



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN
HASTALARDA REKTAL SÜRÜNTÜ İLE
KARBAPENEMAZ ÜRETEN
ENTEROBACTERİACEAE (CPE)
KOLONİZASYONUNUN VE KOLONİZASYONU
ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra ALTUNBAŞ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU

TEMMUZ-2017

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN
HASTALARDA REKTAL SÜRÜNTÜ İLE
KARBAPENEMAZ ÜRETEN
ENTEROBACTERIACEAE (CPE)
KOLONİZASYONUNUN VE KOLONİZASYONU
ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zehra ALTUNBAŞ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU**

TEMMUZ-2017

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDA REKTAL SÜRÜNTÜ
İLE KARBAPENEMAZ ÜRETEN ENTEROBACTERIACEAE (CPE)
KOLONİZASYONUNUN VE KOLONİZASYONU ETKİLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Zehra ALTUNBAŞ

05.07.2017

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekan V.

Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU

2. Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN

3. Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

4. Prof. Dr. Yasemin ZER

5. Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

- Mustafa Kemal Univ. Tıp.
Fakültesi, Enfeksiyon Hast. ve
Klinik Mikrobiyoloji ABD

I.ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi çalışmamda ve uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU'ya, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki deneyim, öneri ve katkılarını benimle paylaşmış olan değerli hocam Prof.Dr. İlkay KARAOĞLAN'a, 5 yıl boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca mikrobiyoloji laboratuvarındaki çalışmalarımda bana yol gösteren Prof.Dr. Yasemin ZER'e ve istatistik konusunda desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Seval KUL'a ayrıca teşekkür etmek isterim.

Zorlu tıp fakültesi eğitimim süresinde koşulsuz desteklerini esirgemeyen sevgili annem ve babama, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında maddi manevi her konuda bana destek olan sevgili eşim Fikret ALTUNBAŞ'a teşekkür ederim.

Dr. Zehra ALTUNBAŞ

Gaziantep 2017

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

I.ÖNSÖZ.....	II
II. İÇİNDEKİLER.....	III
III. ÖZET.....	IV
IV. ABSTRACT.....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Enterobacteriaceae Ailesi.....	3
2.1.1. Esherichia coli.....	3
2.1.2. Klebsiella pneumoniae.....	4
2.2. Beta-laktam Antibiyotikler.....	5
2.3. Karbapenem Direnci.....	6
2.4.Epidemiyoloji ve Karbapenemazların Sınıflandırılması.....	8
2.5. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonlarının Tedavisi.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Tanımlar ve veriler.....	15
3.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme.....	16
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	17
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
8. KAYNAKLAR:.....	37
7. EKLER.....	45

III. ÖZET

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDA REKTAL SÜRÜNTÜ İLE KARBAPENEMAZ ÜRETEK ENTEROBACTERIACEAE (CPE) KOLONİZASYONUNUN VE KOLONİZASYONU ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Zehra ALTUNBAŞ

Uzmanlık Tezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mustafa NAMIDURU

Temmuz 2017, 45 Sayfa

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae (CPE) suşlarının hızla yayılması insan sağlığına acil bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Konak gastrointestinal sisteminde taşınarak sağlık kurumlarında kolayca yayılabilen CPE'nin kolonizasyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun önlemlerin alınması ile yayılımı azaltılabilir. Bu tez çalışmasında hastanemiz YBÜ'lerinde CPE sıklığının ve CPE gelişiminde etkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 10 Ocak 2017-30 Mart 2017 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'lerinde takip edilen ve CPE kolonizasyonu saptanan 39 hasta ile CPE kolonizasyonu saptanmayan 126 hasta dahil edildi.

İki buçuk aylık çalışma süresinde 39 hastada (%23.6) CPE kolonizasyonu saptandı. %58.9 (23) hasta yatış sırasında kolonize iken %41.02 (16) hasta sonradan kolonize oldu ve hastalarda kolonizasyonunun 16 ± 10.8 günde geliştiği saptandı. CPE ile kolonizasyon gelişiminde tek değişkenli analizde anlamlı bulunan YBÜ öncesi yatış öyküsü, son 90 gün içinde karbapenem kullanımı, APACHI II skoru ve entübasyon gibi risk faktörleri çoklu-değişkenli logistik regresyon analizinde tekrar değerlendirildi. YBÜ öncesi yatış öyküsü varlığının CPE ile kolonizasyon riskini 3.914 kat, parenteral beslenmenin 5.589 kat, trakeostomi kullanımının 14.927 kat, NG tüp kullanımının 3.278 kat, önceki karbapenem kullanım öyküsünün 4.83 kat arttırdığı saptandı. CPE grubunda 39 hastadan 26'sı (%66.7) izlem sırasında ex oldu.

Sonuç olarak hastanemiz YBÜ'lerinde 2,5 aylık süre içinde yapılan aktif sürveyans ile % 23.6 oranında CPE kolonizasyonu saptanmış olup bu oran dünya ve Türkiye verilerine göre yüksektir. CPE'nin ulusal bir problem olduğu düşünülürse, her hastanenin kendi hasta özelliklerine, risk faktörlerine ve sürveyans sonuçlarına göre CPE için erken saptama protokolü ve enfeksiyon kontrol önlemleri belirlemesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*, Kolonizasyon, Risk faktörleri

IV. ABSTRACT

DETERMINATION OF CARBAPENEMASE-PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE COLONIZATION BY RECTAL SWABS AND CAUSATIVE RISK FACTORS IN PATIENT HOSPITALIZED IN INTENSIVE CARE UNITS

Dr. Zehra ALTUNBAŞ

Expert Thesis, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

Thesis Advisor: Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU

JULY 2017, 45 Pages

The rapid spread of carbapenemase-producing enterobacteriaceae (CPE) strains worldwide is accepted as an immediate threat to human health. Being carried in a hosting gastrointestinal system, CPE spreads easily in healthcare institutions and its spreading can be reduced by identifying the risk factors affecting colonization development and taking the appropriate measures. This thesis aims at investigating the prevalence of CPE in the ICUs of our hospital and the risk factors affecting CPE development.

The study included 39 patients with CPE colonization and 126 patients without CPE colonization who were under treatment in the ICUs of anesthesiology and reanimation and internal medicine departments of Gaziantep University Medical School between 10 January 2017 and 30 March 2017.

During the study period of two and a half months, CPE colonization was detected in 39 patients (23.6%). While 58.9% (23) of the patients already had colonization at the time of hospitalization, 41.02% (16) had colonization afterwards and the colonization of patients was found to develop in 16 ± 10.8 days. The risk factors including a history of hospitalization before ICU, use of carbapenem in the past 90 days, the APACHI II score and intubation, which were found significant in the development of CPE colonization in the single-variable analysis, were reassessed with the logistik regression analysis. Presence of hospitalization before ICU was found to increase the CPE colonization risk 3.914 fold, parenteral feeding 5,589 fold, use of tracheostomy 14.927 fold, use of NG tubes 3.278 fold, and a previous history of carbapenem use 4,83 fold. Eleven (6.6%) of the 39 colonized patients were infected with CPE and 26 (66.7%) of the 39 patients in the CPE group were die during treatment.

In conclusion, with an active surveillance of 2.5 months in the ICUs of our hospital, CPE colonization was detected at a rate of 23.6%, which is higher than the world and Turkey averages. Considering CPE as a national problem, each hospital should set out an early detection protocol and infection control measures according to their own patient characteristics, risk factors and surveillance results.

Keywords: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, Colonization, Risk Factors.

V. KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APACHI	: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CPE	: Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	: Food And Drug Administration
GES	: Guiana Extended Spectrum
GSBL	: Genişlemiş Spekturumlu Beta-laktamaz
IMI	: İmipenem-Hydrolyzing
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
KDE	: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
MBL	: Metallo Beta-laktamaz
MDR	: Multi Drug Resistance
MİK	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
NDM-1	: New Delhi Metallo Beta-laktamaz
NG	: Nazogastrik
OMP	: Outer Membrane Protein
OXA	: Oxacillinase
PBP	: Penisilin Bağlayan Proteinler
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
SME	: <i>Serratia marcescens</i> Enzyme
SVK	: Santral Venöz Katater
VIM	: Verona integronunda MBL
VRE	: Vancomycin Resistant Enterococcus
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
ÜK	: Üretral Katater

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Karbapenemlerin sınıflandırılması.....	6
Tablo 2. Enterobacteriaceae suşlarının EUCAST tarafından önerilen disk difüzyon duyarlılık zon çapları.....	17
Tablo 3. CPE kolonizasyonu saptanan hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	19
Tablo 4. İzole edilen Enterobacteriaceae türleri.....	20
Tablo 5. Antibiyotik kullanımı açısından CPE ve kontrol grubunun karşılaştırılması.....	21
Tablo 6. İnvaziv girişim süreleri ile CPE kolonizasyonu arasındaki ilişki.....	22
Tablo 7. CPE ve kontrol grubunun immunsupresyon durumları.....	22
Tablo 8. Kültür üremelerinin gruplara göre değerlendirilmesi.....	23
Tablo 9. CPE ile kolonizasyon gelişen grup ve enfeksiyon gelişen grubun girişimsel işlem süreleri açısından karşılaştırılması.....	24
Tablo 10. CPE’li olgularda risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi.....	25
Tablo 11. CPE’li olgularda risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi, sayısal değerler.....	25
Tablo 12. CPE kolonizasyonunu etkileyen faktörlerin çoklu değişkenli analizi.....	26

VII. ŞEKİL LİSTESİ

- Resim 1.** KPC üretiminin coğrafik dağılımı 9
- Resim 2.** CPE'nin Avrupa'daki epidemiyolojik durumu 12



1. GİRİŞ VE AMAÇ

CPE tanımı genel olarak, karbapeneme duyarlı olmayan (orta duyarlı veya dirençli) *Enterobacteriaceae*'ları kapsar (1). Karbapenemler, Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde geniş spektrumlu aktiviteleri ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz (GSBL) da dahil olmak üzere çoğu beta-laktamazların hidrolizine dayanıklı olmaları nedeniyle son seçenek ilaçlardır. Ağır seyreden nozokomiyal enfeksiyonların tedavisi, sıklıkla karbapenem grubu antibiyotiklerle gerçekleştirilmektedir. Dolayısıyla karbapeneme dirençli enterobakterilerin ortaya çıkışı ve hızla yayılımı son derece endişe vericidir (2).

Enterobacteriaceae ailesinin bir cinsi olan *Klebsiella pneumoniae*, nozokomiyal enfeksiyonların önemli bir nedeni olarak bilinmektedir ve CPE prevalansındaki hızlı artışın esas sorumlusudur. İlk blaKPC karbapenemaz, 1996'da Kuzey Carolina (ABD)'da keşfedilmiş ve bir *K.pneumoniae* türünün karbapenemlere zayıf direnç gösterdiği saptanmıştır. O zamandan beri, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, büyük oranda karbapenemaz genlerinin kazanılması sonucu dünyada yaygın olarak bildirilmiştir (3,4).

Avrupa'da yapılan son sürveyans çalışması ile CPE yayılımının boyutları ortaya konulmuştur. Türkiye, OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae*'nin endemik olduğu bir ülke olup Yunanistan, İtalya ve doğu ABD de dahil olmak üzere birçok ülke / bölge şuan KPC endemik durum için 5. evrededir. Başta ABD olmak üzere birçok ülke CPE yayılımının önüne geçmek için ulusal politikalar geliştirmiş, ancak endemik bir bölge olmasına rağmen Türkiye'de CPE'nin kontrolü için ulusal bir plan veya enfeksiyon kontrol önlemleri için ulusal tavsiye bulunmamaktadır (1,5).

Özellikle Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) gibi kritik hastaların takip edildiği kliniklerde karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları ile gelişen enfeksiyonların mortalite ve morbidite oranları yüksek seyretmektedir. CPE ile gelişen enfeksiyonların optimum tedavisi belirsiz olup, tedavide kullanılacak antibiyotik seçenekleri kısıtlıdır (6). Bu nedenle uygun endikasyonda, doğru antibiyotik seçimine önem vererek direnç gelişimini yavaşlatmaya çalışmak, bir yandan da bu dirençli suşların hastane içi ve hastaneler arası yayılımını önlemek büyük önem taşımaktadır.

Us ve ark. (2) CPE suşlarının klonal ilişkilerinin saptanması amacıyla yaptıkları çalışmada, hastanede hakim olan karbapeneme dirençli izolatların birbirleriyle genetik olarak ilişkili olduğu ve tek bir klonun hastadan hastaya yayılmasıyla ortaya çıktıkları sonucuna varmışlardır. Bu nedenle hastadan hastaya yayılımı önlemek amacıyla VRE kontrolü için gösterilen çabaların benzeri, CPE türlerini belirlemek ve sınırlamak için de gösterilmelidir.

Bu tez çalışması, hastanemiz YBÜ'lerindeki CPE sıklığını saptamak, CPE türlerinin dağılımını belirlemek, CPE kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişiminde etkili olan risk faktörlerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu sayede CPE ile kolonize hastaların erken tanınması, kolonize olmayan hastalara bulaşın önlenmesi için alınabilecek tedbirlerin belirlenmesi ise bir diğer hedefimizdir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Enterobacteriaceae* Ailesi

Enterobacteriaceae ailesi, Gram negatif basillerden oluşan, hem çevrede hemde insan ve hayvan gastrointestinal sisteminde bulunan geniş bir topluluktur. Gammaproteobacteria sınıfında ve filum Proteobacteria sıralamasında filogenetik olarak sınıflandırılırlar. Bu ailenin başlıca ayırt edici özellikleri, tipik olarak 1-5 µm uzunluğunda çubuk şeklindeki basiller olmaları, Gram negatif boyanmayı sağlayan lipopolisakkarit hücre duvarı içermeleri, peroksidaz üretimini belirten negatif oksidaz reaksiyonu ve oksijen kullanarak solunum yaptıklarını belirten pozitif katalaz reaksiyonu oluşturmalarıdır. Şekeri fermente eden (bazıları süreç içinde gaz üretirler) ve spor formu oluşturmayan fakültatif anaeroblardır. Belirli üyeler motil olup bu özellik peritriş kirpikler tarafından sağlanır. *Enterobacteriaceae* ailesi, insanlarda ve hayvanlarda bağırsak mikrobiyomu üyesidirler ve burada konakçıda enfeksiyon oluşturmadan çoğalırlar. Bununla birlikte, konakçının immun sistemi veya bağırsak bütünlüğü zayıfladığında doğal fiziksel bariyerin bozulması ile birlikte bu ailenin üyeleri barsaklardan steril vücut bölgelerine çıkabilir ve ciddi enfeksiyonlara yol açabilecek fırsatçı patojenler haline gelebilirler. Bu kommensal bakterilerin neden olduğu yaygın enfeksiyonlar üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi, intra-abdominal enfeksiyonlar ve pnömonidir.

Enterobacteriaceae doğal olarak bağırsaktan dışkı ile vücut dışına atılır, bu nedenle su ve toprakta bulunur. *Enterobacteriaceae* içerisinde bilinen birçok cins bulunur. Klinik olarak önemli fırsatçı patojenler olan çeşitli *Citrobacter* türleri, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Morganella*, *Proteus* ve *Serratia*'yı içerir. *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia spp.* normal insan bağırsak florasının bir parçası değildir ve kontamine gıdalar veya su ile alındığında ishale neden olabilirler (7).

2.1.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli, *Enterobacteriaceae* ailesine ait olan *Escherichia* cinsinin bir spesifik türüdür. Bu cins, yenidoğanların dışkı mikrobiyolojisi konusunda öncü çalışmalar yapan ve organizmayı 1885'te tanımlayan Theodore Escherich'in adını

almıştır. *E. coli*, hem insan gastrointestinal sisteminde en sık bulunan fakültatif anaerob hemde enterobakteriyal ailenin en sık rastlanan patojenidir (8).

E. coli, *Enterobacteriaceae*'ların bir çoğunda olduğu gibi peritriş kirpik ile hareketlidir ve D-glikozu, diğer şekerleri fermente edebilir. Biyokimyasal olarak laktoz ve diğer karbon kaynaklarını fermente edebilmesi ve çoğu suşun indol üretme kabiliyeti ile de enterobakterlerden ayrılır. *E. coli* suşları her tür ortamda üreyebilirler. Optimum 37 C sıcaklıkta, 16-18 saatte üreyerek yaklaşık 2-4 mm çapında pürüzsüz yuvarlak koloniler oluştururlar. Genellikle kanlı agarda non-hemolitik, beyaz/gri renkli koloniler oluştururken; MacConkey agarda ise laktoz fermentasyonu sonucu pembe/kırmızı renkte görünürler.

E. coli, altı *Escherichia* türü içinde insan için en önemli türdür. Bazı suşlar immün düşkün bireylerde olduğu kadar sağlıklı kişilerde de barsak dışı ve barsak enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. İdrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi, menenjit ve gastroenteritler, *E. coli*'nin başlıca neden olduğu, en sık gözlenen klinik tablolarıdır. Özellikle K1 kapsülü üreten *E. coli* organizmaları yenidoğan sepsisi ve menenjit vakalarından yüksek oranda izole edilmektedir (9).

2.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

Enterobacteriaceae ailesinin bir diğer cinsi; on dokuzuncu yüzyılın sonlarında Edwin Klebs tarafından izole edildiğinden beri bilinen bir insan patojeni olan *Klebsiella*'dır. Gram negatif, çomak şeklinde, laktozu fermente eden, hareketsiz, aerobik bir bakteridir (10). MacConkey agarda oluşturdukları koloniler tipik olarak geniş mukoid ve kırmızı olup bu kırmızı renk asit üretimi ve laktoz fermentasyonunun göstergesidir (11). *K. pneumoniae*'nin beş ana virülans faktörünün enfeksiyon patogeneze katkıda bulunduğu bilinmektedir. Kapsüler serotip, hipermukoviskozite fenotipi, lipopolisakkarit, siderofor ve pilidir.

Klebsiellae fırsatçı bir patojendir. Septisemi, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi ciddi hastalıklara neden olabilir. *Klebsiella spp.* enfeksiyonları nozokomiyal enfeksiyon olarakta görülür ve hastane kaynaklı enfeksiyonların %5 ila 7'sini oluşturur. Hospitalize olan veya immünkompremize olup ek hastalıkları olan hastalar bu bakterilerin ana hedefidir. *K. pneumoniae* insanlarda nazofarenks ve intestinal sistemde bir saprofit

olarak bulunur. Dışkı örneklerinde saptanma oranı toplumda % 5-38 aralığında iken, hastanede yatan hastalarda % 77'ye çıkmaktadır (10).

2.2. Beta-laktam Antibiyotikler

Bakteri hücre duvarı gücünü peptidoglikan (müreïn, mukopeptid) yapısından almaktadır. Peptidoglikan yapısını zayıflatan ajanlar, bakterinin şeklini ve bölünme özelliğini kaybetmesine ve ozmotik lizisle ölmesine neden olurlar. Günümüzde birçok antibiyotik peptidoglikan sentezini erken yada geç basamaklarda etkileyerek etki etmektedir (12). Beta-laktam grubu antibiyotikler, "beta-laktam" halkası olarak adlandırılan ortak kimyasal molekülleri ile diğer antibiyotiklerden ayırđedilen antibiyotik grubudur. İlk olarak 1928 yılında besiyerine tesadüfen düşen *Penicillium notatum* türü mantarın çevresinde stafilokok türü bakterilerin üreyememesi nedeniyle dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu 1949 yılında penisilin G geliştirilerek klinik kullanıma sunulmuştur. Sonraki yıllarda geliştirilen yeni beta-laktam grubu antibiyotiklerin tümü, ortak molekül olan beta laktam halkasına bağlı aminoasitler üzerinde yapılan çeşitli modifikasyonlar sonucunda şekillendirilmiştir. Günümüzde birçok çeşidi bulunan beta-laktam grubu antibiyotiklerin kimyasal yapılarına bakıldığında temelde 4 grupta toplandığı görölmektedir (13). Bunlar:

1. Penisilin grubu beta-laktam antibiyotikler
2. Sefalosporin grubu beta-laktam antibiyotikler
3. Karbapenemler
4. Monobaktam grubu beta-laktam antibiyotikler

2.2.1. Karbapenemler

Karbapenemler, toprak organizması *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir antibiyotik olan tienamisinin türevleridir. Karbapenemler, bakteri membranına güçlü penetrasyonu, birçok penisilin bağlayan proteine (PBP) yüksek afinitesi, birçok B-laktamazlara ve grup A (Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz) ve grup C B-laktamazlara karşı stabilitesi nedeni ile gram pozitif ve gram negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı geniş bir spektrumda aktiftir. Bu nedenle bakteriyemi, nozokomiyal pnömoni, intra abdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonu, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, obstetrik ve jinekolojik enfeksiyonlar gibi çok çeşitli orta ila şiddetli enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır. Meropenem, bakteriyel menenjit tedavisinde FDA tarafından onaylanan tek

karbapenemdir (14). Gram pozitif etkenlerden; hemolitik streptokoklara, penisilin duyarlı ve bazı penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarına ve metisilin duyarlı stafilokoklara etkili iken Gram negatif, aerop mikroorganizmalardan; *Enterobacteriaceae* ailesine, *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* suşlarının çoğuna, ayrıca beta-laktamaz yapan *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Mycobacterium avium intracellulare* suşlarına etkilidir (15).

B-laktam antibiyotikler içerisinde en geniş spektruma sahip antibiyotik olan karbapenemlerin sınıflaması Tablo 1’de verilmektedir. Birinci grup karbapenemler olan ertapenem ve panipenem özellikle toplumdaki kazanılmış ciddi enfeksiyonların tedavisinde, ikinci grup karbapenemler olan meropenem, imipenem, doripenem ise güçlü non-fermantatif etkinlikleri nedeniyle hastane enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır (16).

Tablo 1. Karbapenemlerin sınıflandırılması

Grup 1	Grup 2	Grup 3
Ertapenem	İmipenem	CS-023
Panipenem	Meropenem	
	Biapenem	
	Doripenem	

2.3. KARBEPENEM DİRENCİ

Karbapenemlere direnç aşağıdaki mekanizmalardan biri veya kombinasyonu aracılığı ile gerçekleşir:

- (1) Karbapenemleri hidroliz eden β -laktamaz enzimlerinin üretimi (karbapenemazlar)
- (2) Dış zar proteinlerinin ekspresyonunun bozulmasına bağlı olarak geçirgenliğin azalması (porin değişimi)
- (3) İlacın dış zar boyunca efflüks pompaları ile atılması
- (4) Gram-pozitif bakterilerle daha alakalı olan, değişmiş veya düşük afiniteli bir hedef üretilmesi (PBP değişimi)

Gram negatif bakterilerde, tek bir mekanizma klinik olarak anlamlı bir direnç oluşturmak için yeterli olmayabilir. Direnç, β -laktamaz üretimi, membran

geçirgenliğini değişmesi ve effluks pompasının artması gibi yöntemlerin etkileşimi ile ortaya çıkar (14).

1) Porin değişikliği: Genel olarak, karbapenemler, porinler olarak da bilinen dış membran proteinleri (OMP'ler) yoluyla Gram-negatif bakterilere girerler. Porin alellerinde bakteriler tarafından oluşturulan mutasyonlar, β -laktam antibiyotiğin hücre içine girmesini engellemek için porin redüksiyonuna veya porin kaybına neden olabilir Bu OMP'lerin en önemlisi, *Pseudomonas aeruginosa*'da bulunan OprD'dir. OprD'nin üretimi veya yokluğu *P.aeruginosa*'da karbapenemlere direncin sorumlusudur(17,18). Benzer şekilde, OmpK35 ve OmpK36'nın azalmış ekspresyonu *K. pneumoniae*'da, OmpC ve OmpF ise *Enterobacter spp.* suşlarında karbapenem direnci ile ilişkilendirilmiştir (14).

2) Eflüks pompa sistemi: Efflux pompalar, sitoplazmayı hücrenin dışına bağlayan üçlü yapıda bir protein kompleksidir, antimikrobeyalleri sitoplazmik zar boyunca aktif olarak hücrenin dışına naklederler. Efflux pompalarının artmış ekspresyonu hücre içindeki antibiyotik seviyesini düşürür (17,19). *P.aureginosa*'da MexA-MexB-OprM effluks sistemi bulunur. Bu efflux sisteminin upregülasyonu meropenem ve doripenem direncini artırır *E. coli*'de bulunan AcrA-AcrB-TolC, *K.pneumoniae*'da Ram A aktif pompalama sistemine örnektir (20).

3) Hedef PBP Değişimleri: Beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişiminde rol oynayan bir diğer mekanizma; hedef PBP'lerin yapısındaki değişim sonucunda antibiyotiğin bağlanamamasıdır. Bu direnç şekli, gram-pozitif bakterilerde daha sık görülmekte ve günümüzde özellikle *S.pneumoniae*, *S. aureus* ve *Enterococcus faecium* gibi türlerin tedavisinde sorun oluşturmaktadır (21).

4) Karbapenemleri hidroliz eden β -laktamaz enzimlerinin üretimi ve karbapenemazlar: Beta-laktam antibiyotiklere direnç öncelikle β -laktam halkasının amid bağını bölerek bu antibiyotikleri inaktive eden enzimler olan β -laktamaz üretimiyle oluşur. β -laktamazlar ya kromozomal genler ya da plazmidler ve transpozonlar üzerinde bulunan transfer edilebilir genler tarafından kodlanmaktadır. TEM, SHV, CTX-M, OXA deriveleri, AmpC enzimleri ve karbapenemazlar bilinen aktif B-laktamaz enzimleridir (22).

Karbapenemazlar; karbapenemleri, en azından Imipenem ve/veya Meropenem'i, diğer penisilin ve sefalosporin antibiyotikleri önemli ölçüde hidroliz eden β -laktamazlardır (23). *Enterobacteriaceae*'nin ilk karbapenemaz üreten üyesi

1993 yılında tanımlanmış ve o zamandan beri, öncelikle karbapenemaz enzimlerinin üretimine atfedilen karbapenem direnci küresel bir sorun haline gelmiştir (3). Karbapenemazların sayı ve çeşitliliğindeki bu artışla beraber sınıflandırılma ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Beta-laktamazlar ilk olarak enzimleri kodlayan nükleotid dizilerine dayanan moleküler gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Buna göre Ambler sınıflaması oluşturulmuş ve beta-laktamazlar dört moleküler sınıfa ayrılmıştır:

1. Sınıf A: Penisilinazlar,
2. Sınıf B: Metalloenzimler,
3. Sınıf C: Sefalosporinazlar veya AmpC,
4. Sınıf D: Oksasilinazlar.

Sınıf A, B ve D daha çok plazmid, sınıf C sefalosporinazlar ise çoğunlukla kromozom kontrolünde olan enzimlerdir. Karbapenemazlar fonksiyonel sınıflamada (Bush-Jacoby-Medeiros sınıflaması) grup 2d, 2f ve 3 içerisinde, moleküler sınıflamada ise sınıf A, B ve D içerisinde yer almaktadır (16).

2.4. Epidemiyoloji ve Karbapenemazların Sınıflandırılması

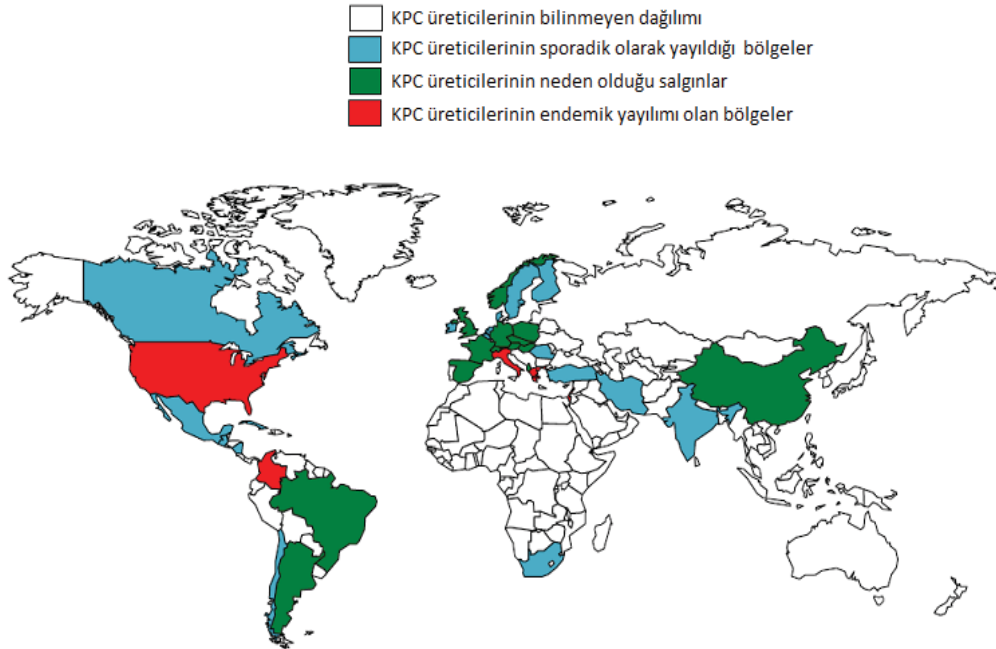
2.4.1. Moleküler Sınıf A Karbapenemazlar

Moleküler sınıf A karbapenemazlar, kromozomlar (örn., IMI-1, NmcA, SME, SFC-1) veya plazmidler (örneğin KPC, IMI-2 ve GES türevleri GES-1, GES-2, GES-4, GES-5) üzerinde lokalize olurlar (24). Karbapenem aktivitesi en düşük olan ve son yıllara kadar daha az sıklıkta görülen bu enzimler β -laktamların çoğunu iyi hidrolize eder ve karakteristik olarak tazobaktam ve klavulanik asitle in-vitro ortamda inhibe olurlar.

IMI enzim ailesi IMI-1 ve IMI-2 olmak üzere 2 üyeden oluşur ve genellikle Enterobakter suşlarında bulunur. SME enzimleri ise adını *Serratia marcescens* bakterisinden alır. Kromozomal kökenli olan bu enzimler genellikle Amerika Kıtası'ndaki ülkelerde problem yaratır. GES grubu enzimlerde zayıf da olsa karbapenemaz aktivitesi gözlenmektedir. Avrupa, Orta Doğu, Güney Afrika ve Asya'dan rapor edilmişlerdir. Brezil'yada *Enterobacteriaceae*'da saptanan ana karbapenemaz GES-5'tir. KPC enzimleri ise A grubu serin karbapenemazların en yaygın ve en önemli ailesidir (25, 26).

2.4.2. KPC

Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) klinik ortamda en sık görülen A sınıfı karbapenemazdır. Bugüne kadar 22 KPC varyantı tanımlanmıştır (27). Klinik enfeksiyon raporlarında tanımlanan en yaygın varyasyonlar KPC-2 ve KPC-3'tür. KPC genleri ilk kez *Klebsiella pneumoniae*'de tespit edildi, ancak o zamandan beri *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *S. enterica*, *S. marcescens* ve *Raoultella spp.* gibi diğer *Enterobacteriaceae* türlerinde ve *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp.* gibi *Enterobacteriaceae* dışı türlerde de saptanmıştır. İlk blaKPC karbapenemaz, 1996'da Kuzey Carolina (ABD)'da keşfedildi ve bir *K.pneumoniae* türünün karbapenemlere zayıf direnç gösterdiği saptandı (4). Kısa süre sonra blaKPC *K. pneumoniae* enfeksiyonu raporları, özellikle New York'ta daha sık görülmeye başlandı (28). O zamandan beri KPC, küresel olarak yaygınlaştı ve Kuzey Amerika, Asya, Afrika, Avrupa, Çin ve Güney Amerika'da salgınlara neden oldu (3). 2006 yılında KPC salgını ABD dışında ilk kez bildiren ülke İsrail'di (29). Yunanistan, İtalya ve doğu ABD de dahil olmak üzere birçok ülke/bölge şimdi KPC endemik durum için 5. evrededir (1).



Resim 1. KPC üretiminin coğrafik dağılımı (30)

2.4.3. Sınıf B Karbapenemazlar (Metallo β -laktamazlar)

Klinik açıdan en problemlı enzim grubudur. Aktif kısımlarında bir metal (çoğunlukla Zn^{+2}) iyonu bulundurduklarından etki spektrumları geniştir ve tüm β -laktamaz inhibitörlerine dirençlidirler. İçerdikleri metal iyonu sayesinde bu enzimler karakteristik olarak EDTA, dipikolinik asit gibi metal şelatörü olan ajanlarla inhibe edilebilirler (25). En sık görülen MbL aileleri, Verona integron kodlanmış metalo- β -laktamazlar (VIM), Imipenem Aktif (IMP), Alman Imipenemaz (GIM) ve Sao Paulo metalo- β -laktamazlar (SPM)'dir. Bunlar, çeşitli integronlar içerisinde yer alırlar. Bu mobil genetik elementler üzerindeki varlığı, kromozomal olarak kodlanmış enzimlere kıyasla daha büyük bir klinik tehdittir, çünkü bu genler bir bakteriden diğerine integronal olarak aktarılma yeteneğine sahiptir (23). MbL'lerin karbapenem hidroliz aktiviteleri diğer gruplara göre daha fazla ve karbapenemler için oluşturdukları minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri daha yüksektir (16).

VIM ve IMP tipi enzimlere bağıli endemiler Yunanistan, Japonya ve Tayvan'dan bildirilmiş, diğer birçok ülkeden de salgınlar ve sporadik olgular raporlanmıştır (3).

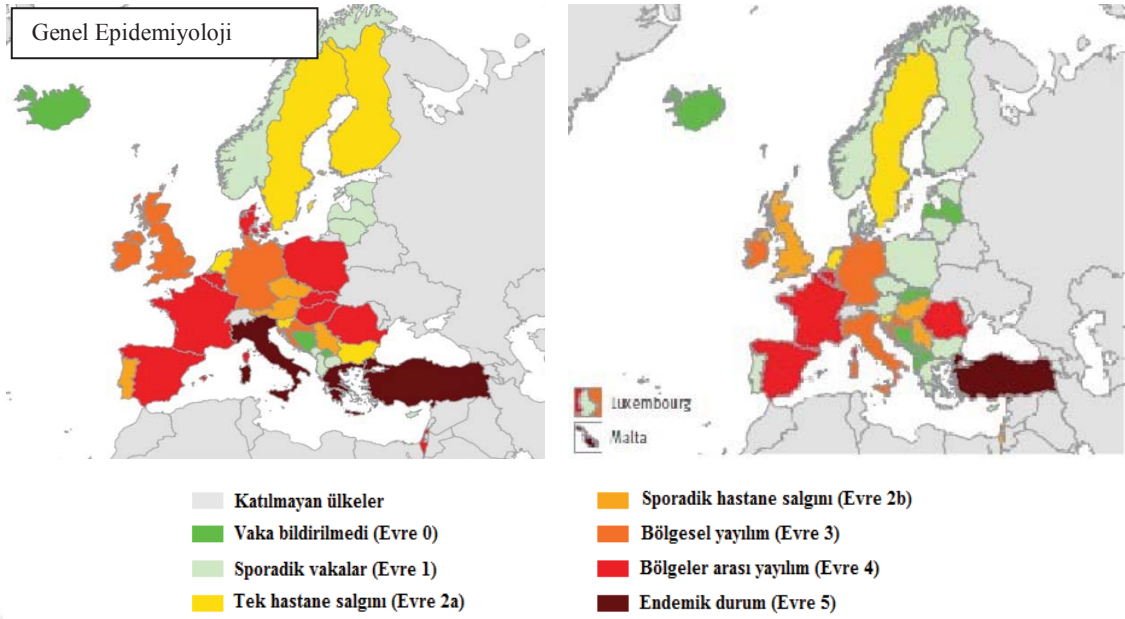
Metallo β -laktamazlar arasında günümüzde dünyanın en çok ilgisini çeken grup NDM (New Delhi Metallo Beta-laktamaz) enzimleridir. İsmi İsveç'te, daha önce Hindistan'ın New Delhi kentinde hospitalize olmuş bir hastadan 1998 yılında keşfedildiği için almıştır. NDM-1 plazmidi bakteriler arasında doğal olarak taşınabilen ve karbapenemler dahil tüm antibiyotiklere direnç kazandıran, ancak bulunduğu bakterinin sadece tigesiklin, fosfomisin ve kolistine sınırlı duyarlılık göstermesini sağlayan bir plazmidtir (25). NDM-1, en fazla Asya'da; büyük oranda Hindistan, Pakistan ve Bangladeş'te tespit edilmiştir (31). Avrupa'daki bazı ülkeler (Danimarka, Romanya ve Polonya) NDM-1 endemik durum açısından evre 4'e (bölgeler arası yayılım) ulaşmıştır (1). Türkiye'den ilk NDM-1 Poirel ve ark. (2012), tarafından rapor edilmiştir (32). Türkiye OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae*'nin endemik olduğu bir ülke olup 2013'ten beri diğer CRE türlerinin (örn. NDM-1 ve KPC) arttığını bildiren çok sayıda rapor ortaya çıkmıştır. Son raporlar Türk hastanelerinde hem yerli hem de ithal edilen NDM-1 üreten *Enterobacteriaceae* vakalarını bildirmektedir. 2015 yılında hem OXA-48 hemde NDM-1 üreten ilk *K. pneumoniae* suşu, Suriye sınırındaki bir şehir olan Şanlıurfa'da tedavi edilen bir hastadan izole edildi. NDM-1 üreten *Enterobacteriaceae* vakalarının raporları, özellikle Suriye sınırına yakın şehirlerde artmaktadır (1).

2.4.4. Sınıf C Karbapenemazlar

Sınıf C β -laktamazlar genellikle karbapenemazlar olarak sınıflandırılmaz. Bu sınıftaki enzimlerin çoğu karbapenemlere karşı zayıf aktiviteye sahiptir (33).

2.4.5. Sınıf D Karbapenemazlar

OXA β -laktamazlar (oksasilin hidrolize edici enzimler) plazmid ile kodlanmış β -laktamaz ailelerinden birini temsil eder. Büyük çoğunluğu fırsatçı bir Gram-negatif patojen olan *Acinetobacter baumannii*'de keşfedilmiştir. Şu anda 9'u genişletilmiş spektrumlu β -laktamazlar ve en az 37'si karbapenemaz olarak kabul edilen 102 OXA sekansı tespit edilmiştir. OXA karbapenemazlar, penisilinler, bazı sefalosporinler ve imipenem'e karşı ölçülebilir hidrolitik etkiye sahiptir (24). Bu grubun en önemli enzimi OXA-48 ve varyantlarıdır (25). Diğer OXA türleri *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci ile ilişkili iken, OXA-48 *E. coli*, *Klebsiella* ve *Citrobacter* türlerinde karbapenem direncine neden olmaktadır (16). *K.pneumoniae*'da blaOXA-48 varlığı dünyada ilk defa 2001 yılında Türkiye'deki bir izolatta bildirilmiştir (32). Patrice Nordmann 2012'de yayınladığı derlemesinde Türkiye'yi OXA-48'in endemik olduğu bir ülke olarak belirtmiştir. Şu anda OXA-48, Akdeniz Havzası ülkelerindeki en yaygın karbapenemaz geni olup, Türkiye'de endemik, Hırvatistan, Mısır, Almanya, Yunanistan, İsrail, İtalya, Lübnan, Libya, Slovenya, İspanya, Tunus, Fas ve Fransa'da yaygın olarak bulunmaktadır (34).



Resim 2. CPE'nin Avrupa'daki epidemiyolojik durumu (5)

2.5. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonlarının Tedavisi

Geniş spektrumlu β laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacteriaceae*'nin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda imipenem ve meropenem gibi karbapenemler ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir. Bu nedenle karbapenemaz üreten enterobakterilerin (CPE) ortaya çıkışı endişe vericidir ve antimikrobiyal tedavi seçeneklerini çok kısıtlamaktadır (35).

CPE ile gelişen enfeksiyonların optimal tedavisi belirsizdir. Çoğu veri retrospektif vaka serilerinden ve anekdot vaka raporlarından kaynaklanmakta, bu konuda birkaç prospektif veya randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır (6). Karbapenemaz üreticileri, florokinolonlar ve aminoglikozitler gibi çoğunlukla önemli antibiyotik sınıflarına karşı dirençli oldukları için, polimiksinler (örn., Kolistin), fosfomisin, tigesiklin ve rifampin gibi son çare ajanlara direnç açısından test etmek önemlidir.

Karbapenemler: Karbapenemler, karbapenemazlar tarafından hidroliz edilmesine rağmen, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'ye karşı bazı aktivitelerini muhafaza edebilir. Karbapenemlerin kullanıldığı tedavi rejimleri ikinci bir antibiyotik eklendiğinde, uzun süreli intravenöz infüzyon rejimi uygulandığında veya

karbapenem MIC'leri ≤ 8 mg/litre olduğunda bir seçenek olabilir. İkili karbapenem tedavisinin etkinliği, KPC üreticileri ile enfekte insanlarda gösterilmiştir (36).

Kolistin (polimiksin E): KPC arasında kolistin direncinde artma eğilimi olmasına rağmen, bu ilaç bu patojenlere karşı in vitro en aktif maddelerden biri olmaya devam etmektedir. Çeşitli CPE enfeksiyonlarında şüpheli etkinliklerine ve bu antibiyotiklere duyarlılığı azalan şuslar ortaya çıkmasına rağmen, kolistin ve tigesiklin CPE ile oluşan enfeksiyonlarda ilk basamak tedavi seçenekleri haline gelmiştir (37).

Tigesiklin: Tigesiklinin, çok ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarına karşı in vitro etkinliği olduğu gösterilmiştir. Ancak tigesiklin ile klinik deneyim, özellikle kan dolaşımı enfeksiyonları veya nozokomiyal pnömoniler gibi ciddi enfeksiyonlar için hayal kırıklığı yaratmaktadır (6). Bu durumun, ilacın idrar ve özellikle epitelyal sıvılardaki düşük konsantrasyonuna, Gram negatif organizmalara karşı bakteriyostatik olmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (38).

Klinik açıdan en önemli gelişme, kolistin ve tigesiklinin duyarlılığı ile ilgilidir. Kolistin ve tigesiklin yoğun olarak kullanıldığında duyarlılığın azaldığını ve/veya direncin geliştiğini gösteren CPE izolatları, yüksek prevalansta ortaya çıkmıştır (37).

Fosfomisin: Karbapeneme dirençli *Klebsiella*'ya karşı in-vitro aktivitesi çok iyi olan fosfomisin, birçok çalışmada kombinasyon tedavisinde denenmiştir. Ancak deneyimin çok az olması, fosfomisinin mutant kökenlerin hızlı seleksiyonuna neden olabilmesi başlıca risklerindedir (38).

Aminoglikozidler: Çeşitli aminoglikozid molekülleri, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'ya karşı aktivitelerini koruyabilir. Yakın tarihli bir raporda, gentamisin (monoterapi veya tigesiklinle kombinasyon halinde) kolistin dirençli KPC üreten *K. pneumoniae* için kullanılması durumunda daha iyi sonuçlar alındığı öne sürülmüştür. Ancak aminoglikozidlerin yan etkileri, özellikle de kolistin ile kombinasyon halinde kullanıldığında belirgin nefrotoksisite içerir (36).

Rifampin: Rifampin, *Enterobacteriaceae* familyasını da içeren çok geniş bir aktivite yelpazesine sahiptir. Çeşitli raporlar, rifampin ve tigesiklin ya da kolistin arasında karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'ya etkinlik açısından in-vitro sinerjiyi göstermektedir. Bununla birlikte, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'ye bağlı enfeksiyonların tedavisinde rifampinin rutin kullanımını savunan kesin klinik veriler eksiktir (36).

Gelişmekte olan birkaç antibiyotik, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'ye karşı önemli etkinliğe sahip olabilir. En umut verici ilaçlardan biri, avibaktam ile seftazidim'in kombinasyonudur. Devam eden faz III çalışmaları, bu inhibitör kombinasyonunun KPC üreticilerine karşı etkinliğini göstermektedir. Bir başka potent serin β -laktamaz inhibitörü imipenem ile kombinasyon halinde MK7655'tir. Bazı umut verici moleküller arasında, aminoglikozid plazomisin (ACHN-490), tetrasiklin analogu eravasiklin ve daha düşük nefrotoksiteli NAB739, NAB4061 ve NAB741 gibi gelişmekte olan yeni polimiksinler sayılabilir (36). CPE enfeksiyonlarını tedavi etmek ve kolonizasyonu ortadan kaldırmak için yeni antimikrobiyal terapötiklerin geliştirileceği acil çalışmalara ihtiyaç vardır (39).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda rektal sürüntü ile karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (CPE) kolonizasyonunun ve kolonizasyonu etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla prospektif vaka-kontrol çalışması yapıldı.

Bu çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ ve İç Hastalıkları YBÜ'sinde 10 Ocak 2017-30 Mart 2017 tarihleri arasında takip edilen toplam 165 hasta dahil edildi. Bu süre boyunca YBÜ'ne yatan her hastadan yatış sırasında ve sonrasında haftalık olarak rektal sürüntü örnekleri alındı. Rektal tarama sonucunda Karbapenemaz dirençli *E.coli* ve *Klebsiella spp.* kolonizasyonu saptanan 39 hasta olgu grubu olarak ve yine aynı ünitelerde yatarak takip edilen ancak karbapenemaz dirençli *E.coli* ve *Klebsiella spp.* kolonizasyonu saptanmayan 126 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (2016/274).

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, yatış nedeni, yatış tarihi, altta yatan kronik hastalıkları gibi demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları ve uygulanan girişimleri hazırlanan izlem formuna kaydedildi (Ek 1). Ayrıca karbapenemaz dirençli *Enterobacteriaceae* (CPE) ile kolonizasyon gelişimi için risk faktörü olarak araştırılmış olan YBÜ'de yatış süresi, santral kateter varlığı ve diğer invazif işlemler, yatış öncesi ve sonrası cerrahi girişim öyküsü, antibiyotik, steroid ve immünesupresif kullanımı gibi değişkenlerin sıklığı değerlendirildi. 16 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. Tanımlar ve veriler

Kolonizasyon Tanısı: En az bir rektal sürüntüde hem Crom Agar hemde EMB agarda *E. coli* veya *Klebsiella spp.* üremesi saptanan ve direnç durumunun disk diffüzyon yöntemi ile doğrulandığı hastalar kolonizasyon tanısı aldı ve hasta grubuna kaydedildi. Dahili ve Anestezi YBÜ'lerinde yatan ve alınan rektal sürüntü örneklerinde Crom Agarda üreme saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak alındı.

Son 90 gün içindeki karbapenem kullanımı, kolonizasyon öncesi karbapenem kullanımı olarak kaydedildi. YBÜ öncesi yatış süresi ve önceki yattığı kliniklerdeki yatış süreleri dikkate alındı. Hastanın YBÜ'deki veya YBÜ'ne yatmadan önce geçirmiş olduğu cerrahi girişim öyküsü kaydedildi. Hastalara son üç ay içinde

kortikosteroid tedavisinin en az 2 hafta ve 40 mg/gün dozunda uygulanmış olması, transplantasyon yapılan hastalarda antirejeksiyon tedavisi kullanımı, kanser kemoterapi uygulanması ve malignite tanısı varlığı immünsüpresif durumlar olarak kabul edildi. Hastaların yoğun bakıma kabul edildikleri ilk günkü değerlendirmeye göre akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE II: Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) skoru belirlenerek kaydedildi. Hastalara uygulanan santral venöz kateter, üretral kateter, entübasyon, nazogastrik tüp, trakeostomi ve diyaliz kateteri gibi invaziv girişimler, süreleri ve hastaların beslenme durumları takip edildi. Hastaların yatış süresinde gönderilen rutin kültürleri takip edilerek karbapenem dirençli *E.coli* ve *Klebsiella spp.* ile enfekte olan hastalar kaydedildi. YBÜ'ne yatış sonrası hastaların klinik durumu takip edildi.

3.2. Mikrobiyolojik Değerlendirme

Hastalardan steril koşullarda alınan rektal sürüntü örnekleri transport besiyerleri ile mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Rektal sürüntü örneklerinden Eosin Methylene Blue (EMB) (Becton Dickinson, Almanya) agar ve chromID® CARBA SMART(BioMérieux, France) agara ekimler yapıldı ve 18-24 saat 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası bakteriyel üreme ve kolonilerin fenotipi gözlemlendi. Crom Agar'da β -glukronidaz (β -GUR) üreten suşların spontan renklenmesi ile pemmeden bordoya dönen koloniler karbapenemaz pozitif *Escherichia coli* olarak değerlendirilirken, β -glukozidaz (β -GLU) üreten suşların spontan renklenmesi ile mavimsi-yeşilden mavimsi-griye dönen koloniler karbapenemaz pozitif KESC grubu (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*) olarak değerlendirildi. Bu renklerin dışında oluşan renkler karbapenemaz negatif olarak değerlendirildi. EMB agardaki üremeler ile Crom agardaki üremelerin kontrolü sağlandı. Cins ve tür düzeyindeki tanımlama için Phoenix (Becton Dickinson, Almanya) otomatize bakteri tanımlama sistemi kullanıldı. Crom agar plaklarında saf koloni halinde üremiş olan *E.coli* ve *Klebsiella spp.* kolonilerinden steril öze bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklık sağlanacak şekilde süspansiyon hazırlandı ve steril eküvyonla Müller-Hinton 2 Agar (Becton Dickinson, Almanya) besiyerine ekim yapıldı. Ekim sonrası ETP 10 μ g (Oxoid, İngiltere), IPM 10 μ g, MEM 10 μ g antibiyotik diskleri yerleştirildi. Petri kutuları 37°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra inhibisyon zon çapları ölçüldü. Elde edilen sonuçlar EUCAST kriterlerine göre duyarlı (S) yada dirençli (R) olarak değerlendirildi (40). Crom agarda üreme olan ve EUCAST kriterlerine göre

meropenem, ertapenem ve imipenem türü antibiyotiklerden birine dirençli bulunan suşlar pozitif kabul edilerek olgu grubuna dahil edildi. Crom agarda üreme olmayan hastalar ise negatif kabul edilerek kontrol grubuna dahil edildi.

Tablo 2. *Enterobacteriaceae* suşlarının EUCAST tarafından önerilen disk difüzyon duyarlılık zon çapları

Karbapenem	10 µg karbapenem içeren diskle disk difüzyon zon çapı (mm) değerlendirilmesi	
	Duyarlı	Dirençli
Meropenem	≥ 22	< 16
İmipenem	≥ 22	< 16
Ertapenem	≥ 25	< 22

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 22.0 paket programı kullanılmıştır. Sonuçlar, sıklık, yüzde, median (minimum-maximum) aritmetik ortalama±standart sapma şeklinde sunulmuştur.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki Kare testi ile, bağımlı kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Mc Nemar testi ile test edilmiştir.

Kolonizasyon gelişiminde risk faktörlerini saptamak için tek-değişkenli analiz ile belirlenen faktörler çok-değişkenli analize tabi tutulmuştur. Çok-değişkenli analiz için logistik regresyon metodu kullanılmıştır. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 2,5 aylık süre içerisinde fakültemiz Anestezi ve Dahili Yoğun Bakım Üniteleri'ne yatırılarak takip edilen 165 hasta aktif sürveyans ile takip edildi. Protokole göre, hastalardan yatış sırasında ve sonrasında haftalık rektal sürüntü örnekleri alınarak fenotipik yöntemlerle CPE açısından tarandı.

2,5 aylık çalışma süresinde 39 olgunun (%23.6) rektal sürüntü örneğinde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CPE) kolonizasyonu saptandı. CPE ile kolonize olan olgularının 15'i kadın (%38.5) ve 24'ü erkek (%61.5) iken kontrol grubunun 53'ü kadın (%42.1) ve 73'ü erkek (%57.9) idi. CPE ile kolonize olan olguların yaş ortalaması 55.59 ± 21.69 (16-89 yıl) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 59.60 ± 21.60 (16-87 yıl) olarak saptandı. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İç Hastalıkları YBÜ'nde yatan 87 hastanın 17'sinde (%19.5) CPE ile kolonizasyon saptanırken, Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'nde yatan 78 hastanın 22'sinde (%28.2) CPE kolonizasyonu saptandı.

Çalışma süresi içerisinde 165 hastadan toplam 400 rektal sürüntü örneği alındı. 23 hastanın yatış sırasında alınan ilk rektal sürüntü örneklerinde CPE üremesi saptanırken, 7 hastanın 2. hafta içinde, 1 hastanın 3. hafta içinde, 2 hastanın 4. hafta içinde, 4 hastanın 5. hafta içinde, 2 hastanın ise 7. hafta içinde CPE üremesi olduğu görüldü.

CPE'li olguların ve kontrol grubunun klinik ve hasta özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. CPE kolonizasyonu saptanan hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	CPE grubu (n=39)	Kontrol grubu (n=126)	P
Cinsiyet E/K (97/68)	24/15	73/53	0.690
Yaş	55.59±21.69	59.60±21.68	0.301
YBÜ’de yatış tanısı			0.476
Enfeksiyon Hastalıkları	14 (35.9)	54 (42.9)	
Nörolojik Hastalıklar	8 (20.5)	15 (11.9)	
Arrest	3 (7.7)	5 (4.0)	
Travma	2 (5.1)	17 (13.5)	
İntoksikasyon	1 (2.6)	8 (6.3)	
Hematolojik Hastalıklar	2 (5.1)	7 (5.6)	
Onkolojik Maligniteler	5 (12.8)	10 (7.9)	
Gastroenterolojik Hastalıklar	4 (10.3)	10 (7.9)	
YBÜ öncesi yatış öyküsü	28 (71.8)	53 (42.1)	0.001
Cerrahi girişim öyküsü			
YBÜ öncesi cerrahi	11 (28.2)	29 (23)	0.509
YBÜ’de cerrahi	4 (10.3)	8 (6.3)	0.429
Son 3 ayda karbapenem kullanımı	16 (41.0)	10 (7.9)	0.001
PPI kullanımı	34 (87.2)	89 (70.6)	0.038
İmmüsupresyon durumu	9 (23.1)	24 (19.0)	0.792
APACHE 2 skoru	16.00 [12.00-21.00]	12.00 [9.00-16.25]	0.004
İnvazif girişim kullanım oranı			
SVK	36 (92.3)	94 (74.6)	0.018
ÜK	39 (100)	126 (100)	0.065
Diyaliz Katateri	6 (15.4)	8 (6.3)	0.096
Entübasyon	21 (53.8)	38 (30.2)	0.007
NG tüp	29 (74.4)	51 (40.5)	0.001
Trakeostomi	11 (28.2)	4 (3.2)	0.001
Parenteral Beslenme	28 (71.8)	58 (46.0)	0.007
YBÜ’nde yatış süresi	15.00 [8.00-34.00]	5.00 [3.00-10.00]	0.001
YBÜ sonrası durum			0.001
Kliniğe devir	13 (33.3)	85 (67.5)	
Exitus	26 (66.7)	41 (32.5)	

Çalışmamızda CPE etkeni olarak en sık *Klebsiella spp* izole edilirken ikinci sıklıkta *E.coli* üremesi saptandı. 3 hastada ise *E. coli* ve *Klebsiella spp* birlikte izole edildi.

Tablo 4. İzole edilen *Enterobacteriaceae* türleri

İzole edilen türler	Hasta sayısı	%
<i>Klebsiella spp</i>	23	59.0
<i>E.coli</i>	13	33.3
<i>E.coli+Klebsiella spp</i>	3	7.7
Toplam	39	100.0

Olgu ve kontrol grubu hastaneye yatış nedenleri açısından değerlendirildiğinde, CPE grubunda enfeksiyon hastalıklarına bağlı hastaneye yatışın daha sık olduğu (%35.9) görüldü; ancak iki grup karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0.476$).

CPE grubunda YBÜ öncesi yatış öyküsü varlığı belirgin olarak yüksek saptandı (%71.8). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

YBÜ’nde yatış süresi açısından iki grup değerlendirildiğinde ise CPE grubunun ortalama yatış süresi 15.00 [8.00-34.00] gün, kontrol grubunun ise 5.00 [3.00-10.00] gün olarak saptandı. İstatistiksel açıdan da aradaki fark anlamlıydı ($p=0.001$).

CPE grubu ve kontrol grubu arasında YBÜ öncesinde yada YBÜ’nde cerrahi girişim geçirme öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.509$, $p=0.429$). Son üç ay içinde karbapenem kullanımı değerlendirildiğinde CPE grubunda daha fazla olduğu ve iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu bulundu ($p=0.001$). Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.038$). APACHE 2 skoru CPE grubunda 16.00 [12.00-21.00], kontrol grubunda 12.00 [9.00-16.25] olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0.001$).

Antibiyotik kullanımı açısından iki grup karşılaştırıldığında CPE grubunda belirgin olarak daha yüksek antibiyotik kullanım oranları saptanmıştır. Karbapenemler, kinolonlar, üçüncü kuşak sefalosporinler, tigesiklin, kolistin ve

antifungal antibiyotiklerin kullanımı değerlendirmeye alındı. Vankomisin, daptomisin, teikoplanin ve linezolid kullanımı Gram pozitif etkinlikli antibiyotikler başlığı altında değerlendirildi. İki grup karşılaştırıldığında ise Gram pozitif antibiyotikler (p=0.001), karbapenemler (p=0.001), kolistin (p=0.001) ve antifungallerin (p=0.009) kullanımı açısından istatistiksel olarak da anlamlı fark bulunmuştur. Antibiyotik kullanımı açısından CPE ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Antibiyotik kullanımı açısından CPE ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	CPE grubu	Kontrol grubu	P
Gram pozitif antibiyotikler	26 (66.7)	34 (27)	0.001
Karbapenemler	28 (71.8)	44 (34.9)	0.001
3.Kuşak Sefalosporinler	12 (30.8)	74 (58.7)	0.002
Kinolonlar	7 (17.9)	23 (18.4)	0.949
Kolistin	14 (35.9)	9 (7.3)	0.001
Tigesiklin	3 (7.7)	4 (3.2)	0.252
Antifungaller	8 (20.5)	7 (5.6)	0.009

Beslenme şekilleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında parenteral beslenme açısından fark anlamlı bulundu (p=0.007).

CPE kolonizasyonu ile invazif girişimler (SVK, entübasyon, diyaliz katateri, trakeostomi, ÜK, NG) ve bu invazif kataterlerin kalış süreleri arasındaki ilişki araştırıldı. CPE kolonizasyonu ile SVK, entübasyon, trakeostomi ve NG açısından anlamlı ilişki saptandı (p=0.018, p=0.007, p=0.001, p=0.001). ÜK ve diyaliz katateri uygulanması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.321, p=0.096).

İnvazif katater kalış süreleri karşılaştırıldığında SVK ve NG süreleri ile CPE kolonizasyonu arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0.001, p=0.009). Entübasyon, trakeostomi ve diyaliz katateri süreleri açısından ise ilişki bulunmadı (p=0.500, p=0.851, p=0.142).

Tablo 6. İnvazif girişim süreleri ile CPE kolonizasyonu arasındaki ilişki

İnvazif Girişimlerin kalış süresi/gün	CPE grubu	Kontrol grubu	P
SVK süresi	15.00 [8.00-25.75]	6.00 [4.00-10.00]	0.001
Entübasyon süresi	8.00 [5.50-13.00]	8.00 [5.00-12.25]	0.500
NG süresi	10.00 [5.00-21.50]	6.00 [3.00-10.00]	0.009
Trakeostomi süresi	22.00 [13.00-55.00]	23.00 [10.75-137.25]	0.851
Diyaliz Katateri süresi	13.50 [7.25-18.25]	7.50 [6.00-11.75]	0.142

Hastaların immunsupresyon durumları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.792). İmmunsupresyon açısından değerlendirmeye alınan durumlar tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. CPE ve kontrol grubunun immunsupresyon durumları

İmmunsupresyon	CPE grubu	Kontrol grubu	P
Yok	30 (76.9)	102 (81.0)	0.503
Kemoterapi	4 (10.3)	9 (7.1)	0.682
Steroid kullanımı	2 (5.1)	4 (3.2)	0.445
Transplantasyon	1 (2.6)	1 (0.8)	0.521
Malignite	2 (5.1)	10 (7.9)	0.326

Hastaların ilk yatışında ve sonrasında haftalık olarak alınan rektal sürüntü örnekleri incelendiğinde 39 hastada CPE üremesi saptandı. Bu hastaların 23’ünde yatış sırasında alınan ilk rektal sürüntü örneği pozitif saptandı (%58.9), 16 hastanın ise YBÜ’ne yatışında alınan ilk sürüntü örneği negatif olup ilerleyen haftalarda pozitifleşti (%41.02). İlk örneklerinde üreme olmayan 16 hastanın karbapenem dirençli *E.coli* ve *Klebsiella spp* ile kolonizasyonunun ortaya çıkış süresi 5 ile 43 gün arasında (16±10.8 gün) bulundu.

CPE grubunda yatışında kolonize olan 23 hasta ile sonradan kolonizasyon gelişen 16 hasta YBÜ öncesi yatış ve YBÜ öncesi karbapenem kullanımını açısından

karşılaştırıldı. YBÜ öncesi yatış öyküsü, yatışında kolonize olan hastalarda %75 oranında saptanırken, iki grup arasındaki fark anlamlı saptandı (p=0.006). YBÜ öncesi karbapenem kullanımı öyküsünün ise yine yatışında kolonize hastalarda daha fazla oranda olduğu görüldü (% 70.8). İki grup arasındaki fark anlamlı saptandı (p=0.004).

CPE ile kolonizasyonu saptanan 39 hasta bakteriyemi, üriner sistem enfeksiyonu ve pnömoni klinikleri açısından takip edildi. Hastaların kan, idrar ve trakeal aspirat kültürleri kaydedildi. 39 hastanın 11'inde CPE ile enfeksiyon gelişti (%28.2). 7 hastada kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) (%17.9), 4 hastada idrar yolu enfeksiyonu (İYE) (%10.3), 6 hastada ise (%15.4) pnömoni kliniği gelişti ve kültürlerinde karbapenem dirençli *E.coli* ve/veya *Klebsiella spp.* suşları üredi.

Tablo 8. Kültür üremelerinin gruplara göre değerlendirilmesi

	CPE grubu (39)		Kontrol grubu (126)		P
	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella</i>	
Kan kültürü	2 (5.1)	5 (12.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0.003
İdrar kültürü	1 (2.6)	3 (7.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	0.020
Trakeal aspirat	2 (5.1)	4 (10.3)	0 (0.0)	3 (2.4)	0.007

CPE ile enfeksiyon gelişen 11 hastanın 7'sinin yatışında kolonize olduğu, 4'ünde ise yatış süresince kolonizasyon geliştiği gözlemlendi. CPE ile kolonize olan hasta grubunda, enfeksiyon gelişen 11 hastanın YBÜ'ne yatış sırasında kolonizasyon bulunma oranı %84.6, enfeksiyon gelişmeyen 28 hastanın ise %50 saptandı. İki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.036). Hastaneye yatışında CPE ile kolonize olan hastaların kültürlerinde ortalama 26.5 günde (24.1±19.3) CPE izole edilerek KDE, İYE veya pnömoni tanısı konuldu. Sonradan kolonize olan hastalarda ise bu süre ortalama 19 gün (16.5±19.3) idi.

CPE ile enfeksiyon gelişen olgulardan izole edilen CPE suşlarının kültür antibiyogramları özellikle tedavide kullanılacak antibiyotikler açısından incelendi. Kolistin ve tigesiklin direnci saptanmazken, 5 hastada amikasin (%41.7), 9 hastada ise TMP/SMX (%69.2) direnci saptandı.

Enfeksiyon gelişen hasta grubunda YBÜ’de yatış süresi 34.00 [10.50-70.00] gün saptanırken, CPE ile kolonizasyon gelişen grupta 12.00 [6.50-24.25] gün saptandı. İki grup arasındaki fark anlamlıydı (p=0.040).

CPE ile kolonize olan ve enfekte olan hastalar uygulanan girişimsel işlemler ve süreleri açısından karşılaştırıldı. SVK (p=0.110), entübasyon (p=0.041), trakeostomi (p=0.083), NG tüp (p=0.051), diyaliz katateri (p=1.000) kullanımı açısından anlamlı fark saptanmazken, uygulanan işlemlerin süreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Sonuçlar Tablo 9’da listelenmektedir.

Tablo 9. CPE ile kolonizasyon gelişen grup ve enfeksiyon gelişen grubun girişimsel işlem süreleri açısından karşılaştırılması

Girişimsel işlem süresi/gün	CPE grubu	Enfekte grup	P
SVK süresi	7.00 [4.00-13.75]	19.50 [12.50-40.75]	0.001
Entübasyon süresi	7.50 [5.00-10.00]	14.00 [7.00-18.00]	0.003
ÜK süresi	12.0 [5.00-22.50]	25.00 [09.00-61.00]	0.047
NG süresi	6.00 [4.00-10.00]	13.00 [6.50-35.00]	0.003
Trakeostomi süresi	22.00 [12.50-113.00]	21.00 [10.25-60.50]	0.776
Diyaliz katateri süresi	8.00 [6.00-16.50]	9.00 [8.00-.]	1.000

CPE grubunda 39 hastadan 26’sı (%66.7), kontrol grubunda 126 hastadan 41’i (%32.5) ex oldu. Ölüm oranları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

CPE’li olgularda risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. CPE’li olgularda risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi

Risk faktörleri		YBÜ sonrası				P
		Exitus		Kliniğe devir		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Erkek	40	59.7	57	58.2	0.844
	Kadın	27	40.3	41	41.8	
YBÜ öncesi yatış öyküsü		39	58.2	42	42.9	0.053
Cerrahi öyküsü		18	26.9	22	22.4	0.594
Önceki karbapenem kullanımı		20	29.9	6	6.1	0.000
PPI kullanımı		59	88.1	64	65.3	0.031
Parenteral beslenme		45	67.2	41	41.8	0.001
SVK		60	89.6	70	71.4	0.005
Entübasyon		42	62.7	17	17.3	0.000
Trakeostomi		12	17.9	3	3.1	0.001
Foley		67	100.0	98	100.0	.
Diyaliz katateri		11	16.4	3	3.1	0.002
Nazogastrik tüp		47	70.1	33	33.7	0.000

Tablo 11: CPE’li olgularda risk faktörlerinin mortalite üzerine etkisi, sayısal değerler

	N	Ortalama	Std. Sapma	P
Yaş	67	60.22	19.358	0.428
APACHI-II skoru	67	17.30	6.555	0.001

Mortalite üzerine etki eden risk faktörlerinden yaş, cinsiyet, cerrahi öyküsü, ÜK ve YBÜ öncesi yatış öyküsü varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. CPE ve kontrol grubu arasında, APACHI II skoru (p=0.001), önceki karbapenem kullanım öyküsü (p=0.000), PPI kullanımı (p=0.031), parenteral beslenme(p=0.001), SVK (p=0.005), entübasyon (p=0.000), trakeostomi (p=0.001), NG (p=0.000), diyaliz katateri (p=0.002) uygulama açısından anlamlı farklılık saptandı, bu faktörler mortalite üzerine etkili bulundu.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenler çoklu değişkenli ileri doğru değişken eleme modeline dahil edilmiştir.

Tablo 12: CPE kolonizasyonunu etkileyen faktörlerin çoklu değişkenli analizi

Risk faktörleri	OR	OR %95 Güven aralığı		P
		Alt	Üst	
APACHI II skoru	1.01	0.93	1.10	0.838
YBÜ'nde yatış süresi	1.02	0.99	1.05	0.132
YBÜ öncesi yatış öyküsü	3.91	1.388	11.05	0.01
SVK	3.52	0.69	18.07	0.131
Nazogastrik tüp	3.27	1.24	8.668	0.017
Karbapenem kullanımı	1.17	0.37	3.71	0.788
PPI kullanımı	1.52	0.39	5.96	0.546
Antifungal kullanımı	1.14	0.22	5.84	0.879
Kolistin kullanımı	0.65	0.11	3.85	0.636
Gr + antibiyotik kullanımı	2.23	0.70	7.10	0.177
90 gün içinde karbapenem kullanım öyküsü	4.83	1.604	14.54	0.005
Parantral beslenme	5.58	1.408	22.18	0.014
Entübasyon	0.63	0.17	2.32	0.491
Trakeostomi	14.9	3.175	70.18	0.001

Bu sonuçlara göre YBÜ öncesi yatış varlığı CPE ile kolonizasyon riskini 3.917 kat (OR=3.917 %95 GA=[1.388-11.053], P=0.01), Trakeostomi olması 14.927 kat (OR=14.927 %95 GA=[3.175-70.183], NG tüp kullanımı 3.278 kat (OR=3.278 %95 GA=[1.24-8.668], P=0.017), önceki karbapenem kullanım öyküsü varlığı 4.83 kat (OR=4.83 %95 GA=[1.604-14.547], P=0.005) arttırmaktadır. Parantral beslenenler enteral beslenenlere göre 5.589 kat daha fazla CPE ile kolonizasyon riski taşımaktadır (OR=5.589 %95 GA=[1.408-22.185], P=0.014).

5. TARTIŞMA

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (CPE) suşlarının ortaya çıkışı ve yayılması artık insan sağlığına acil bir tehdit olarak kabul edilmektedir. Bu Gram-negatif bakteriler birçok antibiyotik sınıfına ve karbapenemlere karşı dirençli olup terapötik seçenekleri ciddi şekilde kısıtlamaktadır. CPE, kolayca bulaşabilir ve konak gastrointestinal sisteminde genellikle asemptomatik olarak taşınarak sağlık kurumları genelinde yayılmalarını kolaylaştırır (41). Direnç genlerinin yayılım sıklığı coğrafik olarak değişmekle birlikte, ABD'de, CPE'nin 9000'den fazla sağlık bakımıyla ilişkili *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu vakasına neden olduğu düşünülmektedir (42). Tahminler MDR bakterilerinin sebep olduğu enfeksiyonların önemli ölçüde artacağını ve MDR *E.coli*'nin 2050 yılına kadar her yıl 3 milyon kişinin ölümüne neden olacağını gösteriyor (43). Klinik CPE izolatlarının derinlemesine karakterize edilmesi, endemik ve endemik olmayan bölgelerde karbapenemaz yükünü ve dağılımını belirlemek için gereklidir (44). Türkiye OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae*'nin endemik olduğu bir ülkedir. 38 ülkenin verilerinin incelendiği Avrupa sürveyans çalışmasında Türkiye'de CPE açısından 2010 yılında yeterli veri saptanamazken, 2013 yılında tek bir hastane salgını görülmüş (evre 2a), 2015'ten itibaren ise epidemiyolojik skalada evre 5'e yükselerek endemik duruma gelmiştir. Yine aynı çalışmada Türkiye'de endemisite olmasına rağmen CPE'nin kontrolü için ulusal planın, enfeksiyon kontrol ölçütleri için ulusal tavsiye veya kılavuzun olmadığı belirtilmiştir (1). Ülkemizde CPE insidansının giderek arttığı göz önüne alınırsa CPE gelişimine neden olabilecek etkenlerin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması acil görünmektedir. Bu çalışma, bir 3. basamak sağlık kuruluşunda asemptomatik taşıyıcı olarak CPE taşıma ile ilişkili temel risk faktörleri tanımlamayı amaçlamaktadır.

Türkiye'de CPE kolonizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Hacettepe Üniversitesi'nde rektal tarama ile yapılan aktif sürveyans çalışması sonucunda 4105 hasta taranmış ve 209 (%6.8) hastada CPE ile kolonizasyon saptanırken, kolonize hastaların 8'inde (%2.9) CPE bakteremisi saptanmıştır (45). Perçin ve ark. (46) yaptıkları bir çalışmada 801 hastanın rektal sürüntü taramasında %2,5 oranında CPE kolonizasyonu saptamış. Bizim çalışmamızda 2,5 aylık bir sürede 165 hastanın rektal sürüntü örnekleri taranmış ve 39 (%23.6) hastada CPE

taşıyıcılığı saptanmış, kolonize hastaların 11'inde (%6.6) ise enfeksiyon geliştiği görülmüştür. Uluslararası bazda bakıldığında ise KPC endemisi olan İsrail'de yapılan bir çalışmada CPE kolonizasyon oranı %9, Hong kong'da %1.2, Amerika'da % 18.9, yine endemik bölge olan Yunanistan'da %12.8 olarak bildirilmiştir (47,48,49,50). Verilerimiz, bizim hastanemizde *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşları arasında karbapenem direncinin dünyaki bildirimlere göre daha yaygın olduğunu göstermektedir. CPE üyeleri, çoğunlukla hastane kökenli *K. pneumoniae*, daha az sıklıkla *E. coli* ve diğer enterobakteriyel türlerdir (35). Avrupa'da yapılan çok merkezli bir sürveyans çalışmasında 927 CPE izolatu arasında *K. pneumoniae* ile *E. coli* oranı 11:1 saptanmış ve karbapenemaz üreten genlerin *E. coli*'de *K. pneumoniae*'den daha az görüldüğü bulunmuştur (51). Hastanemizde 2012 yılında yapılan bir tez çalışmasında ise karbapenem dirençli izolatlar incelenmiş, en sık *K. pneumoniae* (%43.3), ikinci sıklıkta ise *E. coli* saptanmıştır (52). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CPE grubunda en sık *Klebsiella spp* (%59) ile kolonizasyon saptanmış, *E. coli* ikinci sıklıkta bulunmuştur. *E. coli*'nin daha yaygın olduğunu bildiren herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Bu sonuçlarla direnç genlerinin yayılımında *K. pneumoniae*'nin daha belirgin bir rolü olduğu, bizim hastanemiz verilerinin de bu durumu desteklediği söylenebilir.

YBÜ yatışı sonrası CPE ile kolonizasyon gelişene kadar geçen süre çalışmamızda ortalama 16 ± 10.8 gün olarak saptanmış, bu süre Amerika'da yapılan bir çalışmada 16.5 gün, bir başka çalışmada ise 30 gün saptanmıştır (48,53).

Modern tıbbın kaçınılmaz bir gereksinimi olan YBÜ'leri, hastane kaynaklı enfeksiyonların en sık görüldüğü ve mortalitesinin en fazla olduğu bölümlerdir. Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) hastane kaynaklı enfeksiyonların, hastanelerde meydana gelen ölümlere %0.1-%4.4 oranında katkıda bulunduğunu bildirmiştir ve bu olguların çoğunluğunun yeri YBÜ'leridir (54). Bu nedenle yapılan çalışmaların çoğu YBÜ'lerine odaklanmıştır. Farklı ülkelerdeki çeşitli çalışmalarda YBÜ'de yatmak, daha önce hastanede yatma veya YBÜ'de kalma öyküsü varlığı, çoklu invazif cihaz varlığı, altta yatan ciddi hastalıklar, immünesupresyon varlığı, eşlik eden komorbidite varlığı, yakın zamanda cerrahi geçirme ve karbapenem, sefalosporin ve fluorokinolon gibi antibiyotiklerin kullanılması CPE ile kolonize olmak için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (41,48,55-59).

CPE için çeşitli risk faktörleri belirtilmekte, ancak CPE kolonizasyonu veya enfeksiyonu için sağlık bakımına maruz kalma ve antimikrobiyal kullanımı en belirgin riskler olarak öne çıkmaktadır (60). Schechner ve ark. (55) tekrarlayan CPE kolonizasyonu için risk faktörlerini araştırmış, başka bir hastaneden veya sağlık kuruluşundan nakledilmiş olma risk faktörü olarak saptanmıştır. Perez ve ark. (61), karbapeneme dirençli Gram negatif organizmalara sahip hastaların %50'sinden fazlasının bakım evi gibi kurumlardan alındığını, bu organizmaların bulaşması ve yayılımı için bu kurumların önemli kaynaklar olabileceğini düşünmektedir. Çalışmamızda YBÜ öncesi yatış varlığı, iki grup karşılaştırıldığında hem tek değişkenli hemde çok değişkenli analizlerde bağımsız risk faktörü olarak öne çıkmıştır. Papadimitriou-Olivgeris ve ark. (50) tarafından yapılan çalışmada YBÜ'ye kabul edilen hastaların %13'ünün yatış sırasında KPC ile kolonize olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların %14.5'unun yatış sırasında kolonize olduğu saptanmış ve bu hastaların demografik verileri incelendiğinde % 75 oranında YBÜ öncesi yatış veya başka bir YBÜ'nden nakil öyküsü olduğu belirlenmiştir. Özellikle transfer olan hastalarda saptanan yüksek kolonizasyon oranları göz önüne alınırsa, başka bir üniteden gelen tüm hastaların rektal taramalarının yapılması, kültürleri sonuçlanana kadar temas izolasyonuna alınması çok önemlidir.

YBÜ'ne kabul edilen hastalarında mümkün olan en kısa sürede tedavilerinin tamamlanıp normal servislere alınması gerekmektedir, çünkü YBÜ'de kalış süresi uzadıkça CPE ile kolonizasyon ve sonrasında enfeksiyon gelişim riski artmakta, kolonize hastalardan diğer hastalara bulaş riski ortaya çıkmaktadır. Nitekim Papadimitriou-Olivgeris ve ark. (62), yaptıkları farklı bir çalışmada YBÜ'de kaldıkları süre içerisinde hastaların %75'inin CPE ile kolonize olduğunu tespit etmişlerdir. Lin MY ve ark. (63)'ün yaptığı bir çalışmada ise YBÜ'nde uzun süre yatan hastalar ile kısa süre yatan hastalar karşılaştırılmış, uzun süre yatan hastalarda %30.4, kısa süre yatan hastalarda ise %3,3 oranında CPE ile kolonizasyon saptanmıştır. Hindistan çalışmasında ise YBÜ'nde yatmak CPE ile kolonizasyon açısından risk faktörü olarak tanımlanmıştır (57). Ancak bizim çalışmamızda çalışma grubunun hepsi YBÜ hastaları olduğu için, YBÜ'nde yatan ve YBÜ'nde yatmayan hastalar ayrı analiz edilememiştir. Eşleştirilmiş bir vaka kontrol çalışması bu faktörü daha doğru analiz etmeye yardımcı olacaktır. CPE ile kolonizasyonun yoğun bakımda yatış süresini belirgin olarak uzattığı bir çok çalışmada gösterilmiştir

(55,64). Bizim çalışmamızın verileri de bu saptama ile uyumlu olup CPE grubunda hastanede yatış süresi 15 gün iken kontrol grubunda 5 gün idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hastane enfeksiyonları ve dolayısıyla CPE gelişimi açısından konak ve çevre ile ilişkili risk faktörleri vardır. Konak ile ilişkili olanlar çoğunlukla değiştirilemeyen faktörlerdir, ancak konak dışında oluşan risk faktörleri çeşitli tedbirler alınarak önlenebilir. Özellikle hastaya uygulanan girişimler CPE gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edilmektedir. Bir çok çalışmada SVK ve trakeostomi kullanılması, mekanik ventilasyon, arteryel ve üriner katater gibi çoklu kalıcı aygıt varlığı ve uygulanan invazif katater sayısı CPE kolonizasyonu için risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır (56,57,62). Çalışmamızda ise girişimsel işlemler değerlendirildiğinde CPE kolonizasyonu ile SVK, entübasyon, trakeostomi ve NG kullanımı arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu verilerin çok değişkenli analizinde ise NG tüp ve trakeostomi kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak öne çıktı. Diğer bir konu, SVK, nazogastrik tüp, ÜK, beslenme tüpü takılan hastalar sağlık personelinin bakım veya tedavi vermek amacıyla çok sık temas ettiği hastalardır. Başta temas öncesi el hijyeni olmak üzere, enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması nedeniyle bu hastalara karbapenem dirençli mikroorganizmaların daha kolay bulaştığı ve bu değişkenlerin gerçekten bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

Yapılan birçok çalışmada cerrahi işlem geçirme CPE taşıyıcılığı gelişiminde bir risk faktörü olarak saptanmaktadır (57,58). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak cerrahi işlem öyküsü CPE grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İntra-abdominal cerrahi gibi gastrointestinal sistemi ilgilendiren girişimler bilindiği gibi CPE kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörüdür. Bu verilerin ortaya çıkması, çalışmamızdaki hastalara yapılan cerrahi işlemlerin çoğunun gastrointestinal sistem dışı müdahaleler olmasından kaynaklanabilir.

Karbapenemler, sefalosporinler, florokinolonlar ve vankomisin gibi çeşitli antimikrobiyal sınıfların kullanımı CPE'nin edinilmesi veya enfeksiyonuyla ilişkilendirilmiştir (60). Karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin, normal floranın bir parçası olan duyarlı suşları yok edebileceği bilinmektedir. Hacettepe çalışmasında YBÜ'de karbapenem kullanımı, Çin çalışmasında 3. Kuşak

sefalosporin ve karbapenem kullanımı, Hindistan çalışmasında çoklu antimikrobiyallerin ve yine karbapenemlerin kullanımı, Schechner ve ark. (57) yaptığı çalışmada ise florokinolon kullanımı CPE ile kolonizasyon açısından bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (45,55,56). Bizim çalışmamızda YBÜ yatışı sırasında karbapenemler, Gram pozitif antibiyotikler (Vankomisin, daptomisin, teikoplanin ve linezolid), kolistin ve antifungal ajanların kullanımı CPE kolonizasyonu ve enfeksiyonu için risk faktörleri olarak anlamlı bulundu. Florokinolon, 3. Kuşak sefalosporinler ve tigesiklin kullanımı ise anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda her bir antibiyotik sınıfı ayrı ayrı analiz edilmedi, çünkü hastaların çoğu birden fazla antibiyotikle kombinasyon tedavisi almaktaydı. Alt grup analizinde kolonize olguların % 41'inde CPE'nin izole edilmesinden 90 gün içinde karbapenem kullanım öyküsü olduğu görülürken, kontrol grubundaki % 7.9'a karşılık geldi. Çok değişkenli analizde CPE ile kolonizasyon gelişmesi için 90 gün içinde karbapenem kullanımının bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterildi. Bu bulgular, 90 gün içinde karbapenem kullanmış olmayı risk faktörü olarak belirten bir çok çalışma ile de uyumludur(45,50). Bu sonuçlar geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalmış hastaların taranmasının potansiyel bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

PPI kullanımı ise çalışmalarda sık belirtilen bir risk faktörü olmayıp Hong-Kong'da yapılan bir çalışmada CPE kolonizasyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (48). Bizim çalışmamızda da PPI kullanan hastalarda CPE kolonizasyon riskinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Dautzenberg ve ark. (64) çalışmalarında ortalama APACHE II skorunu 15.9 saptamış ve YBÜ yatışı sırasında hesaplanan APACHE II skorunun mortalite üzerine etkili olduğunu belirtmişlerdir. Yine Yunanistan çalışmasında bu savı destekler nitelikte sonuçlara ulaşmıştır (50). Çalışmamızda APACHE II skoru CPE grubunda ortalama 16, kontrol grubunda 12 saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Yine APACHI II skorunun mortalite üzerine etkili faktörlerden olduğu bulunmuştur.

İmmunsupresyon varlığı veya steroid kullanımı yine CPE kolonizasyonu için risk olarak belirtilmiş etkenlerdendir (1,2). Ancak bizim verilerimizde risk faktörü olarak öne çıkmamaktadır. Bunun nedeni YBÜ'lerinde yatan hasta popülasyonunun farklılığı olarak düşünülebilir. Altta yatan komorbid hastalıkların varlığı risk faktörü olarak bilinmektedir. CPE için endemik bölgelerden biri olan İtalya'da yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, nörolojik

hastalıklar ve böbrek hastalıkları varlığı CPE kolonizasyonu için risk faktörü olarak belirtilirken, Yunanistan çalışmasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı belirgin bir risk faktörü olarak öne çıkmıştır (50,65). Bizim çalışmamızda ise hastaların en sık enfeksiyon hastalıkları tanısı (%35.9) ile yatışının yapıldığı, ikinci sıklıkta ise nörolojik hastalıkların varlığı (%20.5) görülmekte; ancak altta yatan hastalıklar açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

CPE ile enfeksiyon gelişimi için risk faktörlerini araştıran bir çok çalışma mevcuttur. Son üç ay içinde karbapenem ve 3. kuşak sefalosporin kullanımı, YBÜ'de yatmak, immünsüpresif tedavi almak, H2 reseptör antagonistleri almak, trakeostomi veya mekanik ventilasyon uygulanması CPE ile enfeksiyon gelişimi için anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur (12,56). Bizim çalışmamızda ise enfekte hastaların verileri kolonize hastaların verileri ile karşılaştırıldığında risk faktörü olarak SVK süresi, NG tüp süresi, ÜK süresi ve entübasyon süresi anlamlı saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızdaki enfekte hastaların sayıca azlığı göz önüne alınırsa bu sonuçlarla genelleme yapmak mümkün değildir. Bu konuda daha geniş hasta topluluklarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Avustralya'da yapılan bir çalışma, hastaların önceki VRE kolonizasyonunun CRE ile enfekte olmada bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (41). Bizim çalışmamızda ise hastaların VRE ile kolonizasyon durumu takip edilmemiştir. VRE ülkemizde de endemik bir durum olduğundan bu konu araştırılmaya açıktır.

Çalışmamızda CPE ile kolonize grupta mortalite %66.7 iken kontrol grubunda %32.5 saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Enfeksiyon gelişen hastalarda da mortalite %69.2 gibi yüksek bir oranda ölçülmüş olup bu durumun önemli nedenlerinden biri olarak etkin tedavinin olmaması düşünülebilir. Birçok çalışma ve analizde de CPE'nin neden olduğu invaziv enfeksiyonlar yüksek mortalite oranları ile ilişkilendirilmiş, CPE ile kolonizasyonun % 40-50'ye varan mortalite oranları ile birlikteliği saptanmıştır (54,64).

Karbapenem direnci tüm dünya için ciddi bir tehdit haline gelmişken, CPE ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde son seçenek ajan haline gelen kolistine karşı gelişen direnç bildirimleri artmaktadır. Brezilya'da yapılan bir çalışmada CPE ile enfekte 127 hastanın 27'sinde kolistin direnci bildirilmiştir (66). Ülkemizde ise bir hastanede kolistin dirençli *K. pneumoniae* salgınının analizi yapılmış ve 317 karbapenem dirençli kan izolatu incelenmiştir. 2012'de kolistin direnci %5, 2013'te %10, 2014'te %31, 2015'te ise %68 saptanmıştır (67). Bizim verilerimize

baktığımızda, CPE ile enfekte olan 11 hastadan elde edilen CPE suşları incelendiğinde kolistin direnci saptanmamıştır. Yeni antimikrobiklerin gelişiminde sıkıntı yaşadığımız bu dönemde kolistine karşı gelişen ve artan direnç açısından dikkatli olunmalı, CPE gelişen hastalarda uygun antimikrobiyal kullanımına ve izolasyon önlemlerine dikkat ederek yayılmasının önüne geçilmelidir.

Bir CPE salgını sırasında, Ben-David ve ark. (47) YBÜ hastalarından aktif sürveyans kültürleri alarak yayılımı önleme çabalarının uygulanmasını takiben CPE enfeksiyonlarının görülme sıklığında 4.7 kat azalma olduğunu bildirdiler. Benzer şekilde, Kochar ve ark. (68), kabul sırasında ve haftalık olarak elde edilen rektal sürveyans kültürleri içeren çok yönlü bir müdahale ile endemik CPE olan bir YBÜ'deki CPE enfeksiyonu insidansında bir azalma buldular. Zuckerman ve ark.(69), aktif sürveyansa ek olarak, oral gentamisin kullanarak CPE taşıyıcılığının ortadan kaldırılma olasılığını değerlendirdiler ve % 66 CPE eradikasyon oranına ulaştılar, ancak bu yöntemin önerilebilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmalara dayanarak CPE yayılımının önlenmesinde en önemli basamağın aktif sürveyans olduğunu, bizim çalışmamızda kısa sürede elde edilen yüksek kolonize hasta sayısında göz önüne alınarak hastanemizde de sıkı önlemlerin alınması gerektiğini söyleyebiliriz.

Bu çalışma, birçok önemli kısıtlamaya sahiptir. CPE taraması sadece Dahili ve Anestezi Yoğun Bakım Ünitelerinde rutin olarak gerçekleştirildi, çünkü bu hasta grubunda CPE riskinin en fazla olduğu düşünülüyordu. Bu durum YBÜ dışı klinikler açısından değerlendirme yapmayı imkansız kılmaktadır. Çalışma boyunca hastalara uygulanan SVK, NG tüp, kullanılan antibiyotikler vs. takip edildi, ancak aynı uygulamaların hastanedeki birçok klinikte sık olarak yapıldığı düşünülürse diğer kliniklerde de CPE açısından tarama yapılması daha sağlıklı bir veri analizi sağlayacaktır. Diğer bir konu, bu çalışmanın kısıtlı sürede, az sayıda hasta katılımı ile yapılmış olmasıdır. Daha geniş hasta topluluklarında yapılacak çalışmalar ile yerel direnç epidemiyolojisi belirlenerek daha sağlıklı izlem stratejileri geliştirilebilecektir. Bir diğer kısıtlama ise fenotipik yöntemlerle kolonize oldukları tespit edilen hastalarda CPE suşlarının genotipik yöntemlerle doğrulanamamasıdır. Bu nedenle hastanemizde yaygın olarak bulunan CPE genotipi saptanamamıştır. Gaziantep'in Suriye sınırında bulunduğu ve son yıllarda sivil savaş nedeni ile çok fazla göç aldığı göz önüne alınırsa hastanemizde sağlık hizmeti alan çok sayıda Suriye'li hastanın

farklı CPE suşlarını yayabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde baskın genotip olduğu bilinen OXA-48 genlerinin hastanemiz içindeki yaygınlığı ve son yıllardaki genotip değişimi araştırılmalıdır.

Bununla birlikte, bu çalışma kısa süreli de olsa yapılan rektal tarama ile hastanemizdeki CPE kolonizasyonunun boyutlarını ortaya koymaktadır. Ülkemizin Avrupa'daki 4 endemik bölgeden biri olduğu düşünülürse bu uygulamanın yaygınlaştırılması ve sürekli hale getirilmesi, ulusal bir acil durum planı yapılması zorunlu görünmektedir. Hastane genelinde sağlık çalışanlarının da bu konuda eğitilerek kolonize hastalara yaklaşım konusunda bilinçlenme oluşturulması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin katı şekilde uygulanması, sağlık bakımı ile ilişkili risk faktörlerine yönelik müdahalelerin belirlenmesi ve potansiyel rezervuarların önceden değerlendirilmesi bu tehditkar patojenlerin hızla yaygınlaşmasına engel olabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* suşlarının dünya genelindeki hızlı yayılımı korkutucu bir boyuta ulaşmış ve acil çözüm bekleyen bir konu haline gelmiştir. Türkiye endemik bir bölge olmasına rağmen bu konuda ülkemizde yapılmış çalışmalar sayı ve kalite açısından azdır. Bu nedenle gerek epidemiyoloji, gerekse direnç ve yayılım mekanizmaları üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bu vaka kontrol çalışmasının sonuçlarının, bir üçüncü basamak hastane ortamında gerçekleşebilecek salgın bağlamında yerel CPE tarama politikalarını bilgilendirmeye yardımcı olması hedeflenmiştir. İki buçuk aylık çalışma süresinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anestezi ve Dahili YBÜ'lerinde karbapenem dirençli *E.coli* ve *Klebsiella spp.* (CPE) ile kolonizasyon sıklığının ve kolonizasyon gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma süresinde 39 hastanın CPE ile kolonize olduğu saptanmış ve bu dönem için CPE kolonizasyon oranı %23.6 olarak belirlenmiştir. Bu çalışma; YBÜ öncesi yatış öyküsü ve 90 gün içinde karbapenem kullanım öyküsü olan, YBÜ yatışı sırasında trakeostomi, NG tüp gibi girişimsel işlemlere maruz kalan ve parantral beslenen hastaların KPC taramaları için hedeflenmesi gerektiğini önermektedir.

Bilinçli antibiyotik kullanımı konusunda yoğun çaba gösterilmelidir. Ampirik antibiyotik tedavisi başlanırken dikkatli olunmalı, tedavi spektrumu kültür sonuçları göz önüne alınarak belirlenmeli, gereksiz profeksi ve kombinasyon tedavisinden kaçınılmalı, tedavi süresi tamamlandığında da mümkün olan en kısa sürede antibiyotikler kesilmelidir. 90 gün içinde yada yatış sırasında geniş spektrumlu antibiyotiklere maruz kalmış olan hastalarda da rektal tarama düşünülmelidir.

Hastalara uygulanacak invazif girişimlerin gerekli olup olmadığı sorgulanmalı, gereksiz kullanımdan kaçınılmalı, invazif araç kullanımı rutin bir prosedür haline gelmemelidir. Rehabilitasyona önem verilerek mümkün olan en kısa sürede uygulanan işlemlere son verilmelidir.

Başka bir klinikten ya da üniteden transfer olan hastalara yatış sırasında mutlaka rektal tarama yapılmalı, kültür sonucu negatif saptanıp kolonizasyon

durumu netleşene kadar bu hastalar dirençli suşlarla kolonize kabul edilmeli, sıkı izolasyon önlemleri alınmalıdır.

CPE ile kolonizasyon varlığını hızlı ve doğru şekilde tespit etmek için hastanemiz laboratuvarında fenotipik ve genotipik yöntemlerin altyapısının oluşturulması gerekmektedir. Düzenli olarak sürveyans sonuçları takip edilmeli, dirençli suşlarla enfekte yada kolonize olan hastalar erken tanınmalı ve enfeksiyon kontrol yöntemleri taviz verilmeden uygulanmalıdır.

Hızla yayılmakta olan dirençli suşların kontrolünün sağlanabilmesi için sağlık ekiplerinin bu konuda bilinçlenmesi sağlanmalı, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmasının sağlanması, uygulanmakta olan enfeksiyon kontrol stratejileri geliştirilerek uygulama aşamasında başarılı olacak tedbirler alınmalıdır.

Sonuç olarak YBÜ'leri gibi kritik hastaların takip edildiği yerlerde CPE ile kolonizasyon veya enfeksiyon gelişmesi bu hastaların tedavi sürelerini ve mortalite oranlarını belirgin olarak arttırmakta, hastadan hastaya yayılımla da mevcut endemik durumu derinleştirmektedir. Hastanemiz CPE kolonizasyon oranlarının yüksekliği göz önüne alınırsa bu durumu açıklayabilmek ve kontrolünü sağlayabilmek adına daha etkili önlemlerin alınmasına ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR:

1. Centers for Disease Control and Prevention. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). (November 2015 Update) Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf> Accessed May 5, 2017.
2. Us E, Tekeli A, Arikan Akan O, Dolapci I, Sahin F, Karahan ZC. Molecular epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated between 2004-2007 in Ankara University Hospital, Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2010;44(1):1-10.
3. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*, 2011;17:1791-1798.
4. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001;45:1151-61.
5. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V20N45/art21300.pdf> Accessed May 11, 2017.
6. Yamamoto M, Pop-Vicas AE. Treatment for infections with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: what options do we still have? *Crit Care*, 2014;18(3):229.
7. Bergey DH. Facultatively anaerobic Gram-negative rods. In: Bergey DH, Holt JG, Krieg NR. (eds). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, (9th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000;175-187.
8. Donnenberg MS. Enterobacteriaceae. In: Mandell G L, Bennet J E, Dolin R (eds). *Principles and Practice Of Infectious Disease*, (8th ed). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015;2503-2517.
9. Nataro JP, Bopp CA, Fields PI et al. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. in: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, (10th ed). Washington DC: ASM press, 2011;603-626.

10. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*, 1998;11(4):589-603.
11. Özakin C. Klebsiella türleri. Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (4. baskı). İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri, 2017;1870-1872.
12. Günay Z, Karatuna O. Antibakteriyel İlaçların Etki Mekanizmaları Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (4.baskı). İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri, 2017;208-226.
13. Öncül O. Antibiyotikler 1. Tabak F, Öztürk R, Aktuğlu Y (editörler). Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, İstanbul, 2002;23-38.
14. Doi Y, Chambers HF. Other B-lactam antibiotics. In: Mandell G L, Bennet J E, Dolin R (eds). *Principles and Practice Of Infectious Disease*, (8th ed). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015:293-298.
15. Şenol E. Karbapenemler ve Monobaktamlar. In: Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (3.baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;288-94.
16. Budas S, Aktaş Z, Erdem H. Enterik Gram Negatif Bakterilerde Laboratuvar dan Kliniğe Karbapenemazlar. *J Infect Microb Antimicrob*, 2012;1:1-11.
17. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011;55(11):4943-60.
18. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 2015; 13(1):42-51.
19. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*, 2005;56(1):20-51.
20. Webber MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*, 2003;51(1):9-11.
21. Gülay Z. Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Çözüm Önerileri: Beta-Laktamlara ve Karbapenemlere Direnç. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*,

- 2001;5:210-229.
22. Opal SM , Pop-Vicas A. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria. In: Mandell G L, Bennet J E, Dolin R (eds). Principles and Practice Of Infectious Disease, (8th ed). Philedelphia: Churchill Livingstone, 2015;235-251.
 23. Fakhuruddin, Durrani MA, Ahmed R, Kumar M, Bakar I. Frequency of class B carbapenemases (MbetaL) in Enterobacteriaceae. J Pak Med Assoc, 2014;64(5):519-23.
 24. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev, 2007;20(3):440-58.
 25. Güran M. Karbapenemaz Enzimleri: Türkiye'deki Durum Üzerine Bir Derleme, Turkiye Klinikleri J Med Sci, 2016;36(2):98-105.
 26. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, et al. Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. Clin Microbiol Rev, 2016;29(1):1-27.
 27. Mehta SC, Rice K, Palzkill T. Natural Variants of the KPC-2 Carbapenemase have Evolved Increased Catalytic Efficiency for Ceftazidime Hydrolysis at the Cost of Enzyme Stability. PLoS Pathog, 2015;11(6):e1004949.
 28. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, et al. Emergence of carbapenem-resistant Klebsiella species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. Clin Infect Dis, 2004;39(1):55-60.
 29. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains in an Israeli hospital. Antimicrob Agents Chemother, 2007;51(8):3026-9.
 30. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. Clin Microbiol Infect, 2014;20(9):821-30.
 31. Rodrigues C, Novais A, Machado E, Peixe L. Detection of VIM-34, a novel VIM-1 variant identified in the intercontinental ST15 Klebsiella pneumoniae clone. J Antimicrob Chemother, 2014;69(1):274-5.
 32. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. Antimicrob

- Agents Chemother, 2004;48(1):15–22.
33. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011;55(11):4943-60.
 34. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*, 2012;67(7):1597-606.
 35. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*, 2009;9(4):228-36.
 36. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;59(10):5873-84.
 37. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):862-72.
 38. Yamazhan T. Karbapenemazlar Ve Tedavi Yaklaşımları. *ANKEM Derg*, 2014;28:77-80.
 39. Potter RF, D’Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat*, 2016;29:30-46.
 40. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 6.0. 2016. Available at: http://aurosan.de/wp-content/uploads/2015/05/v_6.0_Breakpoint_table.pdf Accessed May 2,2017.
 41. Cronin KM, Poy Lorenzo YS, Olenski ME, Bloch AE, Visvanathan K, Waters MJ, et al. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case-control study. *J Hosp Infect*. 2017;96(2):111-115.
 42. Yaffee AQ, Roser L, Daniels K, Humbaugh K, Brawley R, Thoroughman D, et al. Notes from the Field: Verona Integron-Encoded Metallo-Beta-Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in a Neonatal and Adult Intensive Care Unit-Kentucky. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(7):190.
 43. O’Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist*, London. Available at: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

Accessed at May 8,2017.

44. Lutgring JD, Limbago BM. The problem of carbapenemase-producing-carbapenem-resistant-Enterobacteriaceae detection. *J Clin Microbiol*, 2016;54(3),529–534.
45. Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, Al-Zahrani IA, Day KM, Atmaca O, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2016;85(4):466-70.
46. Perçin D, Colakoğlu S, Durmaz S, Ekincioglu P. Comparison of ertapenem-EMB Agar with traditional methods for screening carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from rectal swabs. *Mikrobiyol Bul*, 2012;46(4):546-52.
47. Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010;31(6):620-6.
48. Cheng VC, Chen JH, So SY, Wong SC, Chau PH, Wong LM, et al. A Novel Risk Factor Associated With Colonization by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Use of Proton Pump Inhibitors in Addition to Antimicrobial Treatment. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016;37(12):1418–1425.
49. Prasad N, Labaze G, Kopacz J, Chwa S, Platis D, Pan CX, et al. Asymptomatic rectal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Clostridium difficile* among residents of a long-term care facility in New York City. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):525–32.
50. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(12):2976–81.
51. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasević AT, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *Lancet Infect Dis*, 2017;17(2):153-163.

52. Demir Y. Karbepenemlere Dirençli Enterobacteriaceae Üyesi Bakterilerde VIM, IMP, NDM-1, KPC ve OXA-48 Enzimlerinin Araştırılması. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: 2013.
53. Okamoto K, Lin MY, Haverkate M, Lolans K, Moore NM, Weiner S, et al. Modifiable Risk Factors for the Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Among Long-Term Acute-Care Hospital Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017;36(6):670-677.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>. Accessed May 5, 2017.
55. Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, Kazma M, Schwartz D, Navon-Venezia S, et al. Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital encounter. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2011;32(5):497-503.
56. Wang Q, Zhang Y, Yao X. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016;35(10):1679-1689.
57. Mariappan S, Sekar U, Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res*. 2017;7(1):32-9.
58. Dautzenberg MJ, Ossewaarde JM, de Greeff SC, Troelstra A, Bonten MJ. Risk factors for the acquisition of OXA-48-producing Enterobacteriaceae in a hospital outbreak setting: a matched case-control study. *J Antimicrob Chemother*, 2016;71(8):2273-9.
59. Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, Haider S, Alluri KC, Datla S, et al. Risk factors for colonization due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among patients exposed to long-term acute care and acute care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(4):398-405.
60. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*, 2011;53(1):60-7.

61. Perez F, Endimiani A, Ray AJ, Decker BK, Wallace CJ, Hujer KM, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: Impact of post-acute care facilities on dissemination, *J Antimicrob Chemother*, 2010; 65(8):1807-18.
62. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013;77(2):169-73.
63. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, Hines DW, Spear JB, Petrak R, et al. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Clin Infect Dis*, 2013;57(9):1246-52.
64. Dautzenberg MJ, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The association between colonization with carbapenemase-producing enterobacteriaceae and overall ICU mortality: an observational cohort study. *Crit Care Med*, 2015;43(6):1170-7.
65. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, Maggio M, Lippi G, Guida L, et al. Comorbidities and disease severity as risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: report of an experience in an internal medicine unit. *PLoS One*, 2014;9(10):e110001.
66. de Maio Carrillho CM, Gaudereto JJ, Martins RC, de Castro Lima VA, de Oliveira LM, Urbano MR, et al. Colistin-resistant Enterobacteriaceae infections: clinical and molecular characterization and analysis of in vitro synergy. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017;87(3):253–257.
67. Jayol A, Nordmann P, Gulay Z, Bicmen M, Alpcavus S, Poirel L, Multiclonal outbreaks with colistin-resistant carbapenem-producing *K. pneumoniae* isolates responsible for bloodstream infections in Turkey. *ECCMID 2016*
68. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2009;30(5):447-52.
69. Zuckerman T, Benyamini N, Sprecher H, Fineman R, Finkelstein R, Rowe JM, et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a

single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. Bone Marrow Transplant, 2011;46(9):1226-30.



7.EKLER

EK-1

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA KPC KOLONİZASYONU İZLEM FORMU

AD-SOYAD: YAŞ: CİNSİYET: DOSYA NO:

APACHI SKORU:

YB ÖNCESİ YATIŞ SÜRESİ: YB'DA YATIŞ SÜRESİ:

YBÜ ÖNCESİ YATIĞI KLİNİK:

YATIŞ TANISI/ÖN TANI:

ALTTA YATAN HASTALIKLAR(DM, KBY-DİYALİZ, HT, KY, KT,KAH, KOAH, ASTIM,TRANS ...):

IMMUN SUPRESYON (STEROİD KULLANIMI, KT, TRANS, NÖTROPENİ ...):

YB ÖNCESİ CERR: YB'DE CERR:

DAHA ÖNCE KARBAPENEM KULLANIMI:

PPI KULLANIMI:

KULLANDIĞI ANTİBİYOTİKLER:

BESLENME: ENTERAL/PARENTERAL:

SANTRAL VENÖZ KATETER	VAR/YOK	SÜRE:
ENTÜBASYON	VAR/YOK	SÜRE:
FOLEY	VAR/YOK	SÜRE:
TRAKEOSTOMİ	VAR/YOK	SÜRE:
DİYALİZ KAT.	VAR/YOK	SÜRE:
NAZOGASTRİK TÜP	VAR/YOK	SÜRE:

REKTAL SÜRÜNTÜ EMB: CROM :

İLK R.S DURUMU:

YBÜ SONRASI:

EMFEKSİYON DURUMU/ÜREMELER: