygulandığında PBPs2a'ya geri dönüşümsüz bağlanarak etki gösteren β -laktamaz inhibitörü sulbaktam, geniş antibakteriyel etkisi ile *Acinetobacter* enfeksiyonları tedavisi için önemli bir yapı taşıdır. Sulbaktam rejimli tedavilerin CRAB enfeksiyonlarında daha düşük ölüm oranları ve yüksek tedavi yanıtları ile ilişkili olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur (76, 77).

Bakteriyel protein sentez inhibitörü olan tigesiklin, CRAB enfeksiyonlarında tercih edilen alternatif ilaç seçeneklerindendir. Düşük plazma ve beyin omurilik sıvısı seviyeleri nedeniyle kan dolaşımı ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında kullanımı sınırlıdır. Yüksek doz tigesiklin kullanımı, plazma ve pulmoner konsantrasyonları belirgin bir şekilde arttırdığı için standart doz (100 mg/iv yükleme doz sonrası, 50 mg/gün iv iki kez) kullanıma göre yüksek doz tigesiklin kullanımı öncelikli olarak önerilmektedir (76).

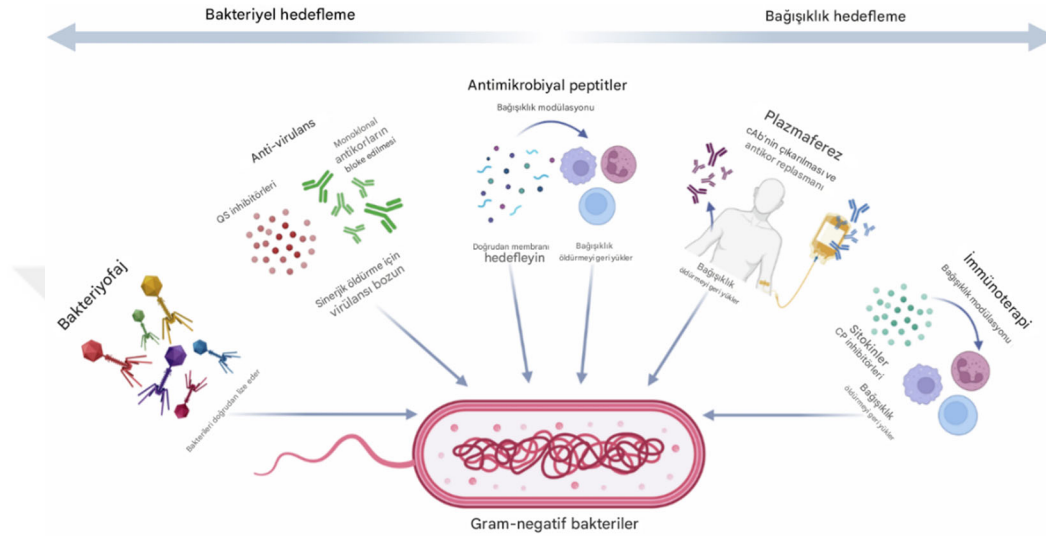
Duyarlılık halinde; sulbaktam/durlobaktam, sefiderozol, fosfomisin iv, aminoglikozidler diğer alternatif antibakteriyel tedavi rejimleridir. Bakteriyofajlar ve antimikrobiyal peptitlerin kullanımı gelecek dönemlerdeki tedavi seçenekleri olarak değerlendirilen seçenekler arasındadır (76).

2.4. Yeni Terapötiklere Yönelik Artan İhtiyaç

Antimikrobiyal bakteriyel direnç, halk sağlığı ve enfeksiyon tedavisine yönelik modern tıp uygulamaları için giderek artan bir tehdit oluşturmaktadır. 2021 yılında, çoklu ilaç direnci (MDR) nedeniyle altı bakteri türü 100.000'den fazla ölüme neden olmuştur; bunlardan dördü *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* dahil olmak üzere Gram-negatiftir. Ayrıca, 2024 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bakteriyel öncelikli patojenler listesinde yer alan on beş türden dokuzu Gram-negatiftir. Bu tür bakteriler, hücre girişini ve öldürmek için hücre içi bileşenlerin hedeflenmesini önleyen fiziksel bir bariyer görevi görebilen dış membranları nedeniyle birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençli olduklarından özellikle sorunludur. Ayrıca, birçok Gram-negatif bakteri karbapenemler, üçüncü nesil sefalosporinler ve florokinolonlar dahil olmak üzere son basamak antibiyotiklere karşı hızla direnç kazanmaktadır. Özellikle Gram-negatif enfeksiyonlar için yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesinin 2050 yılına kadar 11,1 milyon ölümleri önleyeceği öngörülmektedir.

Uygun farmakokinetik ve toksisite profillerine sahip moleküllerin tanımlanması veya tasarlanmasındaki doğal zorluklar ve bakteriyel direncin gelişebilme hızı nedeniyle antibiyotik keşfinde önemli bir azalma olmuştur. Bu zorluklar, bu ilaçların geliştirilmesi için ekonomik olarak uygulanabilir bir yolun olmaması nedeniyle daha da kötüleşmekte ve birçok büyük ilaç şirketinin antibiyotik geliştirmeye yatırım yapmamasına yol açmaktadır. Bu sorunlar ışığında, mevcut standart tedaviyle birlikte kullanılabilecek birçok yeni antimikrobiyal tedavi önerilmiştir. Bunlar arasında faj tedavisi (PT), faj türevi ürünler, anti-

virölans tedavileri ve antimikrobiyal peptitler (AMP'ler) gibi doğrudan bakterileri hedef alan yöntemler yer almaktadır. Diğer potansiyel tedaviler, hastalıkla savaşmak için konakçı bağışıklık sistemini yeniden aktive etmeye veya manipüle etmeye odaklanmaktadır. Buna plazmaferez tedavisi, immünoterapi ve monoklonal antikorların kullanımı dahildir.



Şekil 11. Gram-negatif enfeksiyonlar için şu anda insanlarda denenilen alternatif tedavilerin özeti. QS quorum sensing, cAb gizlenen antikorlar, CP kontrol noktası inhibitörleri (78).

2.5. KLİNİK

Çoğunlukla üşüme titremenin eşlik ettiği ve/veya etmediği ateş en önemli, bazen tek bulgudur. Bilinç bulanıklığı, hipotansiyon, solunum yetmezliği, takipne, idrar çıkışında azalma varlığı, sepsis ve septik şokun belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. Gram-negatif basiller, coğrafi bölgeye, hastane ya da toplum kaynaklı olmasına ve diğer risk faktörlerine göre değişmekle birlikte tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının dörtte biri ile yarısının etkenidir. Gram-negatif bakterilere bağlı bakteremiler çoğunlukla başka bir enfeksiyon odağına bağlı gelişir. Bu nedenle diğer klinik bulgular enfeksiyon odağının yerine göre değişiklik göstermektedir. İstisnai olarak, sitotoksik kemoterapi alan hastalarda ortaya çıkan mukozal hasar ve nötropeni sonrası mikroorganizmaların direkt kan dolaşımına geçişi nedeniyle birincil kaynağa ait bulgular olmaksızın bakteremik enfeksiyon görülebilmektedir. Benzer şekilde, splenektomi öyküsü olan bir hastada da spontan bakteremi ve bilinmeyen birincil kaynak görülebilir (79).

2.6. PROGNOZ

GNB'lerin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları %13 ila %20 arasında değişen yüksek mortalite oranına sahiptir. Septik şok durumunda bu oran %38'lere kadar çıkmaktadır. Çoğu çalışma 30 günlük sağ kalım oranlarına yöneliktir. İngiltere'de yapılan gram-negatif bakteremisi olan 789 hastanın değerlendirildiği retrospektif, gözlemsel kohort çalışmasında, bir yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %36.2 saptanmış. Başlangıç anında akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), septik şok, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) varlığı gibi kritik klinik durumların eşlik etmesi mortaliteyi artıran risk faktörlerindendir. Kolonizasyon, daha önce antibiyotik kullanımı ve invaziv müdahaleler de önemli risk faktörlerindendir. Erken uygun ampirik tedavi uygulanması akut durumda sonuçları iyi yönde etkileyen en önemli prognostik değer olarak görülmektedir (80, 81).

2.7. RİSK FAKTÖRLERİ

Yeni epidemiyolojik çalışmalar, antibiyotik kullanımı ile GNB'nin bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu durum CPE, *Pseudomonas*, ve *Acinetobacter* spp. Antipsödomonal beta-laktam antibiyotiklere maruz kalınan her ilave gün için yeni bir direnç ortaya çıkma riskinin meropenem için %2, sefepim veya piperasilin/tazobaktam için %8'e kadar arttığı iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, GNB'nin direnç geliştirme mekanizmaları karmaşıktır ve belirli antibiyotiklerin kullanımı ile direncin ortaya çıkması arasındaki bu korelasyon her zaman gerçekleşmez.

Öte yandan, MR-GNB'ye bağlı enfeksiyon gelişen hastaların profili, yatış süresi uzun olan ve daha önce geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi kullanmış olan hassas hastaları içermektedir. En yaygın risk faktörleri Tablo 4 de gösterilmektedir.

Tablo 4. Çoklu dirençli gram-negatif basillere bağlı enfeksiyonlar için en sık tanımlanan risk faktörleri (14).

- Yaşlılık
- Önceki kolonizasyon (özellikle <i>A. baumannii</i> ve GSBL üreten <i>Enterobacteriaceae</i> ve karbapenemazlar tarafından)
- Uzun süreli hastane yatışı
- Altta yatan ciddi hastalık varlığı
- Acil başvuru
- Solunum problemi nedeniyle kabul
- Önceki antibiyotik tedavisi (karbapenem dirençli GNB için daha önce karbapenem kullanımı)
- Çoklu invaziv işlem
- Uzun YBÜ yatışı

GSBL, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar; GNB, gram-negatif basiller; YBÜ, yoğun bakım ünitesi.

2.8. ENFEKSİYON KONTROL

Karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerle (CR-GNB) kolonizasyon, kültürde pozitif saptanmasına rağmen antimikrobiyal tedavi gerektiren enfeksiyon tablosunun olmaması olarak tanımlandı. CRGNB yüzeylerde uzun süre yaşayabilmektedir. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde CRGNB ile kolonizasyon, sağlık çalışanları, ortam yüzeyleri ve tıbbi cihazlar yoluyla meydana gelen hasta-hasta yayılımına sebep olabileceği düşünülmektedir. Rektal gözetim kültürleri ve temas önlemleri, uygun dezenfektanların kullanımı, personele temizlik konusunda eğitim verilmesi ve el hijyeni gibi rutin enfeksiyon kontrol önlemleri yoluyla CR-GNB'nin erken teşhisi, CR-GNB'nin yayılmasını azaltabilir (82, 83).

DSÖ'nün karbapeneme dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonları önleme ve kontrol ile ilgili yayınladığı rehberde el hijyeni, sürveyans, temas izolasyonu, önlemleri, hasta izolasyonu (tek kişilik oda veya kohortlama), çevre temizliği önerilen uygulamalar olarak belirtilmiştir (84).

Özellikle kritik hastalarda kolonizasyon varlığı enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olduğundan önlenmesi hayati önem taşımaktadır.

HASTANE ORTAMLARINDA OPTİMUM ANTİBİYOTİK KULLANIMI İÇİN 10 ALTIN KURAL

- 1 Enfeksiyon önleme ve kontrolünün artırılması
- 2 Gerçekten ihtiyaç duyulduğunda antibiyotik reçete etmek
- 3 Uygun antibiyotiğin doğru zamanda reçete edilmesi
- 4 Antibiyotiklerin uygun dozlarda ve yollarla uygulanması
- 5 Kültür ve duyarlılık testi sonuçlarına göre mümkün olan en kısa sürede hedeflenen tedaviye başlanması
- 6 Kanıta dayalı en kısa süreli antibiyotik kullanımı
- 7 Enfeksiyonun kaynağını belirleyip ortadan kaldırarak veya bakteri yükünü azaltarak kaynak kontrolünün sağlanması
- 8 HAI'ler ve AMR'nin gözetimini desteklemek, antibiyotik kullanımının tüketiminin ve reçeteleme kalitesinin izlenmesi
- 9 Personelin eğitilmesi ve farkındalığının artırılması
- 10 Çok disiplinli ASPLeri desteklemek ve çeşitli disiplinlerden gelen sağlık profesyonellerinin iş birliğini geliştirmek

Şekil 12. Hastane ortamlarında optimum antibiyotik kullanımı için klinisyenlerin klinik uygulamalarda uyması gereken temel 10 kural

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tez çalışması, tek merkezli, retrospektif gözlemsel kohort çalışması olarak planlanmıştır. Kayseri Şehir Hastanesi'nde 1 Mayıs 2024–31 Aralık 2024 tarihleri arasında kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olan ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümü tarafından tedavi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedilmiştir. Demografik ve klinik veriler karşılaştırılarak, gram-negatif bakterilerle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme II skoru (APACHE II), Glasgow Koma Skalası (GKS), mekanik ventilasyon, kateter takılması, reçete, vital bulgular, vazopressörler, YBÜ'de kalış süresi, antibiyotik tüketimi ve prognoz gibi verileri hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) alınmıştır. Laboratuvar bilgi yönetim sistemini (LBYS) üzerinden örneklerden izole edilen mikroorganizmalar, antimikrobiyallere direnç ve hastaların muayene sonuçları ve izlem kayıtları incelenmiştir. Hastaların prognoz açısından değerlendirilmesi, takiplerinde klinik ve mikrobiyolojik yanıt saptanması, 30 günlük mortalite gelişip gelişmemesi ve hastanede yatış süresi ile yapılmıştır. Ek olarak GNB'lerdeki etkenlerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları belirlenmiştir.

Primer bakteremi, kan kültüründe üreme olan ancak enfeksiyon odağına ait bulguların olmadığı olgular olarak tanımlandı. Sekonder bakteremilerdeki enfeksiyon odağı, kan kültürüne ek olarak farklı bir bölgeden alınan kültürde üreme saptanması veya odağa ait net bulguların izlenmesine (akciğer görüntülemesinde konsolidasyon, cilt veya cerrahi alanda sıvı drenajı, eritem, ödem izlenmesi, batin görüntülemesinde safra kesesinde ödem, sıvı koleksiyonu, duvar kalınlık artışı izlenmesi gibi) göre tanımlandı. Enfeksiyon gelişimi öncesi antibiyotik kullanımı son üç ay içerisinde en az iki gün süre ile kullanılması olarak tanımlandı.

Çalışma öncesi, Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.11.2024 tarih ve 244 sayı numarası ile izin alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

1 Mayıs 2024-31 Aralık 2024 tarihleri arasında kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olan ve Kayseri Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümü tarafından değerlendirilip patojen mikroorganizma olarak kabul edilen 18 yaş üstü 354 hasta dahil edilmiştir.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 18 yaş üstü erişkin hastalar
- Kan kültüründe gram negatif bakteri kaynaklı kan dolasımı enfeksiyonu geçirmiş olması

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- <18 yaş hastalar
- Kan kültüründe polimikrobiyal bakteri üremesi olması
- Retrospektif tarama sonuçlarında veri eksikliğinin mevcut olması

3.2. Mikrobiyolojik Yöntemler

Hastalarda bakteremi tanısı klinik ve laboratuvar sonuçları ile uyumlu kan kültürü sonucu ile tespit edildi.

3.2.1. Bakteri izolasyonu

Belirtilen tarihler arasında çeşitli servislerden Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürü örnekleri, BacT/Alert 3D otomatize kan kültür sistemi ile çalışılmaktadır. Kan kültürü şişeleri pozitif sinyal verene kadar 7 günlük süre boyunca cihaz içinde inkübe edilmektedir. Pozitif sinyal vermeyen şişeler 7 gün sonunda cihazdan çıkarılmaktadır. İnkübasyon süresi içinde pozitif sinyal veren kan kültür şişeleri işleme alınmaktadır. Örnekten Gram boyama yapıldıktan sonra kanlı agar (Oxoid), ve EMB agara (Oxoid) ekim yapılmaktadır. 18-24 saat inkübasyon süresinin ardından üreyen koloniler gram boyası ile değerlendirildikten sonra otomatize sistemle (VITEK 2 Compact; bioMérieux, Fransa) identifiye edilmektedir.

18-24 saatlik, kanlı agardaki saf kültürden steril eküvyonla birkaç koloni alınarak, içinde 3.0 mL steril salin (%0.45 NaCl, pH:5.0-7.2) bulunan 12x75 mm'lik şeffaf polistren

test tüpleri içine konulmuştur. Vorteks yardımıyla homojen bir karışım oluşturulmuştur. Spektrofotometrik olarak 0.5 McFarland olacak şekilde, Vitek McFarland cihazında (DensiChek plus, bioMérieux, Fransa) bulanıklık ayarı yapılmıştır. Mikroorganizma süspansiyonunu içeren test tüpü cihazın özel kaseti içine konulmuştur. Tanımlama kartı olan Vitek 2 GN kartın transfer tüpü süspansiyon tüpü içine koyularak ve kart, test tüpüne komşu olacak şekilde kaset içindeki yerine yerleştirilmiştir. Doldurulan kaset, barkotları okutulduktan sonra Vitek 2 Compact (bioMérieux, Fransa) cihazı içine yerleştirilmiştir. 18 saat inkübasyon sonrası sonuçlar cihaz bilgisayarından kontrol edilmiştir.

Karbapenem dirençli izolatlar ayrıca seftazidim-avibaktam duyarlılığı için disk difüzyon yöntemi, kolistin duyarlılığı için ise disk elüsyon yöntemi uygulanmıştır.

Tüm antibiyogram değerlendirmeleri EUCAST v14.0 2024 klinik sınır değerler tablosuna göre yapılmıştır (85).

3.2.2. Kolistin Disk Elüsyon Testi

Kasyon eklenmiş Müeller Hinton sıvı besiyeri tüpleri (10 mL) ve kolistin diskleri oda sıcaklığına getirilmiştir. Tüplerin üzeri her bir izolat için 4 adet 1, 2, 4 µg/mL ve kontrol olmak üzere etiketlenmiştir. Aseptik koşullarda "1 µg/mL" etiketli tüpe 1 adet kolistin diski; "2 µg/mL" etiketli tüpe 2 adet kolistin diski; "4 µg/mL" etiketli tüpe 4 adet kolistin diski eklendi ve vortekslenmiştir. Standart inokulum hazırlanarak yaklaşık 7.5×10^5 CFU/mL'lik bir son bakteri konsantrasyonu elde etmek için, sırayla tüm tüplere 50 µL standart inokulum eklenmiştir. Saflık kontrolü için, orjinal inokulum tüpünden 10 µL'lik bir öze kullanarak, kanlı agar plağına pasaj yapıldı. Tüpler sıkıca kapatılarak düşük hızda vortekslenmiştir. Tüpler ve saflık kontrolü plakları $35 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de 18 ± 2 saat inkübe edilmiştir. Pozitif kontrol olarak mcr-1 üreten Escherichia coli (CDC AR Bank #0493) izolatı kullanılmıştır. Kontrol tüpünde üreme olmayan örnekler tekrar edilmiştir. Tutarsız üreme şekli olan örnekler (örneğin, 2 µg/mL'de üreme yokken, 1 µg/mL ve 4 µg/mL'de üreme olması) olduğunda test tekrar edilmiştir. Örnekler EUCAST kriterlerine göre $\text{MIK } 2 \leq \mu\text{g/mL}$ ise duyarlı >2 ise dirençli olarak değerlendirilmiştir (86).

3.2.3. Seftazidim-Avibaktam Disk Difüzyon Duyarlılık Testi

Kan kültürü ekilmiş plakta değerlendirme yapılırken mukoid bakteri üremesi görüldüğünde standart identifikasyon ve duyarlılık işlemleri için cihaza giriş yapılırken eş

zamanlı olarak standart inokulum sürülmüş Müller Hinton agar besiyerine 10/4 10 µg (Bioanalyse) seftazidim avibaktam diski yerleştirilmiştir. Ertesi gün duyarlılık çapı değerlendirilmiştir. *K. pneumoniae* için 13 mm ≥ duyarlı olarak kabul edilmiştir (86).

3.3. Çalışma grubunun özellikleri

- I. Demografik Özellikleri
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Hastaneye yatış tarihi
- II. Komorbid hastalıkları
 - Diabetes Mellitus (DM)
 - Hipertansiyon (HT)
 - Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)
 - Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)
 - Neoplazi
 - Hematolojik Malignite
 - Solid organ / Doku nakli
 - Kardiyovasküler Hastalık (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği)
 - Karaciğer Yetmezliği
 - Pulmoner Hastalık
 - Serebrovasküler hastalık
 - İmmüsupresif tedavi
- III. Hastane başvurusu sırasında ve bakteremi geliştiği gün hesaplanan risk skorlamaları
 - APACHE-II
 - Charlson Komorbidite İndeks Skoru
 - Hızlı ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru (qSOFA – quick Sequential organ failure assessment score)
 - Pitt bakteremi skoru
 - Sepsis ve septik şok varlığı
- IV. Girişimsel İşlemler
 - Santral Venöz Kateter (SVK)
 - Üriner Kateter

- Mekanik Ventilasyon
 - Trakeostomi
 - Drenaj katateri
 - Diğer işlemler (Göğüs tüpü, Eksternal Ventriküler Drenaj (EVD) vb.)
- V. Tanı sonrası ve ampirik tedavi olarak aldıkları antibiyotikler ve ampirik olarak verilen antibiyoterapinin duyarlılık sonucuna göre uygunluk durumu
- VI. Varsa enfeksiyon sebep olan odak, hastanın takip edildiği yoğun bakım ünitesi birimi, enfeksiyon kaynağı etkenin toplum kaynaklı ya da hastane kaynaklı olması
- VII. Hastaların hastane sonlanım durumları (mortalite, sağ kalım) ve sağ kalan hastaların 30 günlük takip sonrasındaki mortalite durumu
- VIII. Antibiyotik duyarlılık sonuçları

3.4. Tanımlar

KDE, uyumlu klinik sendromu olan bir hastadan alınan en az 1 kan kültürü şişesinde aynı türden bir izolatın ürettiği pozitif kan kültürü (veya kültürleri) olarak tanımlandı.

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı hastane kaynaklı enfeksiyon tanı kriterleri kullanılarak tanımlandı (87).

Hastanede edinilen KDE, hastaneye yatıştan sonraki ≥ 3 . günde elde edilen pozitif kan kültürü olarak tanımlandı.

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar, şu dört unsurdan en az birine sahip enfekte hastalar olarak tanımlandı: (1) 30 gün içinde parenteral tedavi, (2) 30 gün içinde ayakta tedavi veya hemodiyaliz, (3) önceki 90 günde ≥ 2 gün hastanede yatış ve (4) huzurevi ikameti (88).

Polimikrobiyal KDE, aynı kan kültüründen >1 bakteri türünün izole edilmesi olarak tanımlandı.

KDE kaynağını belirlemek için kullanılan kriterler, aynı izolatın başka bir enfeksiyon bölgesinden tanımlanması veya kan dolaşımı enfeksiyonunun başka bir enfeksiyon bölgesine ikincil olduğuna dair güçlü klinik kanıt varlığı olarak değerlendirildi.

Kan kültüründe üreme saptanmadan önce hastanın enfektif bulgu açısından klinik, laboratuvar ve vital bulguları değerlendirilerek başlanan antibiyotikler ampirik olarak değerlendirildi. Kan kültürü sonucuna göre başlanan antimikrobiyal ajan/ajanlar kültürde üremesi olan patojenin antibiyogram sonucuna göre etkili bir ajan ise uygun ampirik antimikrobiyal tedavi, sonuç dirençli ise uygun olmayan ampirik antimikrobiyal tedavi olarak tanımlandı.

3.5. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher's Exact Test analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri yapılmıştır. Normal dağılımı olan verilerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmış, ortalama±standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanılmış, ortanca (alt çeyrek-üst çeyrek) şeklinde gösterilmiştir. Hasta sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile hazırlandı ve tek değişkenli sağkalım dağılımları log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Hastane yatış süresi ve taburculuk sonrası 30 günlük takip sonrası dönemin toplam mortalitesi üzerinde etkisi olabilecek her bir faktörün bağımsız etkisini incelemek için çok değişkenli ve tek değişkenli cox-regresyon analizi kullanıldı.

Tüm analizlerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı periyotta hastanemiz YBÜ'lerinde takip edilen hastalardan kan kültürlerinin ilk epizotunda GNB üremesi saptanan 371 hasta çalışmaya dahil edildi. Polimikrobiyal üreme olanlar, 18 yaş altı olan hastalar ve veri yetersizliği nedeniyle çalışma kriterlerine uymayan 17 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışma kriterlerini karşılayan 354 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 204'ü (%57,6) erkek, 150'si (%42,4) kadındı. Yaş aralığı 18-98 yıl arasında olup, yaş ortalaması $66.8 \pm 17,3$ yıl olarak hesaplandı. 30 günlük mortalite değerlendirilmesinde ölen hastaların yaş ortalaması (68.8 ± 15.9) sağ kalan hastaların yaş ortalamasından (61.60 ± 19.57) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0.002$). Hastaların %91.8'i en az bir komorbid hastalığa, %65.5'i ise iki veya daha fazla komorbid hastalığa sahipti. Sıklık sırasına göre eşlik eden komorbid hastalıklar; hipertansiyon (%41.2), diabetes mellitus (%33.6), malignite (%24.3), koroner arter hastalığı (%21.5), serebrovasküler hastalık (%21.4) şeklindeydi. Malignite varlığı hastane mortalitesi ve 30 günlük mortaliteyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırmıştı (sırasıyla $p=0.033$, $p=0.026$) (Şekil 13).

Çalışmaya dahil edilen hastaların yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi 36.2 ± 39.2 gün (medyan=22, aralık=1-277) idi. Yoğun bakım ünitesine yatış günündeki APACHE-II skoru, qSOFA ve Charlson Komorbidite İndeksi verileri değerlendirildi. 30 günlük dahil toplam takip edilen hastalardaki sırasıyla sağ kalan ve mortalite gelişen gruplarda APACHE-II skoru 17 ve 24, qSOFA 1 ve 1, Charlson Komorbidite İndeksi 5 ve 7 olarak hesaplandı. Hem hastanede hayatını kaybeden hem de taburculuk sonrası 30 gün içinde hayatını kaybeden hastalarda APACHE-II skoru ($p<0.001$, $p<0.001$), qSOFA skoru ($p=0.010$, $p=0.003$) ve Charlson Komorbidite İndeksi ($p<0.001$, $p<0.001$) yaşayan hastaların skorlarından anlamlı derecede yüksekti.

Hastane yatışı esnasında hastaların % 68.6'sı (n:243) yaşamını kaybetti. Hastaların kan kültüründe etken patojenin saptandığı gündeki sepsis, septik şok varlığı ve o zamanki vital ve klinik bulguları doğrultusunda hesaplanan Pitt bakteremi skoru sonuçları hesaplanarak kaydedildi. Hastaların 225'inde (% 63.6) sepsis, 84'ünde (% 23.7) septik şok mevcut idi. Pitt bakteremi skoru ortalama sağ kalan grupta median 1(1-2), ölen grupta

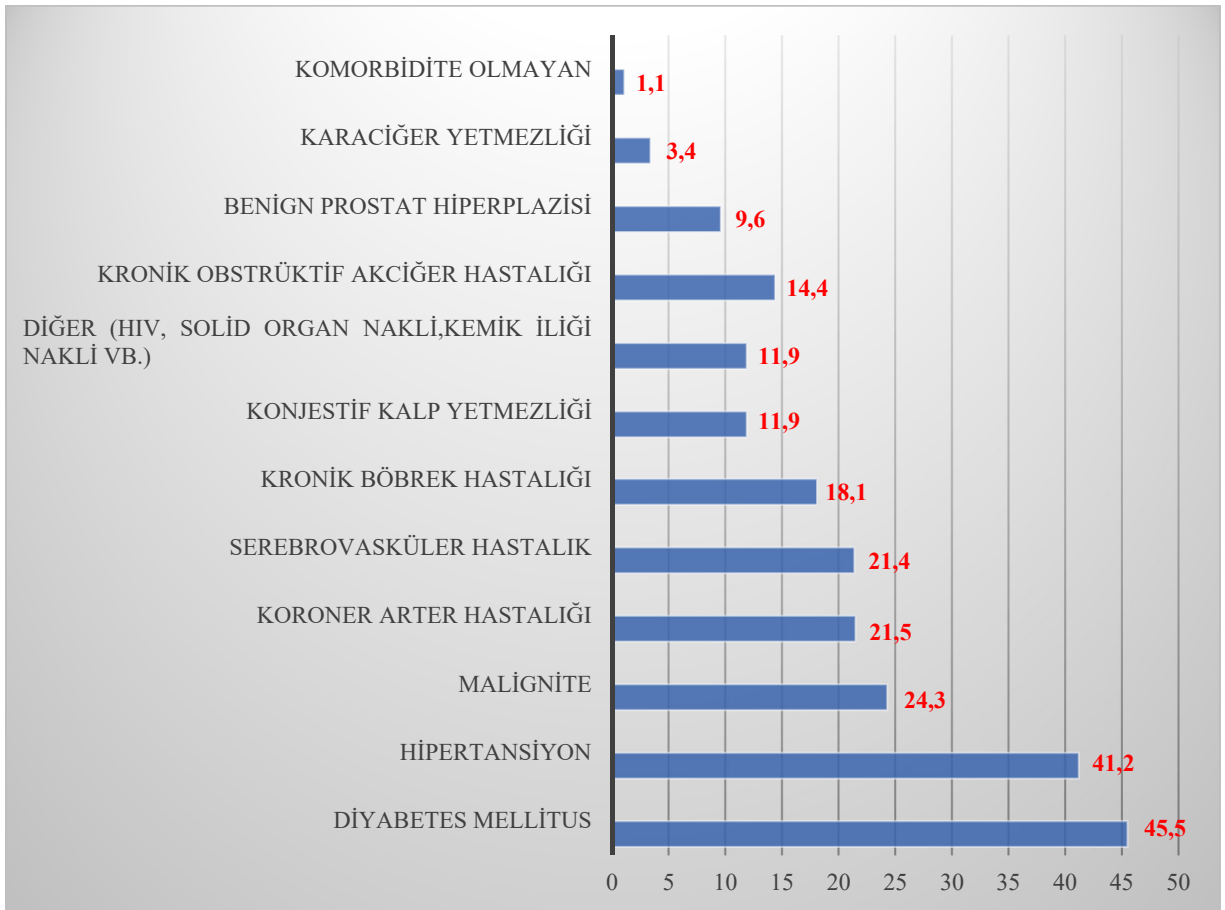
median 7(3-7) idi. Hastane mortalitesi ve 30 günlük mortalite üzerinde; sepsis ($p=0.01$, $p=0.07$), septik şok ($p<0.001$, $p<0.001$) varlığı ve yüksek Pitt skorunu varlığı ($p<0.001$, $p<0.001$) hastane mortalitesi ve 30 günlük mortalite üzerinde anlamlı saptandı (**Tablo 5-7**).

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Hasta Özellikleri	Sayı (n:354)	Yüzde (%)
Yaş		
Ortalama ($\pm$ SD)	66.8 $\pm$ 17.3	
Median (min-max)	71 (18-98)	
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	204/150	57.6/42.4
APACHE II skoru		
Ortalama değer ($\pm$ SD)	22 $\pm$ 9.02	
Median (min-max)	21 (1-63)	
(Başvuru sırasında)		
qSOFA Skoru		
Ortalama değer ($\pm$ SD)	0.94 $\pm$ 0.75	
Median (min-max)	1 (0-3)	
(Başvuru sırasında)		
Pitt bakteremi skoru		
Ortalama değer ($\pm$ SD)	4.8 $\pm$ 3.2	
Median (min-max)	5 (0-13)	
Charlson Komorbidite İndeksi		
Ortalama değer ($\pm$ SD)	6.3 $\pm$ 0.75	
Median (min-max)	7 (0-15)	
(Başvuru sırasında)		
Sepsis	225	63.6
Septik Şok	84	23.7
İnvaziv Girişimler		
Üriner kateter	353	99.7
Santral Venöz kateter	332	93.8
Entübasyon	170	48
Batın içi Dren Kateteri	51	14.4
Plevral Dren Kateteri	16	4.5
Hastane Yatış Süresi		
Ortalama değer ($\pm$ SD)	36.2 $\pm$ 39.2	
Medyan (min-max)	22 (1-277)	
Enfeksiyon kaynağı		
Akciğer	131	37
Üriner sistem	67	18.9

Batın	58	16.3
Cilt ve yumuşak doku	31	8.8
Santral venöz kateter	15	4.2
Diğer (BOS, GİS vb.)	4	1.1
Belirlenememiş kaynak	48	13.6
Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü varlığı	164	46.3

*BOS: beyin omurilik sıvısı, GİS: gastrointestinal sistem.



Şekil 13. Çalışmaya dahil edilen hastalarda eşlik eden komorbiditelerin sıklığı (%)

Hastaların enfeksiyon kaynağı incelendiğinde en sık odak %37 (n:131) ile akciğer enfeksiyonu idi. Bunu %18.9 (n:67) ile üriner enfeksiyon ve %16.4 (n:58) ile abdominal kaynaklı enfeksiyonlar izledi. Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları %8.8 (n:31), santral

venöz katatere bağlı gelişen enfeksiyonlar %4.2 (n:15) ve kaynağı belirlenemeyen primer bakteremi oranı ise %13.6 (n:48) olarak saptandı. Enfeksiyon kaynağına bağlı sağ kalım değerlendirilmesinde akciğer kaynaklı enfeksiyonların hastane ve 30 günlük mortaliteyi diğer odaklardan kaynaklanan kan dolaşımı enfeksiyonlarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$). Üriner enfeksiyona bağlı gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarında ise sağ kalım oranları diğer odaklardan kaynaklanan kan dolaşımı enfeksiyonlarından göre belirgin olarak daha yüksek idi ($p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 5-7).

En sık uygulanan invaziv işlem üriner kateterizasyon (%99.7, n:353) idi. Hastaların %93.8'inde (n:332) santral venöz kateter, %48'inde (n:170) entübasyon tüpü, % 20.3'ünde (n:71) batin içi drenaj kateteri ve %4.5'inde (n:16) plevral drenaj kateteri bulunmaktaydı. Santral venöz kateter varlığı ile entübasyon öyküsü hastane mortalitesini ve 30 günlük mortaliteyi anlamlı şekilde arttırmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 5-7).

Tablo 6. Kan dolaşımı enfeksiyonu mevcut olan hastaların hastane mortalitesi gelişen ve sağ kalan grubun demografik ve klinik özellikleri

Hasta Özellikleri	Sağ kalan N:111 (%31.4)	Ölen N: 243 (%68.6)	p
Yaş	63.3±19.3	68.7 ±16.14	0.034
Cinsiyet (Erkek)	53 (47.7)	151 (62.1)	0.011
APACHE II skoru Median (alt çeyrek-üst çeyrek) (Başvuru sırasında)	17.0(11-0-21.2)	24.0(17.0-30.0)	<0.001
qSOFA Skoru Median (alt çeyrek-üst çeyrek) (Başvuru sırasında)	1(0-1)	1(0-1)	0.010
Pitt bakteremi skoru	1(1-2)	7(4-7)	<0.001
Charlson Komorbidite İndeksi Median (alt çeyrek-üst çeyrek) (Başvuru sırasında)	5(3-8)	7(5-9)	<0.001
Sepsis	56 (50.5)	169 (69.5)	0.001
Septik Şok	8 (7.2)	76 (31.3)	<0.001
Komorbiditeler			
Komorbidite olmayan	13 (11.7)	16 (6.5)	0.173
Hipertansiyon	50 (45)	111 (45.7)	0.912

Diabetes mellitus	42 (37.8)	77 (31.6)	0.256
Kronik böbrek hastalığı	23 (20.7)	41 (16.9)	0.383
Konjestif kalp yetmezliği	10 (9)	32 (13.2)	0.261
Koroner arter hastalığı	25 (22.5)	51 (21)	0.744
Karaciğer yetmezliği	2 (1.8)	10 (4.1)	0.354*
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	13 (11.7)	38 (15.6)	0.329
Malignite	19 (17.1)	67 (27.6)	0.033
Serebrovasküler hastalık	20 (18)	56 (23)	0.285
Benign prostat hiperplazisi	12 (10.8)	22 (9.1)	0.603
Diğer (HIV, Solid organ nakli, kemik iliği nakli vb.)	11 (9.9)	31 (12.8)	0.442
İnvaziv Girişimler			
Üriner kateter	110 (99)	243 (100)	0.314 *
Santral Venöz kateter	91 (82)	241 (99.2)	<0.001
Entübasyon	20 (18)	150 (61.7)	<0.001
Batın içi Dren Kateteri	22 (19.8)	50 (20.6)	0.870
Plevral drenaj tüpü	4 (3.6)	12 (4.9)	0.575
Enfeksiyon kaynağı			
Akciğer	19 (17.1)	112 (46.1)	<0.001
Üriner sistem	42 (37.8)	25 (10.3)	<0.001
Batın	19 (17.1)	39 (16)	0.801
Cilt ve yumuşak doku	9 (8.1)	22 (9.1)	0.740
Santral venöz kateter	6 (5.4)	9 (3.7)	0.570*
Diğer (BOS, GİS vb.)	1 (0.9)	3 (1.2)	1*
Belirlenememiş kaynak	15 (13.5)	33 (13.6)	0.986
Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı	50	114	0.023

*Dağılımın normal olmadığı grup, BOS: beyin omurilik sıvısı, GİS: gastrointestinal sistem. HIV: insan immün yetmezlik virüsü

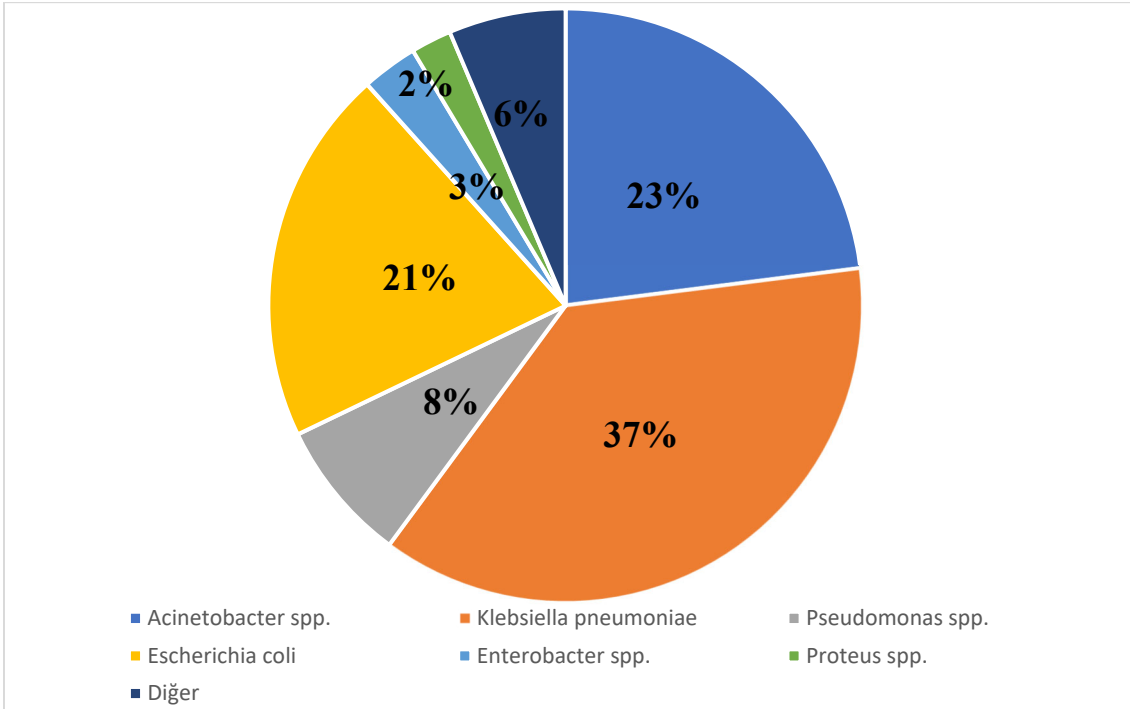
Tablo 7. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastalarda hastanede ve taburculuk sonrası 30 gün içerisinde ölen ve sağ kalan grubun demografik ve klinik özellikleri

Hasta Özellikleri	Sağ kalan N:99 (%27,96)	Ölen N:255 (%72,03)	p
Yaş	61.6±19.57	68.8±15.9	0.002
Cinsiyet (Erkek)	51 (51.5)	153 (60)	0.147
APACHE II skoru Median (alt çeyrek-üst çeyrek) (Başvuru sırasında)	17.0(11.0-21.2)	24.0(17.0-30.0)	<0.001
qSOFA skoru Median (alt çeyrek-üst çeyrek) (Başvuru sırasında)	1(0-1)	1(1-1)	0.003
Charlson Komorbidite İndeksi Median (alt çeyrek-üst çeyrek) (Başvuru sırasında)	5(3-7)	7(5-9)	<0.001
Pitt bakteremi skoru Median (alt çeyrek-üst çeyrek)	1(1-2)	7(3-7)	<0.001
Sepsis	52 (52.5)	173 (67.8)	0.007
Septik Şok	7 (7.1)	77 (30.2)	<0.001
Komorbiditeler			
Komorbidite olmayan	12 (12.1)	17 (6.6)	(0.171)
Hipertansiyon	43 (43.4)	118 (46.3)	0.630
Diyabetes mellitus	36 (36.3)	83 (32.5)	(0.495)
Kronik böbrek hastalığı	15 (15.2)	49 (19.2)	0.372
Konjestif kalp yetmezliği	7 (7.1)	35 (13.7)	0.082
Koroner arter hastalığı	20 (20.2)	56 (22)	0.718
Karaciğer yetmezliği	1 (1)	11 (4.3)	0.191*
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	11 (11.1)	40 (15.7)	0.271
Malignite	16 (16.2)	70 (27.5)	0.026
Serebrovasküler hastalık	18 (18.2)	58 (22.7)	0.348
Benign prostat hiperplazisi	11 (11.1)	23 (9)	0.549
Diğer (HIV, Solid organ nakli,kemik iliği nakli vb.)	11 (11.1)	31 (12.2)	0.785
İnvaziv Girişimler			
Üriner kateter	98 (98.9)	255 (100)	0.280*

Santral Venöz kateter	81 (81.8)	251 (98.4)	<0.001
Entübasyon	19 (19.2)	151 (59.2)	<0.001
Batın içi Dren Kateteri	20 (20.2)	52 (20.4)	0.968
Plöroken	4 (4)	12 (4.7)	1*
Enfeksiyon kaynağı			
Akciğer	17 (17.2)	114 (44.7)	<0.001
Üriner sistem	36 (36.4)	31 (12.2)	<0.001
Batın	17 (17.2)	41 (16.1)	0.803
Cilt ve yumuşak doku	9 (9.1)	22 (8.6)	0.890
Santral venöz kateter	5 (5.1)	10 (3.9)	0.769*
Diğer (BOS, GİS vb.)	1 (1)	3 (1.2)	1*
Belirlenememiş kaynak	14 (14.1)	34 (13.3)	0.842
Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı	40	124	0.011

*Dağılımın normal olmadığı grup, BOS: beyin omurilik sıvısı, GİS: gastrointestinal sistem. HIV: insan immün yetmezlik virüsü

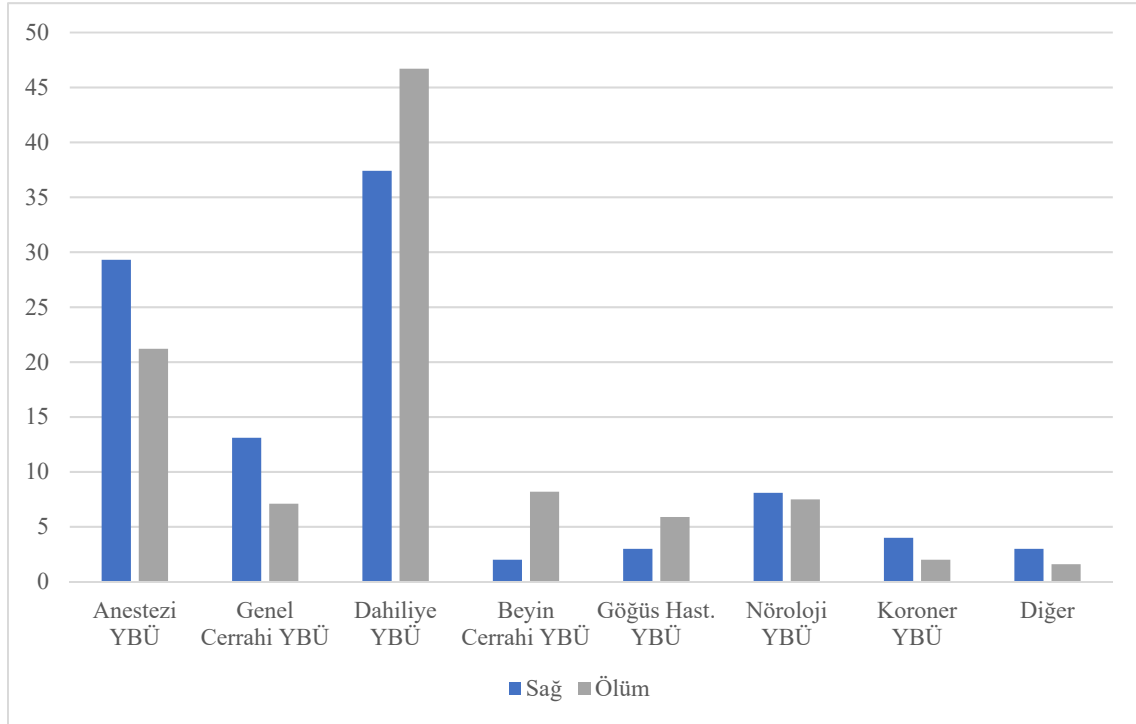
Vakaların %37.8'inde (n:134) *Klebsiella pneumoniae*, %23'ünde (n:83) *Acinetobacter* spp. %21'inde (n:74) *Escherichia coli* en sık saptanan bakteriyel etkenlerdi. Diğer etkenler sırası ile *Pseudomonas* spp. (n:30), *Enterobacter* spp. (n:9), *Proteus* spp. (n:8), *Stenotrophomonas maltophilia* (n:1) şeklinde idi (Şekil 14).



Şekil 14. Etkenlerin dağılımı

Hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitelerine göre mortalite oranları incelendiğinde en yüksek mortaliteye sahip yoğun bakım ünitesi Dahiliye idi (mortalite oranı %46.7). Anestezi YBÜ’de takip edilen hastaların %21.2’si, Nöroloji YBÜ’deki hastaların %7.5’i, Genel Cerrahi YBÜ’de %7.1’i hayatını kaybetmişti.

Grupların mortalite oranları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.055$) (Şekil 15).



Şekil 15. Hastaların takip edildiği yoğun bakım birimine göre mortalite oranları

Yüksek mortalite oranlarına sahip olan Dahiliye YBÜ ile diğer yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların risk faktörleri kıyaslandı. Yapılan istatistiksel testlere göre Dahiliye YBÜ’ de takip edilen hastalar daha yüksek APACHE-II skoru, Charlson Komorbidite İndeksi ve Pitt bakteremi skoruna sahipti ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Aynı zamanda sepsis ve septik şok varlığı oranı daha yüksek saptandı ($p=0.049, 0.045$). Tek değişkenli analiz değerlendirmesinde anlamlı saptanan malignite varlığı ve son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü dahiliye biriminde yatan hasta grubunda anlamlı derece yüksekti ($p=0.006$, $p=0.001$). Mortalite üzerinde anlamlı saptanan bir diğer parametre

olan entübasyon öyküsü ise dahiliye birimi dışındaki diğer yoğun bakım ünitelerinde daha yüksekti ($p=0.034$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Dahiliye YBÜ’de takip edilen hastalar ile diğer birimlerde takip edilen hastalar arasında total grupta mortalite açısından anlamlı faktörlerin etkisinin kıyaslanması

Değişkenler	Dahiliye YBÜ’de takip edilen hastalar N:156	Diğer YBÜ’lerde takip edilen hastalar N:198	p
Yaş*	71(60-80)	70.50(57.00-78.25)	0.410
APACHE-II skoru*	24(17-30)	20.00(14.00-25.00)	<0.001
Charlson Komorbidite İndeksi*	7(5-10)	6.00(4.00-8.00)	<0.001
Pitt bakteremi skoru*	4.5(2.0-7.0)	5.00(2.00-7.00)	<0.001
Sepsis (%)	69.2	59.1	0.049
Septik Şok (%)	28.8	19.7	0.045
Malignite (%)	31.4	18.7	0.006
SVK (%)	95.5	92.4	0.232
Entübasyon (%)	41.7	53	0.034
Akciğer enfeksiyonu (%)	31.4	41.4	0.053
Acinetobacter (%)	21.2	25.3	0.366
Direnç-ESBL (%)	21.2	16.7	
Direnç-MDR (%)	10.3	8.6	
Direnç-XDR (%)	40.4	44.4	0.687
Direnç-PDR (%)	6.4	5.1	
Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı (%)	56.1	38.9	0.001

* Median değer alt çeyrek- üst çeyrek olarak verilmiştir.

Bakteremi günü değerlendirildiğinde sağ kalan grupta median gün 0.gün (0-9)*, ölen grupta ise median gün 14.gün (5-29)* olarak saptandı. İki grup arasındaki fark anlamlı saptandı (**$p<0.001$**) (* Median değer alt çeyrek- üst çeyrek olarak verilmiştir).

Edinim yollarına göre çoğu etken hastane kaynaklı olarak saptandı. Toplum kaynaklı enfeksiyonlar sağ kalım, hastane kaynaklı enfeksiyonlar mortalite açısından anlamlı sonuçlandı ($p<0.01$, $p<0.01$) (**Tablo 9**).

Toplam etkenlerin %71.5'i hastane kaynaklı, %16.1'i toplum kökenli, %12.4'ü sağlık bakımı ilişkili idi. Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda %42.7 ile *K. pneumoniae* en sık saptanan etken idi (Tablo 9, 10).

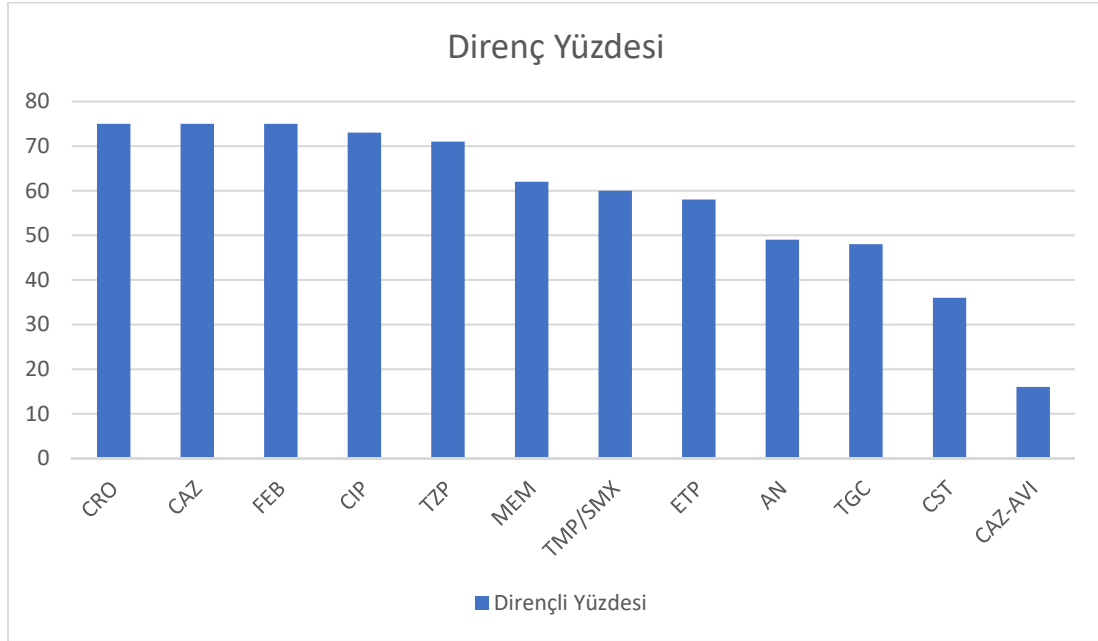
Tablo 9. Etkenlerin edinim yerlerine göre mortalite oranları

	Hastane Mortalitesi			30 Günlük Mortalite		
	Sağ kalan N:111 (%)	Ölen N:243 (%)	p	Sağ kalan N:99 (%)	Ölen N:255 (%)	p
Toplum kaynaklı	41 (36.9)	16 (6.5)	<0.001	37 (37.3)	20 (7.8)	<0.001
Sağlık bakımı ilişkili	24 (21.6)	20 (8.2)	<0.001	20 (20.2)	24 (9.4)	0.006
Hastane kaynaklı	46 (41.4)	207 (85.1)	<0.001	42 (42.4)	211 (82.7)	<0.001

Tablo 10. Edinim yerlerine göre etkenlerin sınıflandırılması

Genel	Toplum kaynaklı	Sağlık bakım ilişkili	Hastane kaynaklı
N:354	N:57 (%16,1)	N:44 (%12,4)	N:253 (%71,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (21.1)	14 (31.8)	108 (42.7)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (3.6)	6 (13.6)	75 (29.7)
<i>Escherichia coli</i>	35 (61.4)	15 (34.1)	24 (9.5)
<i>Pseudomonas</i> spp.	3 (5.4)	3 (6.8)	22 (8.7)
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (3.6)	2 (4.5)	7 (2.7)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	1 (0.4)
<i>Diğer</i>	3 (5.4)	4 (9.1)	16 (6.3)

Etkenden bağımsız olarak değerlendirilen antimikrobiyal duyarlılık oranlarında aminoglikozidler %48.7, piperasilin tazobaktam %70.7, meropenem %61.2, siprofloksasin %73.6, TMP/SMX %59.9, kolistin %35.7 ve seftazidim avibaktam %15.7 oranında dirençli saptandı (Şekil 16).



Şekil 16. Kan dolaşımı enfeksiyonlarına yol açan Gram-negatif organizmaların total antibiyotik direnç oranları (%)

CIP:siprofloksasin, AN:amikasin, CRO:seftriakson, CAZ:seftazidim, FEB:sefepim, TZP:piperasilin-tazobaktam, ETP: ertapenem, MEM:meropenem, TMP-SXT:trimetoprim-sulfametoksazol, COL:kolistin, CAZ-AVI:seftazidim-avibaktam, TGC:tigesiklin

İzole edilen *K. Pneumoniae* suşlarında siprofloksasin %90.9, aminoglikozid %71, meropenem %83.2, kolistin %61.3, seftazidim/avibaktam %14.2 dirençli olarak saptandı. Yüksek düzey karbapenem (meropenem; %86.7) ve aminoglikozid (amikasin; %86.5) direncine sahip *Acinetobacter* spp. suşlarında en etkili tedavi kolistin (%2.9) olarak tespit edildi. İzole edilen *Pseudomonas* spp. örneklerinde meropenem (%72) ve piperasilin-tazobaktam (%61.5) direnci, sefepim (%59), seftazidim (%48.1), amikasin (%11.1) ve siprofloksasin (%36) direncinden de daha yüksek saptandı. *Escherichia coli* için en etkili antibiyotikler karbapenemler, aminoglikozid ve kolistin olarak saptandı. (**Tablo 11**).

Tablo 11. İzole edilen bakterilerde antibiyotik direnç oranları

	<i>Acinetobacter</i> spp. n:83	<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> n:134	<i>Pseudomonas</i> spp. n:28	<i>Proteus</i> spp. n:8	<i>E. coli</i> n:74
CIP	67/78 (85.8)	121/133 (90.9)	9/25 (36)	6/8 (75)	34/68 (50)
AN	71/82 (86.5)	76/107 (71.02)	3/27 (11.1)	2/8 (25)	0/72
CRO		110/126 (87.3)		5/7 (71.4)	40/68 (58.8)
CAZ	9/12 (75)	95/106 (89.6)	13/27 (48.1)	3/5 (60)	29/46 (63.04)
FEB	7/9 (77.7)	100/102 (98)	13/22 (59)	3/5 (60)	33/51 (64.7)
TZP	73/81 (90.1)	122/133 (91.7)	16/26 (61.5)	3/8 (37.5)	20/71 (28.1)
ETP	7/8 (87.5)	101/116 (87)		2/6 (33.3)	3/56 (5.3)
MEM	72/83 (86.7)	109/131 (83.2)	18/25 (72)	0/8 (0)	3/66 (4.5)
TMP/SMX	71/83 (85.5)	78/133 (58.6)		5/6 (83.3)	28/72 (38.8)
COL	2/68 (2.9)	65/106 (61.3)	1/16 (6.2)		1/3 (33.3)
CAZ-AVI		17/119 (14.2)	3/16 (18.7)		2/3 (66.6)
TGC		1/4(25)			1/33 (3.03)

CIP:siprofloksasin, AN:amikasin, CRO:seftriakson, CAZ:seftazidim, FEP:sefepim, TZP:piperasilin-tazobaktam, ETP: ertapenem, MEM:meropenem, TMX-SXT:trimetoprim-sulfametoksazol, COL:kolistin, CAZ-AVI:seftazidim-avibaktam, TGC:tigesiklin

Escherichia coli için ESBL oranı %56.7 iken *Klebsiella* spp. ve *Acinetobacter* spp. suşlarında sırasıyla %51.8 ve %84.3 ile XDR, %13.1 ve %2.4 ile PDR organizma olarak saptandı (Tablo 12). XDR Gram-negatif bakterilerin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında anlamlı mortalite artışı saptanmış olup ($p<0.001$), ESBL varlığı 30 günlük sağ kalım ve hastane sağ kalımı açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$, $p=0.004$) (Tablo 13).

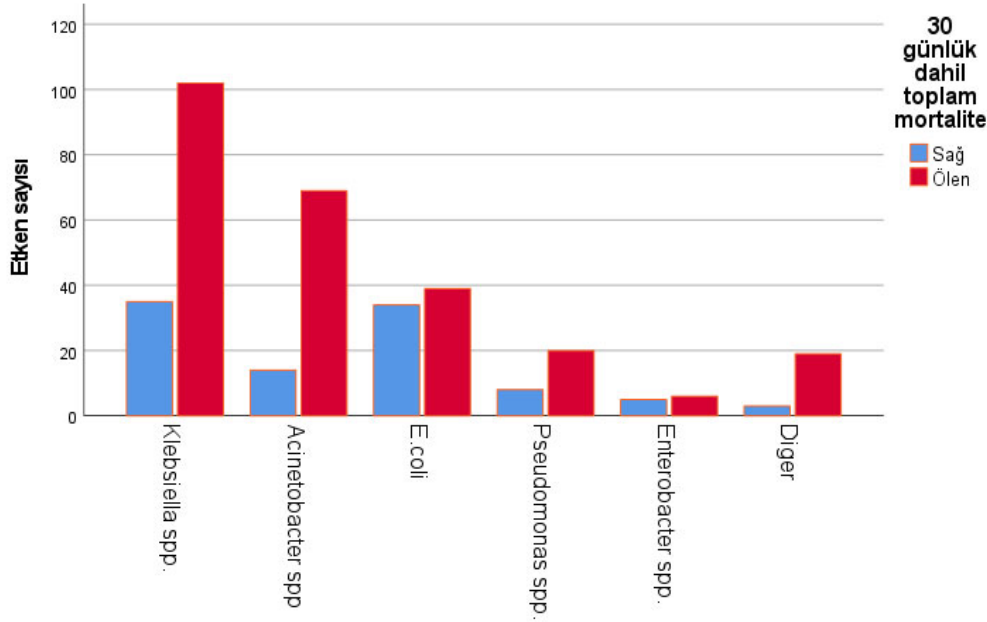
Tablo 12. Etkenlere göre direnç profilleri

Bakteri	TOPLAM	ESBL	MDR	XDR	PDR
<i>Acinetobacter</i> spp.	83			70 (84.3)	2 (2.4)
<i>Klebsiella</i> spp.	136	11 (8.02)	21 (15.3)	71 (51.8)	18 (13.1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	28		10 (35.7)	7 (25)	
<i>Escherichia coli</i>	74	42 (56.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	
<i>Proteus</i> spp.	8	3 (37.5)	1(12.5)	1 (12.5)	

Tablo 13. Direnç profillerinin mortalite üzerine etkisi

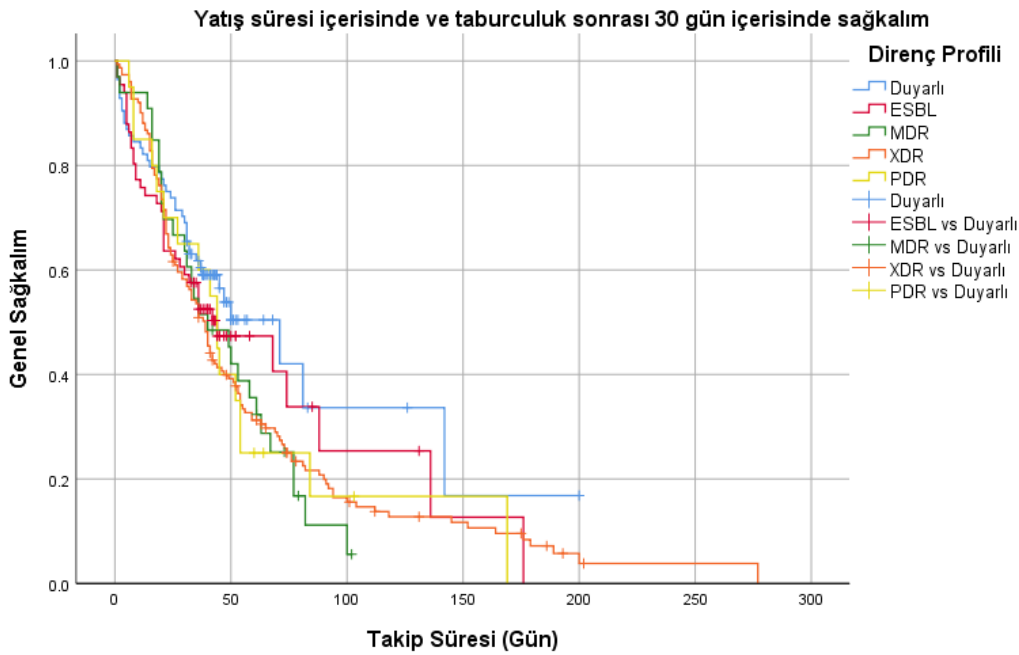
	Hastane mortalitesi			30 günlük mortalite		
	Sağ kalan N:111	Ölen N:243	p	Sağ kalan N:99	Ölen N:255	p
ESBL	28 (25.2)	38 (15.6)	0.004	33 (33.3)	33 (12.9)	<0.001
MDR	5 (4.5)	28 (11.5)	0.085	6 (6.06)	27 (10.5)	0.087
XDR	19 (17.1)	132 (54.3)	<0.001	23 (23.2)	128 (50.1)	<0.001
PDR	3 (2.7)	17 (6.9)	0.184	3 (3.03)	17 (6.66)	0.105

Patojen mikroorganizmalarda gelişen mortalite oranları değerlendirildiğinde *Klebsiella* spp. suşlarının %74.5'i, *Acinetobacter* spp. 'nin %83.1'i, *Pseudomonas* spp. için %71.4, *E.coli* için %53.4, *Enterobacter* spp. için % 54.5 ve diğer azınlıkta bulunan etkenler (*S.maltophilia* *Proteus* spp. *Providencia stuartii*, *Morganella morganii*) için ise % 86.4 olarak saptandı. Mikroorganizma bazında değerlendirildiğinde daha yüksek mortalite oranı sahip *Acinetobacter* spp. ve diğer grubuna sahip olmak mortalite de anlamlı idi. (p=0.001) (Şekil 17).



Şekil 17. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastalarda etkenlere göre ölüm ve sağ kalım durumu

Takip süresi boyunca antibiyotik direncine göre oluşturulan gruplara ait mortalite sonuçları Kaplan-Meier yaşam eğrilerine göre değerlendirildi. ESBL pozitif bakteri, MDR bakteri, XDR bakteri, PDR bakteri varlığı kendi aralarında kıyaslanarak mortalite oranlarına etkisi incelendiğinde anlamlı fark saptanmadı (log-rank $p=0.073$). Antibiyotik direncine göre ayrılan gruplar direncin olmadığı grupla karşılaştırıldığında ise duyarlı olanlara kıyasla XDR grubunda takip sürecinde ölüm oranlarındaki fark anlamlı saptandı (log-rank $p=0.044$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Şekil 18).



Şekil 18. İzolatların antibiyotik direnç kategorisine göre sağ kalım eğrileri (tüm hastalar $n=354$)

Hastaların çoğu ($n:148$) ikili kombinasyon tedavisi almışken 133 hasta monoterapi, 16 hasta ise üçlü kombinasyon tedavisi almıştır. Ampirik tedavi de en sık kullanılan antibiyotik grubu karbapenemlerdir. Aynı zamanda gram-pozitif spesifik tedavi alan hasta sayısı da azımsanmayacak kadar fazladır. Toplam gram-pozitif ajan sayısı 116'dır (vankomisin: 69, teikoplanin: 37, daptomisin: 10). Önceki kültür sonuçları değerlendirilen ve dirençli patojen saptanan grupta polimiksinler ($n:49$), fosfomisin/iv ($n:17$) ya da tigesiklin ($n:26$) ile ampirik tedavi yaklaşımı olan hastalar mevcut idi (**Tablo 14**).

Tablo 14. Etkenlere göre kullanılan ampirik antimikrobiyal ajan seçimi

Kullanılan antibiyotik	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas</i> spp	Toplam
Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü	31	15	27	5	78
Üçüncü Kuşak Sefalosporin	3	5	13	2	23
Karbapenem	73	47	29	12	161
Florokinolon	5	5	1	1	12
Vancomisin	34	16	11	8	69
Teikoplanin	18	9	7	3	37
Daptomisin	8	2			10
Tigesiklin	14	7		5	26
Polimiksin	26	15		8	49
Amikasin	7	3		2	12
Tmp/smx	3	3		1	7
Fosfomisin	13	2		2	17
Monoterapi	39	34	50	10	133
2'li tedavi	81	47	20	4	148
3'lü tedavi	14	2		4	16

Hastaların %58.8'i sonuçlanan kan kültürü sonuçlarına göre dirençli bir patojen ile enfekte idi ve uygun olmayan bir antimikrobiyal ajan ile ampirik tedavi almıştı. Hastane yatışı ve 30 günlük takip sonrası mortalite gelişen grubun %65.9'u uygun olmayan ampirik tedavi almaktaydı. Uygun antimikrobiyal tedavi alan grupta ise, kültür sonucuna göre de-eskalasyon ya da geniş spektrumlu kombine rejimlerin stoplanması gereken durumlar da mevcut idi. Uygun ampirik antibiyotik tedavisi alan grup ve almayan grup kendi aralarında kıyaslandığında ise uygun tedavi almayan grupta mortalite oranları yüksek saptandı ($p<0.001$) (Tablo 15).

Tablo 15. Ampirik tedavi uygunluğunun mortalite üzerine sonuçları

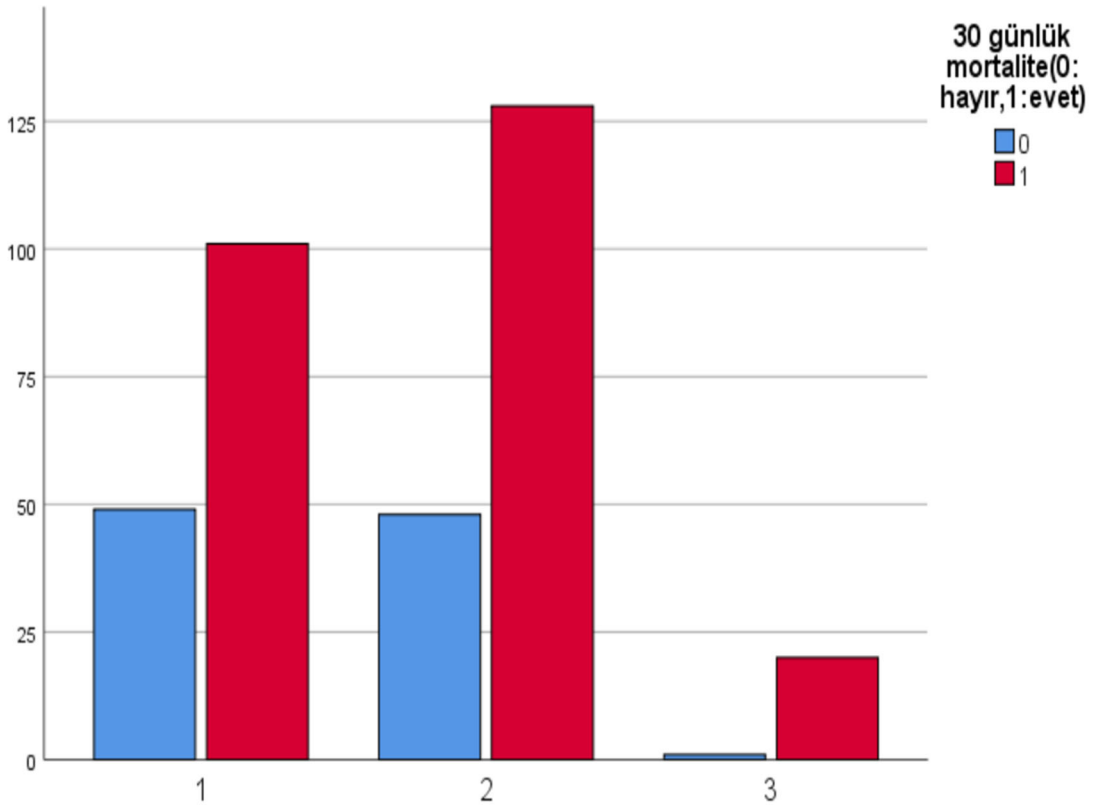
Ampirik antibiyotik uygunluğu	Toplam N:354 (%)	30 günlük mortalite N:255	P
Uygun olan	146 (41.2)	87 (34.1)	<0.001
Uygun olmayan	208 (58.8)	168 (65.9)	

30 günlük takip dahil toplam takip sürecinde mortalite ile sonuçlanan hastalara bakıldığında %40.6 tekli, %51.4 ikili, %8'i üçlü antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu.

Tekli antibiyotik alan grupta 150 hastanın 101'inde (%67.3), ikili antibiyotik alan 176 hastanın 128'inde (%72.7), üçlü antibiyotik alan 21 hastanın 20'sinde (%95.2) mortalite izlendi. Tüm gruplar kıyaslandığında bu açıdan anlamlı bir fark saptandı (**p=0.027**). Farklılığın kaynağını bulmak için gruplar kendi arasında tek tek kıyaslandı. Tekli ve ikili antibiyotik alan grup arasında fark izlenmedi ($p=0.288$). Tekli ve ikili antibiyotik alan gruplarla üçlü antibiyotik alan grup tek tek kıyaslandığında ise üçlü antibiyotik alan grupta mortalite belirgin olarak her iki gruba göre de yüksek saptandı (**p=0.008, p=0.024**, sırasıyla).

1 vs 2 $p=0.288$, 1 vs 3 $p=0.008$, 2 vs 3 $p=0.024$

Monoterapi (n:150) ve kombinasyon tedavisi (n:197) 2 ayrı grup olarak kıyaslandığında ise kombinasyon tedavisi alan grupta mortalite oranları daha yüksek saptandı (**p=0.042**).



Şekil 19. Monoterapi, ikili ve üçlü kombinasyon rejimleri kullanılan hastalarda mortalite ve sağ kalım oranları

Kültür sonucu ile tedavi değişimi yapılarak ya da uygun ampirik tedavi başlanması ile etkene yönelik kullanılan antimikrobiyal ajanlar değerlendirildiğinde; 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, karbapenemler ve BL/BLI monoterapisi ile tedavi alan grupta sağ kalım oranları daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.001$, 0.004 , <0.001) (Tablo 16).

Tablo 16. Etkene yönelik tedavi alan hastalarda kullanılan antimikrobiyal ajanların sağ kalım ve mortalite açısından değerlendirilmesi

Etkene Yönelik Tedavi	Sağ kalan N:99	Ölen N:255	P
Tekli tedavi			
3. ve 4. Kuşak Sefalosporinler	12 (12.1)	7 (2.7)	<0.001
Karbapenemler	28 (28.3)	38 (14.9)	0.004
BL/BLI	19 (19.2)	11 (4.3)	<0.001
Polimiksinler	1 (1.0)	4 (1.6)	0.689
Seftazidim/Avibaktam	5 (5.1)	24 (9.4)	0.179
Kombinasyon Tedavisi			
Karbapenem-Polimiksin	7	27	0.309
Karbapenem-Aminoglikozid	2 (2.0)	4 (1.6)	0.768
Karbapenem-Tigesiklin	-	2 (0.89)	0.377
Karbapenem-Polimiksin	7 (7.1)	27 (10.6)	0.309
Polimiksin- Tigesiklin	1 (1.0)	12 (4.7)	0.097
Polimiksin-Fosfomisin	-	5 (2.0)	0.161
Polimiksin-Sülbaktam	-	3 (1.2)	0.278
Polimiksin-Amikasin	1 (1.0)	5 (2.0)	0.534
Seftazidim/Avibaktam-Fosfomisin	1 (1.0)	1 (0.4)	0.486
Seftazidim/Avibaktam-Polimiksin	1 (1.0)	8 (3.1)	0.254
Polimiksin-Tigesiklin-Fosfomisin	-	5 (2.0)	0.161
Karbapenem Polimiksin-Tigesiklin	-	3 (1.2)	0.278

İstatiksel olarak anlamlı çıkan parametreler toplam yatış süresi ve sonrasındaki 30 günlük toplam takip süresi boyunca tekli değişkenli ve çok değişkenli parametrelerin mortalite üzerine etkilerini belirlemek için Cox-regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre yaş ($p<0.001$), APACHE- II skoru ($p<0.001$), Charlson Komobidite indeksi ($p<0.001$), Pitt bakteremi skoru ($p<0.001$), sepsis ($p=0.006$), septik şok ($p=0.002$), malignite varlığı ($p=0.046$), santral venöz kateter varlığı($p=0.002$), mekanik ventilasyon

öyküsü ($p=0.011$) ve son üç ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsünün varlığı ($p<0.001$) anlamlı parametreler olarak saptandı. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre ise Charlson Komorbidite İndeksi ($p=0.024$), Pitt bakteremi skoru ($p=0.023$) ve son üç ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsünün varlığı ($p=0.006$) mortalite açısından anlamlı olarak sonuçlandı (**Tablo 17**).

Tablo 17. Taburculuk sonrası 30 gün dahil toplam mortaliteye etki edebilecek her bir faktöre ilişkin univariant ve multivariant cox-regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli analiz Hazard oranı (95% GA)	P değeri	Çok değişkenli analiz Hazard oranı (95% GA)	P değeri
Yaş	1.02 (1.01-1.03)	<0.001	1.009(0.998-1.021)	0.125
qSOFA	1.17 (0.98-1.39)	0.077		
APACHE-II skoru	1.03 (1.02-1.05)	<0.001	1.012(0.997-1.028)	0.118
Charlson Komorbidite İndeksi	1.14 (1.09-1.19)	<0.001	1.080 (1.010-1.150)	0.024
Pitt bakteremi skoru	1.09 (1.05-1.13)	<0.001	1.070 (1.010-1.130)	0.023
Sepsis	1.45 (1.11-1.87)	0.006	1.191(0.877-1.619)	0.264
Septik Şok	1.51 (1.16-1.99)	0.002	1.079(0.782-1.488)	0.644
Malignite	1.32 (1.05-1.75)	0.046	0.955(0.704-1.407)	0.977
SVK	3.58 (1.33-9.63)	0.012	2.071(0.753-5.695)	0.158
Entübasyon	1.40 (1.08-1.80)	0.011	0.993(0.711-1.385)	0.966
Akciğer enfeksiyonu	1.26 (0.99-1.63)	0.062		
Acinetobacter	1.11 (0.84-1.46)	0.471		
Direnç-ESBL	1.30 (0.84-2.03)	0.241		
Direnç-MDR	1.53 (0.95-2.50)	0.947		
Direnç-XDR	1.41 (0.98-2.02)	0.061		
Direnç-PDR	1.45 (0.82-2.56)	0.205		
Hastane kökenli enfeksiyon	1.31 (0.94-1.83)	0.107		
Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanımı	1.57 (1.23-2.02)	<0.001	1.47 (1.12-1.93)	0.006

Yatış süresi boyunca mortalite ve sonraki 30 gün içerisindeki mortaliteye etki edebilecek her bir faktöre ilişkin yapılan univariant cox-regresyon analizinde yaş, APACHE II skoru, Charlson Komorbidite İndeksi, Pitt bakteremi skoru, sepsis, septik şok, malignite, SVK, entübasyon ve son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü bağımsız olarak 30 günlük mortalite ile ilişkili bulundu. Multivariant analizde ise Charlson Komorbidite indeksi, Pitt bakteremi skoru ve son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü mortalite ile bağımsız ilişkisi gösterildi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde kullanılan antimikrobiyal ajanların dirençli patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde yetersiz kalması sonucu, ilaca dirençli bakteriler dünya çapında önemli bir sorun teşkil etmekte ve bu durum yüksek ölüm oranlarına neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yayımladığı bir raporda, çoklu antibiyotik direncine sahip Gram-negatif bakterilerin (GNB) oluşturduğu tehlikelere vurgu yapılmaktadır (89).

Gram-negatif bakterilerin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları sıklığını korumaya devam etmektedir. Kan kültürü sonuçlarının alınmasının zaman almasından dolayı, tanı ve uygun tedavi sürecinde yol gösterici olacak bu bilgilerin gecikmesi söz konusudur. Bu nedenle, hangi hastalarda olası enfeksiyon etkenlerinin dirençli patojenler olabileceğini önceden belirleyebilmek, risk faktörlerini değerlendirmek ve etkili enfeksiyon önleme ve kontrol stratejileri geliştirmek çok önemlidir. Ayrıca risk faktörlerinin belirlenmesi uygun ampirik antimikrobiyal tedavinin zamanında başlanması açısından kritik bir öneme sahiptir. Tedavide kullanılabilecek antimikrobiyal ajanlar sınırlı olup, uygun ve yeterli tedavilere rağmen yüksek mortalite oranları gözlenmektedir (90).

Çalışmamıza; 8 aylık süreçte yoğun bakım ünitesinde takip ettiğimiz ilk epizod gram-negatif bakteremisi olan 354 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yatış sürecindeki sonlanımı hastane mortalitesi olarak ve taburcu olan hastaların taburculuk sonrası takipte herhangi bir sebebe bağlı olarak gelişen 30 gün içerisindeki mortalitesi 30 günlük mortalite olarak değerlendirildi. Hastaların 204'ü (%57.6) erkek, 150'si (%42.4) kadındı. Yaş aralığı 18-98 arasında olup, yaş ortalaması 66.8 ± 17.3 dır. Erkek cinsiyete sahip olmak ve ileri yaş mortalitede anlamlı parametreler olarak bulunmuştur. Dirençli gram-negatif bakterilerin risk faktörlerini inceleyen sistematik bir derlemenin sonuçlarına göre de ileri yaşa (≥ 60 yaş) sahip olmak mortalite açısından anlamlı saptanmıştır (91). Tek mikroorganizma bazında dirençli bakterilerde risk faktörlerini irdeleyen bazı çalışmalarda ise yaş istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktaydı (92, 93).

Yapılan bazı çalışmalarda kanser hastalarında GNB'lerin kan dolaşımı enfeksiyonlarının en yaygın etyolojisi olduğu gösterilmiştir (94). Çalışmamızda komorbid hastalıklar içerisinde tek risk faktörü malignite varlığı olarak sonuçlanmıştır. Benzer şekilde malignitenin bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (95). Acil

servise başvuran 727 bakteremik hastanın kan sonuçlarının incelendiği bir başka çalışmada, olguların %69.33'ü GNB olarak sonuçlanmış ve solid organ malignitesi öyküsü GNB kolunda önemli oranda yüksek saptanmış (96). Bazı ÇİD-GNB'lerine bağlı bakterimelerin değerlendirildiği çalışmalarda ise karaciğer hastalığı varlığı anlamlı saptanmıştır (97). Çalışmamızda karaciğer hastalığı mevcut olan grup normal dağılım göstermemekte idi. Karaciğer hastalığı ile ilgili olarak, bu durumu bakteriyel enfeksiyonlara daha fazla yakınlıkla ilişkilendiren raporlar bulunmaktadır, ancak MDR fenotipine yakınlık konusunda çok az kanıt bulunmaktadır (98). GNB'ler bağlı primer bakteremisi olan 42 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada ise diabetes mellitus varlığı anlamlı risk faktörleri arasında sonuçlanmıştır (99).

Ülkemizden Kuloğlu ve ark.' ları yoğun bakım ünitesinde takip edilen 1171 hastanın sonuçlarının dahil edildiği gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlarının risk faktörlerini irdelemişlerdir. Yapılan çok değişkenli analiz sonuçlarına göre hastanede toplam kalış süresi, kolonizasyon, daha önce antibiyotik kullanımı, entübasyon/meکانik ventilatör ve santral venöz kateter kullanımı en önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (82). Benzer şekilde birçok çalışmada uzun süreli hastane yatışı, çoklu invaziv prosedür kullanımı ve antibiyotik kullanım öyküsü önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir (90, 100). Bizim çalışmamızda da risk faktörleri analizi sonuçlarına göre santral venöz kateter kullanımı, entübasyon öyküsü ve son üç ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü mortalite üzerine anlamlı saptanmıştır. Aynı zamanda antibiyotik kullanım öyküsü çoklu regresyon analizi sonuçlarında da anlamlı bulunmuştur. Mortalite ile sonuçlanan grubunun tamamında üriner kateter bulunması nedeniyle normal dağılım göstermemekte idi. Literatürde üriner kateter varlığının mortalite açısından risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (101).

İtalya'da 19 hastanenin katıldığı çok merkezli prospektif bir çalışmada GNB'lerin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonuna sahip hastaların risk faktörleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre Charlson Komorbidite İndeksi, Pitt bakteremi skoru, septik şok varlığı ve artmış SOFA skoru mortalite ile ilişkili bulunmuştur (102). Başka bir çalışmada septik şok varlığı anlamlı iken, APACHE-II >15 üzerinde olması anlamlı saptanmamıştır (103). Bizim çalışma grubumuzda sepsis, septik şok varlığı, başvuru anındaki yüksek qSOFA ve APACHE-II skoru, Pitt bakteremi skoru ve Charlson Komorbidite İndeksi anlamlı parametreler olarak saptanmıştır. Bunların içinde Pitt bakteremi skorunu ve

Charlson Komorbidite İndeksi çoklu regresyon analizi verilerine göre de bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Pitt bakteremi skorunun mortalite için en güçlü bağımsız risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (104). Araştırmacılar, kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %30 ile %40'nın sepsis veya septik şoka yol açtığını ön görmektedir (105). Çalışmamızda %63.6 sepsis %23.7 septik şok varlığı eşlik etmekte idi. Kore' de yapılan 9 yıllık süreci kapsayan yoğun bakım ünitesinde takip edilen gram-negatif kan dolaşımı enfeksiyonu geçiren 4954 hastanın verilerinin retrospektif değerlendirildiği bir çalışma sonuçlarına göre de septik şok varlığının ölüm riskini artırmada anlamlı bir değişken olduğu gösterilmiştir (106). Mevcut birçok çalışmada septik şok varlığı GNB-KDE'lerinde hastanın mortalitesiyle önemli derece ilişkili olduğu kanıtlanmış olup bizim sonuçlarımızda benzerlik göstermekte idi. Bu durum, septik şokla ilişkili hastalığın ciddiyetini ve erken müdahalenin kritik rolünü vurgulamaktadır (107-109).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarındaki patojenler ve özellikleri, tür, giriş kapısı, antimikrobiyal direnç paterni ve ampirik antimikrobiyal tedavinin uygunluğu açısından toplum kaynaklı enfeksiyonlara göre çok farklı epidemiyolojiler gösterebilmektedir (17). KDE'lerin gerçek etkisini değerlendirmek amacıyla, ölüm oranlarına katkıda bulunan patojenler ve bu enfeksiyonların edinildiği yerlerin karşılaştırılması önem teşkil etmektedir. Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının %50'sinden fazlasından sorumlu olan patojenler gram-negatif bakterilerdir (110). Bizim çalışma verilerimize göre izole edilen mikroorganizmaların çoğunluğu (%71.5) hastane kaynaklı idi. Hastane kaynaklı kazanılan patojenlerde ölüm oranları istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Takip süresinden bağımsız değişkenlerin çoklu lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre de hastane kaynaklı enfeksiyon olması anlamlı saptandı. Bu enfeksiyonlar hastanede kalış süresini, sağlık hizmeti maliyetlerini ve ölüm oranını artırmaktadır. Patojen bakterilerin büyük çoğunluğu sağlık bakımı ilişkili ve hastane kaynaklı enfeksiyonlar grubunda olup, bu durum önleme stratejilerinin daha iyi anlaşılması gerektiğini öne çıkartmaktadır.

Ülkemizin yataklı tedavi kurumlarında uygulanan Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Sürveyans Ağı'nın (USHIESA) 2021 yılı raporuna göre, tüm erişkin hasta enfeksiyonlarına yol açan dirençli Gram-negatif bakteriler arasında en sık rastlananlar; *Klebsiella* spp. (%21.5), *Acinetobacter* spp. (%19.8), *Pseudomonas* spp. (%9), *E. coli* (%8.8), *Stenotrophomonas* spp. (%3.9) ve *Enterobacter* spp. (%2.8) şeklinde

sıralanmaktadır(62, 111, 112). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezinin 2023 yılında yayımladığı Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı 2021(CAESAR) verilerine göre (kan ve beyin omurilik sıvısı izolatlarını içeren) Türkiye’de yoğun bakım ünitesinden izole edilen gram-negatif bakteriyel suşların oranında artış mevcuttur. 2017 verilerine göre *Acinetobacter* spp. suşlarının %47’si yoğun bakım ünitelerinden izole edilmişken 2021 yılında bu oran %83 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde *Klebsiella pneumoniae*’da oranın %36’dan %58’e yükseldiği gösterilmiştir (61).

Bizim çalışma sonuçlarımıza göre en sık saptanan etkenler %38 (n:134) *Klebsiella pneumoniae*, %23 (n:83) *Acinetobacter* spp. %21 (n:74) *Escherichia coli* idi. Diğer etkenler sırası ile *Pseudomonas* spp. (n:30), *Enterobacter* spp. (n:9), *Proteus* spp. (n:8), *Stenotrophomonas maltophilia* (n:1) şeklindedir. Akciğer, kaynak olarak en sık saptanan enfeksiyon odağı idi. 2019 yılında alt solunum yolu enfeksiyonlarında karşılaşılan direnç 1.5 milyondan fazla ölüme sebep olduğu ve bu durumun onu en maliyetli bulaşıcı hastalık haline getirdiği bildirilmiştir (2). Yapılan bazı çalışmalar COVID-19 pandemisi sonrası özellikle yardımcı mekanik ventilasyon uygulanan hasta grubundan sonra dirençli *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* suşlarında artış olduğunu göstermektedir (113). Başka bir çalışmada bakteremi kaynağının pnömoni olması, uygun tedaviye rağmen mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (114). Üriner enfeksiyon dışı kan dolaşımı enfeksiyonlarının bakteremi komplikasyonları açısından da risk faktörü oluşturduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (115).

A.baumannii suşlarının etken olduğu enfeksiyonlarda mortalite oranları literatürle benzer olarak istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. İzole edilen suşlarda karbapenem direnci %86.7 idi. İsrail’de Ocak 2018-Aralık 2019 yılları arasında *A.baumannii* kan dolaşımı enfeksiyonu (AB-KDE) saptanan 971 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada karbapenem direncine sahip grupta mortalite oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. 30 günlük mortalite %59.3, 1 yıllık mortalite %81.4 olarak saptanmış olup karbapenem direnci saptanan hastalarda mortalitenin bağımsız öngörücüsü olduğu görülmüştür (116). Lee ve ark. (120) tarafından yapılan ve Kore'deki 10 hastaneyi içeren prospektif kohort çalışmada, karbapenem dirençli AB-KDE’lerinin %85.2’si hastane kaynaklı olduğu saptanmış olup bizim çalışmamızda bu oran %90.3 idi.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ocak-Aralık 2019 tarihleri arasındaki GNB-KDE epidemiyolojisi sonuçlarını değerlendiren 24 hastanenin kohort verilerini içeren bir çalışmada *Escherichia coli* (2471, %51,0) iyi prognoza sahip en sık görülen gram-negatif mikroorganizma olarak saptanmıştır (117). Bu çalışmada da benzer şekilde *Escherichia coli*'nin etken olarak saptandığı bakteremilerde sağ kalım oranları diğer bakterilere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Dünya çapında KDE'larına yol açan en yaygın gram-negatif bakteri *E. coli* olmasına rağmen, *E. coli* dışındaki gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında daha yüksek ölüm oranları bildirilmiştir (118-120). Bu durum, mortaliteye katkısı olan patojenlerin epidemiyolojisinin, her bir spesifik patojenin gerçek bakteremi sıklığıyla örtüşmeyebileceği anlamına gelmektedir.

1990 ile 2021 yılları arasındaki 204 ülke ve bölgeye ait verilerle gerçekleştirilen kapsamlı bir sistematik analizde, 22 farklı patojen, 84 patojen-ilaç kombinasyonu ve 11 enfeksiyon sendromunda bakteriyel antimikrobiyal direncin (AMR) neden olduğu ve bununla bağlantılı olan tüm yaş gruplarındaki ve yaşa özgü ölüm ve sakatlık oranları ile sakatlığa göre düzenlenmiş yaşam yılları tahmin edilmiştir. Bu veriler küresel sepsis ölüm oranlarında düşüş olmasına rağmen, AMR'den kaynaklanan ölüm oranlarında artış olduğunu göstermektedir (121). 2023 yılında yayımlanan CAESAR raporuna göre, *K. pneumoniae* suşlarında GSBL oranları %66 ve *E. coli*'de %54.5 olarak belirtilirken, karbapenem direnci oranları *K. pneumoniae*'de %63.6, *A. baumannii*'de %91 ve *P. aeruginosa*'da %64.3 olarak bildirilmiştir. Kolistin direnci ise *K. pneumoniae*'de %32 ve *A. baumannii*'de %11 olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamıza göre, etkenden bağımsız olarak değerlendirilen antimikrobiyal duyarlılık oranlarında aminoglikozidler %48.7, piperasilin tazobaktam %70.7, meropenem %61.2, siprofloksasin %73.6, TMP/SMX %59.9, kolistin %35.7 ve seftazidim avibaktam %15.7 oranında dirençli saptandı. Meropenem direnci *Acinetobacter* spp. suşları için %86.7 saptanmıştır ve bu oran "Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı" verileri ile benzerdir, *K. Pneumoniae* için ise bu oran (%83.2) belirgin yüksek saptanmıştır. *E. coli* suşlarının çoğunluğu (%61.2) toplum kaynaklı iken siprofloksasin direncinin %50, piperasilin-tazobaktam direncinin %28.1 olduğu görülmüştür. Bu direnç oranları özellikle septik hastalarda ampirik tedavi seçimi için göz önünde bulundurulması gereken bir durum olmaktadır. İzole edilen *E. coli* suşları içinde ESBL oranı %56.7, meropenem direnci %4.5

ertapenem direnci %5.3 olarak saptanmıştır. IDSA 2024 rehberi AMR Gram-negatif bakterilerin tedavisine ilişkin kılavuzunda komplike olmayan akut sistit tedavisi için ampirik başlanan ve yanıt alınan durumlar dışında ESBL-Enterobacterales tedavisinde piperasilin-tazobaktam tedavisini önermemektedir (122).

Antibiyotik dirençli diğer patojenlerin aksine, mevcut tedavilerin hiçbirinin invaziv karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB) enfeksiyonlarında mortaliteyi önemli oranda düşürdüğü veya sonuçlarında belirgin iyileşme sağladığı gösterilememiştir (123, 124). CRAB enfeksiyonlarına bağlı 28 günlük mortalite oranları %45'leri aşan yüksek değerlere sahiptir ve bu durum CRAB enfeksiyonlarının küresel olarak antimikrobiyal dirence bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer almasına sebep olmaktadır (2). İn vitro yapılan testlerde en yüksek aktivite oranlarına sahip olduğu belirlenen antimikrobiyal ajanlar arasında polimiksinler (kolistin, polimiksin B), tetrasiklinler (eravasiklin, minosiklin, tigesiklin) ve β -laktam antibiyotikler (ampisilin-sulbaktam, karbapenemler) bulunmaktadır. IDSA-AMR tedavi ve ESCMID-AMR tedavi rehberleri, en az 2 in vitro ajanla kombinasyon tedavisi önermektedir (125). 16 ülkeden 59 klinik merkezin katıldığı çok merkezli randomize kontrollü faz 3 klinik çalışmada sulbaktam-durlobaktam artı imipenem-silastatin ve kolistin artı imipenem-silastatin kombinasyonu randomize edilmektedir. Çalışmanın ön sonuçlarına göre sulbaktam-durlobaktam'lı kombinasyonların mortalitede kolistin bazlı rejimden daha düşük olmadığı gösterilmiştir (126). Çalışmamızda *Acinetobacter* spp. için kolistin direnç oranı %2.9 bulunmuştur ve mevcut durumda tedavide kullanılabilecek temel ajanlardan biri olmaktadır.

İzole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında meropenem direnci %83.2 kolistin direnci %61.3 olup bariz oranda yüksek idi. Kurtarıcı ajanlar arasında kullanılan seftazidim-avibaktam direnci ise %14.2 saptandı. Tigesiklin duyarlılığı sadece 4 suшта E-test yöntemiyle çalışılmıştı ve bir tanesinde yüksek MIC (>0.5 mg/L) saptandı. IDSA 2024 AMR Gram-negatif bakterilerin tedavisine ilişkin kılavuzunda KPC üreten karbapenem dirençli Enterobacterales (KRE)'in patojen olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları için meropenem-vaborbaktam, seftazidim-avibaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam'ı ve alternatif seçenek olarakta sefidierokolu önermektedir (122).

Yeni nesil BL/BLI rejimleri arasında ülkemizde mevcut olan rejim seftazidim-avibaktam'dır. Eski nesil antibiyotiklerden başlıca alternatif seçenekler arasında

polimiksinler ve tigesiklin bulunmaktadır. Tigesiklin düşük kan ve idrar konsantrasyonları nedeniyle ciddi enfeksiyonlarda önerilmemektedir. Ciddi pnömoni olgularında da yüksek doz ve kombinasyon rejimleri ile kullanımı önerilmektedir. Benzer şekilde ciddi enfeksiyonlarda kolistinin kombinasyon rejimleri ile kullanımı monoterapiye göre daha düşük ölüm oranlara sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (127, 128). Hastanemizde 2021 yılında Eren ve ark.'ları (133) tarafından karbapenem dirençli *K.pneumoniae*'nin (CRKP) etken olduğu 82 hastanın dahil edildiği bir çalışma verilerine göre ise kombinasyon tedavisi alan ve almayan grupta mortalite oranları benzer bulunmuştur. KRE'lerin tedavi rejimlerinin değerlendirildiği 10 ülkenin verilerinin olduğu INCREMENT kohortunda da kombinasyon tedavisi ve monoterapi arasında mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, kombinasyon tedavisinin yalnızca INCREMENT-CPE mortalite skoru ile ölçülen yüksek ölüm riski olan hastalarda sağkalıma katkısı olduğunu göstermektedir. Düşük mortalite skorlu grupta kombinasyon tedavisinin faydası tamamen göz ardı edilmese de, bu grubun örneklem büyüklüğü (177 hasta) klinik olarak anlamlı bir etkinin olmadığını düşündürecek büyüklüktedir (129).

Ülkemizde en yaygın saptanan karbapenemaz OXA-48 olmakla birlikte, KPC ve NDM enzimleri de giderek artmaktadır. OXA-48 ve NDM birlikteliği artan oranlarda (>%10) görülmektedir (111). Normalde seftazidim-avibaktam MBL üreten CRKP'ye karşı aktif değildir. Bazı NDM üreten CRKP olgularında aztreonam ile kombine kullanabilmektedir ve KPC üreten bazı suşlarda da direnç gösterilmiştir (130).

Çalışma verilerimize göre *Pseudomonas* spp. için en etkili antibiyotik rejimleri amikasin (%11.1), kolistin (%6.2) ve seftazidim-avibaktam (%18.7) olarak sonuçlanmıştır. Yüksek direnç oranlarına sahip meropenem (%72) ve piperasilin-tazobaktam (%61.5) dikkat çekmektedir. Ayrıca uygun tedavi altında da olsa *P. aeruginosa* antibiyotik maruziyetiyle ek direnç mekanizmalarını kazanabilme yeteneğine sahip olması nedeniyle *P. aeruginosa* ile enfekte bireylerde klinik yanıtını yakından takip etmek gerekmektedir (122).

Kan kültürü sonucundan önce kullanılan antimikrobiyal rejimler kıyaslandığında uygun ampirik tedavi alan 146 (%41.2), almayan 208 (%58.7) hasta bulunmaktaydı. Uygun ampirik tedavi alan grupta 30 günlük mortalite oranı %59.5, uygun tedavi almayan grupta ise %80.7 olarak sonuçlandı. Uygun tedavi rejimlerinde etkene yönelik de-eskalasyon

gerektiren ya da gram-pozitif bakterilere yönelik (vankomisin, linezolid, daptomisin, teikoplanin) kombinasyon rejimleri olan grupların tedavi revizyonu gereksinimi de azımsanmayacak kadar yüksek bulunmuştur. Uygun ampirik tedavi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında uygun olmayan tedavi olan grupta mortalite oranları istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Long ve ark'ları (136) tarafından 9 yıllık bir süreci kapsayan yoğun bakım ünitesinde takip edilen GNB-KDE ile enfekte olan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Risk faktörlerinin tek değişkenli analizi ve çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçlarına göre uygunsuz ampirik antibiyotik kullanımı 30 günlük mortalite açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Fransa'da Ocak 2013-Haziran 2019 yıllarında arasında yoğun bakım ünitesinde takip edilen bakteremisi olan 2353 hastanın verilerinin değerlendirildiği retrospektif tek merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre de uygun ampirik tedavi alan ve almayan gruplar arasında fark saptanmamıştır (131). Bu durum, yalnızca geniş spektrumlu antibiyotiklere odaklanarak yapılan yaklaşımın antimikrobiyal ilaçların aşırı tüketimine neden olarak ilaç direncinin artmasına katkıda bulunacağını düşündürmektedir.

Ampirik tedavide tüm patojenler için ek sık (%45.4) kullanılan ajan meropenem idi. Tedavisi zor enfeksiyonlara sebep olan *A.baumannii* ve *K.pneumoniae* için karbapenem direnci %80'nin, *P.aeruginosa* için %70'in üzerinde saptanmış olması, risk faktörleri olan hastaların ampirik tedavi stratejilerinde de zorluklara sebep olmaktadır. Bu nedenle özellikle karbapenem direnci yüksek olan bölgelere birinci basamak antibiyotiklere daha iyi bir erişim imkanının sağlanması acil bir ihtiyaçtır.

Çok ilaca dirençli (MDR) mikroorganizma varlığının baş başına mortalite için bağımsız risk faktörü olup olmadığı belirsizdir. MDR mikroorganizmalarıyla ilgili mortalitenin, dirençli olmayan patojenlere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar (132, 133) mevcut iken, bunun aksine hastaların sonuçlarının sadece küçük bir kısmını etkilediğini, olumsuz sonuçlarının olmadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (134, 135). Bu çalışmada *Klebsiella* spp. suşlarında toplam MDR oranı %15.3, XDR %51.8, PDR %13.1 saptanmıştır. XDR mikroorganizmaların büyük çoğunluğunda tedavi için kullanılabilecek tek ajan duyarlılığı mevcuttu ve bu büyük oranda seftazidim-avibaktam'dı. Mevcut durumda etkili tedavi seçeneğimizin olmadığı PDR mikroorganizmalardaki artış ta önemli bir sorun teşkil etmektedir. *Acinetobacter* spp. suşlarının büyük çoğunluğunu

(%84.3) XDR grubu oluşturmaktaydı ve MDR bakteri varlığı hiç saptanmadı. İki hastada (%2.4) mevcut tüm ilaçlara direnç saptandı. *Pseudomonas* spp. için MDR oranı %37.7, XDR oranı ise %25 olarak saptandı. MDR bakterilerin invaziv enfeksiyonlarının sık görüldüğü ülkelerden olan İtalya’da 1049 hasta ile yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışma ile XDR ve MDR bakterilerin kan dolaşımı enfeksiyonlarına etkisi irdelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre MDR mikroorganizma varlığının tüm dönemlerde ölüm riskini arttırmadığı, XDR gram-negatif bakterilerin neden olduğu KDE’nin da mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olduğu ve bağımsız risk faktörlerinden olduğu görülmüştür (136). Bizim çalışma sonuçlarımızda benzer şekilde MDR varlığı mortalite açısından anlamlı bulunmamışken, XDR patojen varlığı anlamlı olarak bulunmuştur.

Hastalarımızın %46.3’ü hastane başvurusundan önceki 3 ay içerisinde yatarak ya da ayaktan antibiyotik tedavisi almıştı. Bunların %61’i herhangi bir etken saptanmadan enfeksiyon odağına yönelik ampirik tedavi almışken, %39’ü kültür sonucuna göre tedavi almıştı. Bunların içerisinde %25 oranında florokinolon, %22.5’u 3. kuşak sefalosporin, %18.2’si BL/BLI’ü ve %12.1’inde ise meropenem kullanım öyküsü mevcuttu. Antibiyotik kullanım öyküsü olması, hastane mortalitesi ve taburculuk sonrası 30 gün içerisinde mortalite gelişen gruplarda tek değişkenli ve çok değişkenli analiz sonuçlarına göre anlamlı bir risk faktörü olarak bulundu. Antibiyotiklerin seçici baskısının, antibiyotik dirençli enfeksiyonların gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (137). CR-KP enfeksiyonlar için risk faktörlerini irdeleyen bir meta-analiz sonuçlarına göre antibiyotik kullanım öyküsünün olması karbapenem direnci kazanım yönünde önemli bir risk faktörü olduğunu saptanmıştır. Bir antibiyotik grubuna artan maruziyet ya da antibiyotiklerin birlikte ve uzun süreli kullanımları antibiyotiklerin seçim baskısını arttırarak artmış oranda farklı direnç yollarının oluşmasına sebep olabilmektedir (90).

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar, hastalıklarının şiddetinin oluşturduğu durumlar ve uygulanan birçok girişimsel işlem nedeniyle kan dolaşımı enfeksiyonları açısından daha yüksek riskle karşı karşıyadır. KDE’leri için ölüm oranı toplum kaynaklı enfeksiyonlarda altta yatan ek hastalığına göre %14’ten %30’a kadar değişmektedir (132, 138-140). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda ise bu oran %40 ile %60 arasında değişen daha yüksek oranlara sahiptir (141). Bu çalışmada 30 günlük toplam mortalite %72 ile yüksek bir orana sahipti. Yapılan çok değişkenli cox-regresyon

analizi sonuçlarına göre hastane yatışından önceki son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olması, yüksek Pitt skoru ve Charlson Komirbidite İndeksi bağımsız risk faktörleri olara saptanmıştır.

Hastane kaynaklı enfeksiyonların %50'sinin önlenebilir olduğu tahmin edilmektedir. Sağlık hizmetleri ortamlarında enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerinin uygulanması, hastane kaynaklı enfeksiyonları önlemek için esastır.

5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızın birkaç sınırlaması vardır. Birincisi, bu çalışmada kullanılan verileri tahmin sürecinde belirli sınırlamalar taşıyan hastane veri tabanından elde edilmiş olmasıdır. İkincisi, bu çalışmanın odak noktası yalnızca dirençli Gram-negatif bakterilerdir; diğer dirençli fenotiplerin ve Gram-pozitif bakterilerin dışlanması, çeşitli patojenler ve dirençli fenotipler arasında karşılaştırmayı imkânsız hale getirmiştir. Üçüncüsü, tahmini yükü yalnızca bölgesel ölçeklerde sunuyoruz; ülkeye özgü verilerin olmaması, ülke düzeyinde karşılaştırmalar yapma ve ulusal düzeyde politika yapımını bilgilendirme yeteneğimizi sınırlamaktadır. Ayrıca özellikle karbapenem direnci saptanan hastalarda moleküler düzeyde direnç genlerinin rutin olarak çalışılamaması, tigesiklin duyarlılığının sadece *E.coli* için yarı otomatize Vitek cihazı ile çalışılması, rutinde fosfomisin için agar dilüsyon yapılmaması (CLSI agar dilüsyon, EUCAST agar veya mikrodilüsyon önerilmektedir) ve gereklilik halinde antibiyotik sinerji testlerinin kullanımının eksikliği çalışmanın kısıtlı yönleri olarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

21.yüzyılda yaşıly yetişkin grubun en çok artış gösterecek demografik grup olması beklenmektedir. Yaşlanan nüfus, sepsis gelişimine katkıda bulunan kronik, enfektif olmayan hastalıklardan muzdarip olan birey sayısının artmasına sebep olmaktadır. Bu popölasyonlarda mortalite sebebi tamamen altta yatan non-enfeksiyöz duruma atfedilebilmektedir (Örneğın, kanser hastalarında kemoterapi için gereken uzun süreli intravenöz erişim, kan dolaşımı enfeksiyonu, sepsis ve ölüm gibi komplikasyonlara yol açsa bile, ölümün temel nedeni olarak kanser kabul edilir). Aynı zamanda yaşlanan grupta koruyucu önlemlerden olan aşılama ile oluşan yanıtın azalması, kullanılan antimikrobiyal ajanlara bağılı yan etkilerin artması ve bu nedenle ikinci veya üçüncü basamak tedavi seçeneklerinin kullanılması, yaşa bağılı oluşan immün yetmezlik nedeniyle fırsatçı patojenlere yatkınlığın artması gibi sebeplerden dolayı daha geniş bir yelpazede ajan kullanımına sebep olabilmektedir. Bu bileşik etkiler sonucunda, enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık sonucu olarak yaygın kullanılan antimikrobiyallerin seçim baskısı ile artan direnç katkısı büyük önem arz etmektedir.

Artan AMR ve kısıtlı seçenekte mevcut olan antimikrobiyal ajanlar nedeniyle antibiyotik dışı tedaviler gündeme gelmekte ve koruyucu yöntemlerin önemi dikkat çekmektedir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlara yatkınlığı belirlemede, her türlü invaziv cihaz kullanımı altta yatan hastalıklardan çok daha fazla önemlidir. Bu durum kronik organ yetmezliği veya tip 1 diabetes mellitus gibi dejeneratif hastalıkların tahribatını tersine çevirecek atılımlardan ziyade, aseptik teknikteki yenilikçi gelişmeler ve invaziv cihaz teknolojisindeki ilerlemelerle önümüzdeki on yılda hastane enfeksiyonlarını azaltma konusunda çok daha fazla umut vadetmektedir.

Toplum kaynaklı ve sağık hizmeti ilişkili KDE'ler, YBÜ hastalarında yönetilmesi gereken yaygın durumlardır ve özellikle sepsis/septik şok, immün yetmezlik ve yeterli antimikrobiyal tedavinin ve/veya kaynak kontrolünün gecikmesi durumunda, bozulmuş sonuçlarla ilişkilidir. ÇİD patojenlerin prevalansı sağık hizmetiyle ilişkili KDE'de yüksektir ve hatta artmaktadır; bu da direnç belirteçlerinin daha erken tanımlanmasını sağılayan yeni tanı araçlarının prospektif klinik değerlendirmesine olan ihtiyacı güçlendirmektedir. Bu tür veriler beklenirken, ampirik rejimin seçimi çeşitli klinik parametrelere bağılıdır ve hastanın

bireysel ÇİD patojen riski bunların başında gelmektedir. Çift aktif rejim, en ağır hastalarda sağkalımı iyileştirebilir, ancak daha fazla çalışma bu temel konuya odaklanmalıdır. Antimikrobiyal de-eskalasyon, kültür sonuçları elde edildikten ve KDE kaynağı tespit edilip kontrol altına alındıktan sonra düşünülmelidir. 5-8 günden uzun tedavi süresi yalnızca belirli klinik senaryolarda ve/veya *S. aureus* gibi belirli patojenlere bağlı KDE'lerde endike olabilir.

Geniş spektrumlu tedavilerin kullanılması her zaman mutlak endikasyon değildir. Her hastanın risk faktörlerine göre ve kan dolaşımı enfeksiyonu kaynağına göre en olası patojenleri kapsayacak şekilde seçilmesine özen gösterilmelidir. Hastane etken sıklıklarının ve antibiyogramlarının sürekli incelenmesi, antimikrobiyal kullanımının ve direnç durumlarının gözetimi ve hastane personelinin eğitilmesi, tıbbi ekibin uygun ampirik tedavi seçimine katkı sağlayabilecek önemli noktalardandır.

Aynı zamanda etkili bir enfeksiyon kontrol programı hastane enfeksiyonlarının gözetiminin temel taşıdır. Beklenen enfeksiyon oranlarının belirlenmesi, salgınların tanımlanması ve gereken yeni politikaların oluşturulması, bireysel personel üyelerinin farkındalığının artırılması, bulaşı enfeksiyonları olan hastaların en erken sürede tespiti ve izolasyonun sağlanması gibi çok sayıda potansiyel fayda sunmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Macesic N, Uhlemann A-C, Peleg AY. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet*. 2025;405(10474):257-72.
2. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
3. Collignon P, Athukorala P-c, Senanayake S, Khan F. Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116746.
4. Alhashem F, Tiren-Verbeet NL, Alp E, Doganay M. Treatment of sepsis: What is the antibiotic choice in bacteremia due to carbapenem resistant Enterobacteriaceae? *World journal of clinical cases*. 2017;5(8):324.
5. Uc-Cachón AH, Molina-Salinas GM, Dzül-Beh A, Rosado-Manzano RF, Dzib-Baak HE. Gram-negative bacteria of critical priority in ICU patients from a tertiary care hospital. *Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2023;61(5):552-8.
6. Sader HS, Mendes RE, Streit JM, Carvalhaes CG, Castanheira M. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria from intensive care unit and non-intensive care unit patients from United States hospitals (2018–2020). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2022;102(1):115557.
7. Kim YA, Park YS. Epidemiology and treatment of antimicrobial-resistant gram-negative bacteria in Korea. *The Korean journal of internal medicine*. 2018;33(2):247.
8. Lai C, Ma Z, Zhang J, Wang J, Wang J, Wu Z, et al. Efficiency of combination therapy versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2024;13(1):309.
9. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clinical microbiology reviews*. 1997;10(3):444-65.
10. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary: the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2004;25(3):267-76.
11. Kwiecińska-Piróg J, Skowron K, Gospodarek-Komkowska E. Primary and Secondary Bacteremia Caused by spp.: Epidemiology, Strains Susceptibility and Biofilm Formation. *Polish journal of microbiology*. 2018;67(4):471-8.
12. Horan T, Gaynes R, Mayhall C. Hospital epidemiology and infection control. 2004.
13. Michalopoulos A, Falagas ME, Karatza DC, Alexandropoulou P, Papadakis E, Gregorakos L, et al. Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients. *American journal of infection control*. 2011;39(5):396-400.
14. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):266-84.

15. Sakalauskienė GV, Malcienė L, Stankevičius E, Radzevičienė A. Unseen Enemy: Mechanisms of Multidrug Antimicrobial Resistance in Gram-Negative ESKAPE Pathogens. *Antibiotics*. 2025;14(1):63.
16. Diekema Daniel J, Hsueh P-R, Mendes Rodrigo E, Pfaller Michael A, Rolston Kenneth V, Sader Helio S, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(7):10.1128/aac.00355-19.
17. Mun SJ, Kim SH, Kim HT, Moon C, Wi YM. The epidemiology of bloodstream infection contributing to mortality: the difference between community-acquired, healthcare-associated, and hospital-acquired infections. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):336.
18. Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):381-5.
19. Melander RJ, Mattingly AE, Nemeth AM, Melander C. Overcoming intrinsic resistance in gram-negative bacteria using small molecule adjuvants. *Bioorg Med Chem Lett*. 2023;80:129113.
20. Macesic N, Uhlemann AC, Peleg AY. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet*. 2025;405(10474):257-72.
21. Bhattacharya S. Early diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment? *Virulence*. 2013;4(2):172-84.
22. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268-81.
23. Wayne P. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2011.
24. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 2021.
25. Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: the WARNING call to action. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):50.
26. Friedli O, Völlmy IK, Schrenzel J, Harbarth S, Kronenberg AO. Retrospective data analysis for definition of multidrug resistance in gram-negative bacteria-a consensus proposal. *Swiss medical weekly*. 2022;152(w30195):w30195.
27. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection*. 2012;18(3):268-81.
28. Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2012;55(10):1244-310.
29. Kuster SP, Ruef C, Zbinden R, Gottschalk J, Ledergerber B, Neuber L, et al. Stratification of cumulative antibiograms in hospitals for hospital unit, specimen type, isolate sequence and duration of hospital stay. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;62(6):1451-61.

30. Wolfensberger A, Kuster SP, Marchesi M, Zbinden R, Hombach M. The effect of varying multidrug-resistance (MDR) definitions on rates of MDR gram-negative rods. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2019;8(1):193.
31. Pillar CM, Draghi DC, Sheehan DJ, Sahm DF. Prevalence of multidrug-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: findings of the stratified analysis of the 2004 to 2005 LEADER Surveillance Programs. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008;60(2):221-4.
32. O'Fallon E, Gautam S, D'Agata EM. Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent cocolonization. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(10):1375-81.
33. Andrade SS, Jones RN, Gales AC, Sader HS. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003;52(1):140-1.
34. Farrell David J, Flamm Robert K, Sader Helio S, Jones Ronald N. Antimicrobial Activity of Ceftolozane-Tazobactam Tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with Various Resistance Patterns Isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57(12):6305-10.
35. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-Vaborbactam Tested against Contemporary Gram-Negative Isolates Collected Worldwide during 2014, Including Carbapenem-Resistant, KPC-Producing, Multidrug-Resistant, and Extensively Drug-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9).
36. Roca I, Espinal P, Vila-Farrés X, Vila J. The *Acinetobacter baumannii* Oxymoron: Commensal Hospital Dweller Turned Pan-Drug-Resistant Menace. *Front Microbiol*. 2012;3:148.
37. Devi NS, Mythili R, Cherian T, Dineshkumar R, Sivaraman G, Jayakumar R, et al. Overview of Antimicrobial Resistance and mechanisms: the Relative Status of the Past and Current. *The Microbe*. 2024;100083.
38. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020;25(6).
39. Gauba A, Rahman KM. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(11).
40. Miller Samuel I. Antibiotic Resistance and Regulation of the Gram-Negative Bacterial Outer Membrane Barrier by Host Innate Immune Molecules. *mBio*. 2016;7(5):10.1128/mbio.01541-16.
41. Gauba A, Rahman KM. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*. 2023;12(11):1590.
42. Sakalauskiene GV, Radzeviciene A. Antimicrobial Resistance: What Lies Beneath This Complex Phenomenon? *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(20).
43. Samaha-Kfoury JN, Araj GF. Recent developments in beta lactamases and extended spectrum beta lactamases. *Bmj*. 2003;327(7425):1209-13.

44. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2).
45. Dağlar D, Öngüt G. Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar GSBL ve Tanı Yöntemleri. *Annals of Health Sciences Research.* 2012;1(1):1-9.
46. Jacoby GA. Genetics of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13 Suppl 1:S2-11.
47. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(6):1211-33.
48. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1980;289(1036):321-31.
49. Mills JP, Marchaim D. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: infection prevention and control update. *Infectious Disease Clinics.* 2021;35(4):969-94.
50. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-86.
51. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ, Antibacterial Resistance Leadership G. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;69(8):1446-55.
52. Boattini M, Bianco G, Llorente LI, Acero LA, Nunes D, Seruca M, et al. Enterobacterales carrying chromosomal AmpC β -lactamases in Europe (EuESCPM): epidemiology and antimicrobial resistance burden from a cohort of 27 hospitals, 2020–2022. *International journal of antimicrobial agents.* 2024;63(5):107115.
53. El-Gamal MI, Brahim I, Hisham N, Aladdin R, Mohammed H, Bahaaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *European journal of medicinal chemistry.* 2017;131:185-95.
54. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):15-21.
55. Aurilio C, Sansone P, Barbarisi M, Pota V, Giaccari LG, Coppolino F, et al. Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance. *Antibiotics.* 2022;11(3):421.
56. Yang J, Zhang K, Ding C, Wang S, Wu W, Liu X. Exploring multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial resistance mechanisms through whole genome sequencing analysis. *BMC Microbiology.* 2023;23(1):245.
57. Ibrahim ME. Risk factors in acquiring multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a hospital setting in Saudi Arabia. *Sci Rep.* 2023;13(1):11626.
58. Amann S, Neef K, Kohl S. Antimicrobial resistance (AMR). *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(3):175-7.
59. Garsevanyan S, Barlow M. The *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) β -Lactamase Has Evolved in Response to Ceftazidime Avibactam. *Antibiotics.* 2024;13(1):40.
60. Süzük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, Numanoglu Çevik Y, Hekimoğlu CH, Kılıç S, et al. [The Epidemiology of Carbapenemases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated in 2019 in Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(1):1-16.

61. Organization WH. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data2023.
62. Genel TSBHS. Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı (USHİESA) özet raporu 2021 [Erişim tarihi 5 Şubat 2024] erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/364113964_Ulusal_Sağlık_Hizmeti_Ilişkili_Eenfeksiyonlar_Surveyans_Ağı_USHİESA_Ozet_Raporu_2021
63. Lopes JA, Rghei AD, Thompson B, Susta L, Khursigara CM, Wootton SK. Overcoming Barriers to Preventing and Treating *P. aeruginosa* Infections Using AAV Vectored Immunoprophylaxis. *Biomedicines*. 2022;10(12).
64. Elfadadny A, Ragab RF, AlHarbi M, Badshah F, Ibáñez-Arancibia E, Farag A, et al. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15:1374466.
65. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin T-J, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnology advances*. 2019;37(1):177-92.
66. Wilson MG, Pandey S. *Pseudomonas aeruginosa*. 2020.
67. Oliver A, Rojo-Molinero E, Arca-Suarez J, Beşli Y, Bogaerts P, Cantón R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. *Clinical Microbiology and Infection*. 2024;30(4):469-80.
68. Zakhour J, Sharara SL, Hindy JR, Haddad SF, Kanj SS. Antimicrobial Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Severe Sepsis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(10).
69. Karruli A, Catalini C, D'Amore C, Foglia F, Mari F, Harxhi A, et al. Evidence-Based Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Critical Reappraisal. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2).
70. Eryilmaz-Eren E, Yalcin S, Ozan F, Saatci E, Suzuk-Yildiz S, Ture Z, et al. An outbreak analysis of wound infection due to *Acinetobacter baumannii* in earthquake-trauma patients. *American Journal of Infection Control*. 2024;52(5):599-604.
71. Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, Pailhoriès H, Joly-Guillou M-L. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(10):e802-e5.
72. Houang ET, Chu YW, Leung CM, Chu KY, Berlau J, Ng KC, et al. Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2001;39(1):228-34.
73. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010;23(4):332-9.
74. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(11):687-93.
75. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clinical Microbiology and Infection*. 2002;8(11):687-93.

76. Zhang S, Di L, Qi Y, Qian X, Wang S. Treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14:1395260.
77. Rafailidis P, Panagopoulos P, Koutserimpas C, Samonis G. Current Therapeutic Approaches for Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antibiotics*. 2024;13(3):261.
78. Hickson SM, Ledger EL, Wells TJ. Emerging antimicrobial therapies for Gram-negative infections in human clinical use. *npj Antimicrobials and Resistance*. 2025;3(1):16.
79. Smith DA, Nehring SM. *Bacteremia*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
80. Baltas I, Stockdale T, Tausan M, Kashif A, Anwar J, Anvar J, et al. Long-term outcome and risk factors for late mortality in Gram-negative bacteraemia: a retrospective cohort study. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2021;25:187-92.
81. Thaden JT, Cantrell S, Dagher M, Tao Y, Ruffin F, Maskarinec SA, et al. Association of Follow-up Blood Cultures With Mortality in Patients With Gram-Negative Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(9):e2232576-e.
82. Kuloglu TO, Unuvar GK, Cevahir F, Kilic AU, Alp E. Risk factors and mortality rates of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in intensive care units☆. *Journal of Intensive Medicine*. 2024;4(03):347-54.
83. Karampatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, Antachopoulos C, Karapanagiotou A, Karyoti A, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. *Journal of Hospital Infection*. 2018;99(4):396-404.
84. Organization WH. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, *acinetobacter baumannii* and *pseudomonas aeruginosa* in health care facilities 2017.
85. EUCAST T. European committee on antimicrobial susceptibility testing. Routine Extended Internal Quality Control for MIC Determination Disk Diffusion as Recommended by EUCAST. 2020.
86. EUCAST T, Testing ECoAS. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Basel. 2015.
87. NHSN gözetimi için sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların (HAI) belirlenmesi. Ulusal Sağlık Hizmeti, Güvenlik Ağı. [Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/2psc_identifyinghais_nhsncurrent.pdf.
88. Health Care–Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections. *Annals of Internal Medicine*. 2002;137(10):791-7.
89. WHO. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.

90. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):190-8.
91. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(2):228-35.
92. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(1):43-8.
93. Li J, Li Y, Song N, Chen Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020;21:306-13.
94. Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, Ghasempour S, Mehrangiz S, Nematolahi S, et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):636.
95. Kuruoğlu T, Esen Ş. Risk Factors for Antibiotic Resistance and Mortality in Nosocomial Gram-negative Bloodstream Infections: A Retrospective Study. *Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences*. 2022;3(2):123-30.
96. Phungoen P, Apiratwarakul K, Lerdprawat N, Ienghong K, Sumritrin S, Boonsawat W, et al. Clinical factors predictive of Gram-negative bloodstream infection at the Emergency Department. *Germes*. 2022;12(2):231-7.
97. Leal HF, Azevedo J, Silva GEO, Amorim AML, de Roma LRC, Arraes ACP, et al. Bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: epidemiological, clinical and microbiological features. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):609.
98. Merli M, Lucidi C. Bacterial resistance in cirrhotic patients: an emerging reality. *J Hepatol*. 2012;56(4):756-7.
99. Michalopoulos A, Falagas ME, Karatza DC, Alexandropoulou P, Papadakis E, Gregorakos L, et al. Epidemiologic, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in multiresistant gram-negative primary bacteremia of critically ill patients. *Am J Infect Control*. 2011;39(5):396-400.
100. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. The problem of multi-resistance in gram-negative bacilli in intensive care units: Treatment and prevention strategies. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2022;46(6):326-35.
101. GÖZEL M, Erbay A, Bodur H, Eren S, Balaban N. Risk factors for mortality in patients with nosocomial gram-negative bacteremia. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2012;32(6).
102. Falcone M, Tiseo G, Carbonara S, Marino A, Di Caprio G, Carretta A, et al. Mortality Attributable to Bloodstream Infections Caused by Different Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results From a Nationwide Study in Italy (ALARICO Network). *Clin Infect Dis*. 2023;76(12):2059-69.
103. Cui Y, Yi C, Zhang C, Yang C, Wang X, Chen W, et al. Risk factors for bloodstream infection among patients admitted to an intensive care unit of a tertiary hospital of Shanghai, China. *Sci Rep*. 2024;14(1):12765.

104. Santoro A, Franceschini E, Meschiari M, Menozzi M, Zona S, Venturelli C, et al. Epidemiology and Risk Factors Associated With Mortality in Consecutive Patients With Bacterial Bloodstream Infection: Impact of MDR and XDR Bacteria. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020;7(11).
105. Munro C, Zilberberg MD, Shorr AF. Bloodstream Infection in the Intensive Care Unit: Evolving Epidemiology and Microbiology. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(2).
106. Long G, Peng P, Li Y. Gram-Negative Bloodstream Infections in a Medical Intensive Care Unit: Epidemiology, Antibiotic Susceptibilities, and Risk Factors for in-Hospital Death. *Infect Drug Resist*. 2024;17:5087-96.
107. Jian X, Du S, Zhou X, Xu Z, Wang K, Dong X, et al. Development and validation of nomograms for predicting the risk probability of carbapenem resistance and 28-day all-cause mortality in gram-negative bacteremia among patients with hematological diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:969117.
108. Giannella M, Pascale R, Pancaldi L, Monari C, Ianniruberto S, Malosso P, et al. Follow-up blood cultures are associated with improved outcome of patients with gram-negative bloodstream infections: retrospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):897-903.
109. Kış TT, Yıldırım S. Predictors of Mortality in Gram-Negative Bloodstream Infections. *Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. 9(1):212-7.
110. Wu CJ, Lee HC, Lee NY, Shih HI, Ko NY, Wang LR, et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996-2003. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(2):135-43.
111. AKALIN H. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonlarının Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics*. 2023;16(1):45-60.
112. Başkanlığı TCSBHSGMBHvEUD. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Etkin Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2022. 2023.
113. Alcántar-Curiel MD, Huerta-Cedeño M, Jarillo-Quijada MD, Gayosso-Vázquez C, Fernández-Vázquez JL, Hernández-Medel ML, et al. Gram-negative ESKAPE bacteria bloodstream infections in patients during the COVID-19 pandemic. *PeerJ*. 2023;11:e15007.
114. Kim YJ, Kim SI, Hong KW, Kim YR, Park YJ, Kang MW. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci*. 2012;27(5):471-5.
115. Mondal U, Warren E, Bookstaver PB, Kohn J, Al-Hasan MN. Incidence and predictors of complications in Gram-negative bloodstream infection. *Infection*. 2024;52(5):1725-31.
116. Nutman A, Temkin E, Wullfhart L, Schechner V, Schwaber MJ, Carmeli Y. *Acinetobacter baumannii* Bloodstream Infections: A Nationwide Study in Israel. *Microorganisms*. 2023;11(9).
117. Ince D, Fiawoo S, Choudhury R, Cosgrove SE, Dobrzynski D, Gold H, et al. Epidemiology of Gram-Negative Bloodstream Infections in the United States: Results From a Cohort of 24 Hospitals. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023;10(7).

118. Søgaaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C, Schønheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(1):61-9.
119. Kang C-I, Song J-H, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom J-S, et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *Journal of Infection*. 2011;62(1):26-33.
120. Huh K, Kim J, Cho SY, Ha YE, Joo EJ, Kang CI, et al. Continuous increase of the antimicrobial resistance among gram-negative pathogens causing bacteremia: a nationwide surveillance study by the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(4):477-82.
121. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*. 2024;404(10459):1199-226.
122. Aitken SL, Clancy CJ. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. 2020.
123. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):226-40.
124. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):391-400.
125. Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating Available Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex Infections. *Clin Infect Dis*. 2023;76(Suppl 2):S179-s93.
126. Kaye KS, Shorr AF, Wunderink RG, Du B, Poirier GE, Rana K, et al. Efficacy and safety of sulbactam-durlobactam versus colistin for the treatment of patients with serious infections caused by *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex: a multicentre, randomised, active-controlled, phase 3, non-inferiority clinical trial (ATTACK). *Lancet Infect Dis*. 2023;23(9):1072-84.
127. Park SY, Baek YJ, Kim JH, Seong H, Kim B, Kim YC, et al. Guidelines for Antibacterial Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections. *Infect Chemother*. 2024;56(3):308-28.
128. Fang Y, Zhong Q, Chen Y, Hang Y, Fang X, Xiao Y, et al. Ceftazidime/Avibactam, Polymyxin or Tigecycline as a Rescue Strategy for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Bloodstream Infection: A Retrospective Cohort Study. *Infect Drug Resist*. 2023;16:2963-71.
129. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(7):726-34.

130. Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2).
131. Kallel H, Houcke S, Resiere D, Roy M, Mayence C, Mathien C, et al. Epidemiology and Prognosis of Intensive Care Unit–Acquired Bloodstream Infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(1):508-14.
132. Trecarichi E, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(4):337-43.
133. Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Siranidi K, Pouriki S, Tsiriga A, et al. Extensively drug-resistant bacteria are an independent predictive factor of mortality in 130 patients with spontaneous bacterial peritonitis or spontaneous bacteremia. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(15):4049.
134. Lye D, Earnest A, Ling M, Lee T-E, Yong H-C, Fisher D, et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(5):502-8.
135. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization.
136. Santoro A, Franceschini E, Meschiari M, Menozzi M, Zona S, Venturelli C, et al., editors. Epidemiology and risk factors associated with mortality in consecutive patients with bacterial bloodstream infection: impact of MDR and XDR bacteria. *Open forum infectious diseases*; 2020: Oxford University Press US.
137. Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, Iosifidis E, Roilides I, Theodoridou T, et al., editors. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Transplantation proceedings*; 2014: Elsevier.
138. Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, Domenicali M, Ambretti S, Tedeschi S, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2014;61(1):51-8.
139. Islas-Muñoz B, Volkow-Fernández P, Ibanes-Gutiérrez C, Villamar-Ramírez A, Vilar-Compte D, Cornejo-Juárez P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;71:59-64.
140. Silva Jr M, Marra AR, Pereira CA, Medina-Pestana JO, Camargo LF. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2010;90(5):581-7.
141. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence*. 2016;7(3):267-79.