



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KARBAPENEME DİRENÇLİ VE DUYARLI GRAM NEGATİF
BAKTERİYEMİLERDE RİSK FAKTÖRLERİ VE SONUÇLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sinan etin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2019



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KARBAPENEME DİRENÇLİ VE DUYARLI GRAM NEGATİF
BAKTERİYEMİLERDE RİSK FAKTÖRLERİ VE SONUÇLARIN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sinan etin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlyas DÖKMETAŞ

İSTANBUL - 2019

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesinden faydalanma fırsatı bulduğum, hayata dair birçok şey öğrendiğim, tezimin her aşamasında desteğini eksik etmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a,

Hastaya yaklaşım ve hastayla iletişim ile ilgili birçok yöntem öğrendiğim, hasta ve hastalıklara farklı açılardan bakmayı öğreten Uz. Dr. Nuray Uzun'a,

Hastayla iletişim dışında hekimlerle iletişim ile ilgili çok şey öğrendiğim ve sorun çözme konusundaki yeteneğini gözlemleme fırsatı bulduğum, desteği ile bana yol gösteren Doç. Dr. Dilek Yıldız Sevgi'ye,

Enerjisi ve neşesi ile yüzümüzden tebessümü eksik ettirmeyen, gerek tıbbi konularda gerekse sosyokültürel konulardakiengin bilgisi ile sohbetlerinden büyük keyif aldığım, desteğini her zaman arkamda hissettiğim Uz. Dr. Alper Gündüz'e,

Bilgi birikimini cömertçe bize sunan, bilgiye nasıl ulaşılacağını gösteren, espri anlayışı ile kliniğimize neşe katan Uz. Dr. Ahsen Öncül'e,

Güler yüzü ve kahkahasıyla her türlü sohbetle aile sıcaklığını hissettiren, mesleğe ve hayata dair birçok şey öğrendiğim, ayırıcı tanı konusundaengin bilgisinden faydalandığım, sohbetinden asla sıkılmadığım Uz. Dr. M. İsmet Zeren'e,

Birlikte çalıştığım süreç içinde sağladığım birçok kazanım dışında en önemlisi hayatım boyunca süreceğini bildiğim desteğini kazandığım, tıbbi ve sosyal konularda birikiminden fazlasıyla faydalandığım Uz. Dr. Aziz Ahmad Hamidi'ye,

Net tavrı ve mantığı kullanması ile her türlü sorunu çözmesinden dersler çıkardığım, babacan tavrı ile desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Ahmet Sanlı Konuklar'a,

Kısa süre birlikte çalışma fırsatı bulduğum, ancak bu zamanda benden yardım ve desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Burcu İşler'e,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinden Doç. Dr. Banu Bayraktar ve Doç. Dr. Elif Aktaş Sepetçi'ye, Radyoloji Kliniğinden Doç. Dr. Muzaffer Başak ve Doç. Dr. Hüseyin Özkurt'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Doç. Dr. Nazan Dalgıç'a, İç Hastalıkları Kliniğinden Uz. Dr. Fatih Borlu'ya, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüberküloz Kliniği sorumlusu Doç. Dr. Mediha Gönenç Ortaköylü'ye,

Asistanlık sürecinde yollarımızın kesişmesinden mutluluk duyduğum, güzel anılar biriktirdiğim sevgili dostlarım Dr. Ali Seydi Alpay, Dr. Ayşe Şabablı Çetin, Dr. Nazife Duygu Demirbaş, Dr. Özlem Gül, Dr. Meyha Şahin, Dr. Sinem Akkaya, Işık, Dr. Derya Özyiğitoğlu, Dr. Ceren Atasoy Tahtasakal, Dr. Büşra Dutağaç, Dr. Merve Bedir, Dr. Safiye Nur Özcan, Dr. Yıldız Verdi, Dr. Emine Çelik, Dr. İrem Genç, Dr. Esin Nagihan Öztürk'e,

Kliniğimizin güleryüzlü, alışkan sorumlu hemşiresi Elif Karayel Bilgili ve asistanlık sürecinde yolumuzun keşiştiği tüm hemşirelerimiz ile personellerimize, kliniğimizin yoğunluğuna rağmen özveri ile çalışan sekreterimiz Nuray zmeral'e,

Benim her başarımda katkısı olan, yaşadığım zorluklarda yanımda olan canım ailem; annem, babam ve ablama,

Her konuda hayatı kolaylaştıran, desteği ve sevgisini esirgemeyen, varlığı ile hayatıma anlam katan sevgilim eşim Dr. Fatma Beşiroğlu etin'e ve yaşama başka bir mutluluk, umut ve heyecan katan sevgili oğlum Toprak etin'e,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Sinan etin



II.İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. TEŞEKKÜR	i
II. İÇİNDEKİLER	iii
III. ÖZET	iv
IV. ABSTRACT	vi
V. KISALTMALAR	viii
VI. TABLO LİSTESİ	ix
VII. ŞEKİL LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Epidemiyoloji	2
2.2.Mikrobiyoloji	3
2.3.Antibiyotik direnci	4
2.3.1.Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar	4
2.3.2.Karbapenem direnci	5
2.4.Klinik	10
2.5.Yönetim ve Tedavi	11
2.5.1.Ampirik Antibiyotik Tedavisi	11
2.5.2.Etkene Yönelik Antibiyotik Tedavisi	12
2.5.3.Tedavi Süresi.....	14
2.6.Prognoz	14
2.7.Enfeksiyon Kontrol	15
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	16
4.BULGULAR	18
5.TARTIŞMA	29
6.SONUÇLAR	36
7.KAYNAKLAR	37
8.ÖZGEÇMİŞ	46

III. ÖZET

Giriş: Karbapeneme dirençli Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemik enfeksiyonlar artan sıklıkta karşılaşılmakta ve yüksek mortaliteyle sonuçlanmaktadır. Çalışmamızda karbapeneme dirençli ve duyarlı Gram negatif bakteriler ile gelişen bakteriyemilerdeki risk faktörleri ve sonuçların karşılaştırılması, mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışma Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Haziran 2016 – Kasım 2017 tarihleri arasında retrospektif gözlemsel karşılaştırmalı vaka serisi olarak gerçekleştirildi. Gram negatif bakterilerle gelişen bakteriyemik enfeksiyon saptanan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri dosya kayıtlarından incelendi. Olgular kan kültürlerinde üreyen patojenlerin antibiyotik duyarlılık sonucuna karbapeneme duyarlı ve dirençli olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında karbapenem direnci gelişimi açısından risk faktörleri, hastanede yatış süreleri, mortalite oranları, mortal seyreden olgular için mortalite ile ilişkili faktörler araştırıldı. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 211 olgu dahil edildi. Hastaların 98'i (%46,4) kadın, 113'ü (%53,6) erkek idi. Yaş ortalaması $68,1\pm 17$ idi. Etkenler *Escherichia coli* (n=88), *Klebsiella pneumoniae* (n=54), *Acinetobacter spp.* (n=36), *Pseudomonas spp.*(n=13), *Enterobacter spp.*(n=11), *Morganella morganii* (n=4), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=2), *Serratia marcescens* (n=1) olarak saptandı. Olguların 157 tanesi karbapeneme duyarlı, 54 tanesi karbapeneme rezistan Gram negatif bakteriyemiydi. Karbapenem direnci olan hastaların toplam yatış süresi, enfeksiyon öncesi yatış süresi, Pittsburgh bakteriyemi skoru ortalaması, yoğun bakım yatışı öyküsü, son 3 ayda hastane yatışı öyküsü, son 30 günde antibiyotik kullanımı, serebrovasküler hastalık varlığı, total parenteral nütrisyon uygulanması, geçirilmiş cerrahi varlığı, mekanik ventilasyon uygulanması, santral

venöz kateterizasyon, üriner kateterizasyon oranları karbapenem direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Antibiyotik kullanımı olan hastaların kullandığı antibiyotikler incelendiğinde karbapenem direnci olan grupta beta laktam/beta laktamaz inhibitörü, karbapenem ve tigesiklin kullanımı anlamlı olarak yüksekti. Tüm hastalar içerisinde 60 (%28,4) hastada mortalite gelişti. Karbapenem dirençli grupta 14 günlük mortalite oranı %38,9 (n=21), karbapenem duyarlı grupta %13,4 (n=21) olarak saptandı. Yirmi sekiz günlük mortalite oranlarına bakıldığında karbapenem dirençli grupta %53,7 (n=29), karbapenem duyarlı grup %19,7 (n=31) olarak görüldü. Karbapenem direnci olan hastaların 14 ve 28 günlük mortalite oranları karbapenem direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bakteriyemi gelişimi sonrası hastane yatış süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Pittsburgh bakteriyemi skoru, kardiyovasküler hastalık, üriner kateterizasyon ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi mortalite açısından en anlamlı risk faktörleri olarak saptandı.

Sonuç: Karbapenem direnci artmış mortalite ile ilişkilidir ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi mortaliteyi artırmaktadır. Bu sebeple karbapeneme dirençli Gram negatif bakteriyemileri öngörmede hastalar risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve uygun hastalarda dirençli patojenlere yönelik tedavi uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gram negatif bakteriyemi, Karbapenem direnci, Kan dolaşım enfeksiyonu, Mortalite, Risk faktörleri

IV. ABSTRACT

Introduction: Carbapenem resistant Gram negative bacteremias are seen with increasing frequency and result in high mortality. The aim of this study was to compare the risk factors and results of carbapenem resistant and carbapenem susceptible Gram negative bacteremias and to determine the factors related to mortality.

Materials and methods: The study was conducted as a retrospective observational comparative case series between June 2016 – November 2017 in Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. Demographic, clinical and laboratory data of patients with Gram negative bacteremia were examined from file records. The patients were divided into two groups as carbapenem susceptible and carbapenem resistant according to antibiotic susceptibility of pathogens grown in blood cultures. The risk factors for development of carbapenem resistance, length of hospital stay, mortality rates, mortality related factors were investigated between these two groups. Comparisons of numerical variables in two independent groups were performed by Mann Whitney U test since normal distribution condition was not provided. Ratios in the groups were compared with Chi Square test. Determinants were examined by logistic regression analysis. Statistical significance level was accepted as $p < 0,05$.

Results: Two hundred and eleven cases were included in the study. Ninety eight (46,4%) of the patients were female and 113 (53,6%) were male. The mean age was $68,1 \pm 17$ years. The pathogens were *Escherichia coli* (n=88), *Klebsiella pneumoniae* (n=54), *Acinetobacter spp.* (n=36), *Pseudomonas spp.* (n=13), *Enterobacter spp.* (n=11), *Morganella morganii* (n=4), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=2), *Serratia marcescens* (n=1). Of these cases, 54 were resistant to carbapenem and 157 were susceptible to carbapenem. Total length of stay, length of stay prior to infection, mean Pittsburgh bacteremia score, history of intensive care stay, hospitalization history in the last three months, antibiotic use in the last 30 days, presence of cerebrovascular disease, previous surgery, total parenteral nutrition, mechanical ventilation, central venous catheterization, urinary catheterization rates were significantly higher in those with carbapenem resistance. Beta lactam/beta

lactamase inhibitor, carbapenem and tigecycline use were significantly higher in the carbapenem resistant group. Mortality occurred in 60 (28,4%) patients. The 14 and 28 day mortality rates of patients with carbapenem resistance were significantly higher than those without carbapenem resistance. There was no statistically significant difference between two groups in length of stay after bacteremia. Pittsburgh bacteremia score, cardiovascular disease, urinary catheterization and inappropriate empirical antibiotic treatment were the most significant risk factors for mortality.

Conclusion: Carbapenem resistance is associated with increased mortality and inappropriate empirical antibiotic treatment increases mortality. Therefore, patients should be evaluated for risk factors in predicting carbapenem resistant Gram-negative bacteremia and treatment for resistant pathogens should be applied in appropriate patients.

Keywords: Bloodstream infection, Carbapenem resistance, Gram negative bacteremia, Mortality, Risk factors

V. KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
ARDS: Akut respiratuvar distres sendromu
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
ÇİD: Çok ilaca dirençli
DBO: Bisiklik diazo bisiklo oktan
DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon
DSÖ: Dünya sağlık örgütü
EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit
EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GES: Guiana extended spectrum
GIM: German imipenemase
GNB: Gram negatif bakteriyemi
GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
HIV: Human immunodeficiency virus
IMI-1: İmipenem hydrolysing B-lactamase
IMP: İmipenem-resistant Pseudomonas
KD-GNB: Karbapeneme duyarlı Gram negatif bakteriyemi
KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase
KR-GNB: Karbapeneme rezistan Gram negatif bakteriyemi
MALDI-TOF MS: Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry
MBL: Metallo-beta-lactamase
NDM-1: New Delhi metallo-beta-lactamase 1
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon
NmcA: Not metallo enzyme carbapenemase A
OXA: Oksasilinaz
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu
SAPS 3: Simplified acute physiology score 3
SME: Serratia marcescens enzyme
SFC: Serratia fonticola carbapenemase 1
SIM: Seoul imipenemase
VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : EUCAST kriterlerine göre karbapenem MİK değerleri

Tablo 2: Etkenlerin dağılımı

Tablo 3: Bakterilerin antibiyotik direnç oranları

Tablo 4: Bakteriemi kaynağı

Tablo 5: Laboratuvar verileri

Tablo 6 : Demografik veriler ve klinik özellikler

Tablo 7 : Sonuçlar

Tablo 8 : *K.pneumoniae* için sonuçlar

Tablo 9 : Enterobacteriaceae ve non enterobacteriaceae bakteriler için sonuçlar

Tablo 10 : Mortaliteyi belirleyen faktörlerin tek değişkenli analiz ile incelenmesi

Tablo 11 : Mortalite ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Karbapenemazların dünya çapında dağılımı(31)

Şekil 2: OXA-48 üreten suşların coğrafik dağılımı(40)

Şekil 3: Modifiye hodge testi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bakteriyemi sık görülebilen ve şiddetli sistemik enfeksiyona sebep olan bir durumdur. Bakteriyeminin tanısında kan kültürü büyük öneme sahiptir. Bakteriyemiler erken tedavi edilmesi gereken, yüksek mortalite ve morbidite ile seyredabilen enfeksiyonlardır. Geçtiğimiz yıllarda Gram pozitif bakteriler bakteriyemi sebepleri arasında ilk sıraları alırken, günümüzde Gram negatif bakteriler ve özellikle Enterobacteriaceae kan kültürü örneklerinden izole edilen hakim etkenlerdir (1,2). Çok ilaca dirençli (ÇİD) Gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonlar artan sıklıkta görülmektedir (3).

Karbapenemler ilk keşfedilmesinden bu yana Gram negatif bakteriler ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde çok büyük öneme sahiptir. Günümüzde de özellikle dirençli patojenler ile gelişen enfeksiyonlar için başka seçenek kalmadığında sıklıkla kullanılmaktadır. Karbapenemlere karşı artan direnç oranları hasta prognozunu etkilemekte ve önemli bir ekomonik yük oluşturmaktadır (4,5). Konunun halk sağlığı üzerine önemini vurgulamak üzere, Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) karbapenem dirençli Enterobacteriaceae yi önemli bir tehdit olarak nitelendirmiş (6), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise karbapenem dirençli Enterobacteriaceae, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya karşı antibiyotik geliştirilmesine öncelik tanınması gerektiğini belirtmiştir (7).

Çalışmamızda hastanemizin farklı birimlerinde yatarak tedavi gören Gram negatif bakteriyemi (GNB) saptanan hastalarda karbapenem direnci gelişimi açısından risk faktörlerinin araştırılması, karbapeneme dirençli ve duyarlı enfeksiyonlardaki sonuçların karşılaştırılması ve mortalite ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi, ek olarak etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Bakteriyemi, kan dolaşımında canlı bakteri bulunması olarak tanımlanmakta olup, diş fırçalama gibi günlük işlere ve ayrıca bakteriler ile gelişen enfeksiyonlara bağlı gelişebilmektedir (8). Konak immun mekanizmalarının yetersizliği veya anatomik lezyon varlığı, yabancı materyal varlığı gibi durumlarda bakteriyemi, enfeksiyon ve sepsise yol açabilmektedir (9). Solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlar en sık saptanan bakteriyemi kaynaklarıdır. Ancak %10 vakada kaynak saptanamamakta olup bu olgular primer bakteriyemi olarak sınıflandırılmaktadır (10).

Kan dolaşım enfeksiyonları potent antimikrobiyal tedaviler ve gelişmiş destek tedavilerine rağmen önemli mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Gram negatif bakteriyemiler (GNB) hastanede takip edilen ve toplumdan gelen hastalarda problem oluşturmaktadır. Bu mikroorganizmalar çoklu ilaç direnci insidansındaki artış nedeniyle tedavide ciddi sorunlara yol açmaktadır (11). Gram negatif basillerin etken olduğu septik şok vakalarında %12-38 oranında mortalite görülmekte olup, bu oran uygun antibiyotik seçimi ve uygun zamanda antibiyotik başlanması ile ilişkilidir (12–14) .

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Gram negatif bakteriyemilerin toplum kökenli enfeksiyonlar içerisindeki oranı hastane kökenli enfeksiyonlardaki oranına göre daha yüksektir. Bunun nedeni toplum kökenli enfeksiyonlarda sıklıkla kaynak üriner sistem, batın ve solunum sistemi olmasına karşın hastane kökenli enfeksiyonlarda cihaz ilişkili enfeksiyonların sık görülmesi olarak belirtilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir çalışmada toplum kökenli kan dolaşım enfeksiyonlarındaki Gram negatif bakteri oranı %45 iken, hastane kökenli enfeksiyonlarda bu oran %31 olarak bulunmuştur (15).

Gram negatif bakteriyemi nedeniyle yatarak takip edilen hastaların çoğunda en azından bir komorbid durum bulunmaktadır (16,17). GNB ile takip edilen 326 hastayı içeren bir çalışmada 315(%97) hastada komorbid bir durum saptanmıştır

(16). Yapılan bir çok çalışmadan elde edilen veriler dahilinde saptanan komorbid durumlar şunlardır (16–22):

- Hematopoietik kök hücre nakli (16,17)
- Karaciğer yetmezliği (16)
- Serum albümin değerinin 3gr/dl altında olması (16)
- Solid organ transplantasyonu (16,17,21,23)
- Diabetes mellitus (16,24)
- Glukokortikoid tedavisi (17)
- Akciğer hastalığı (16,25)
- Kronik hemodiyaliz (19)
- Human immunodeficiency virüs (HIV) enfeksiyonu (20)
- Ürogenital cerrahi (26), Prostat biyopsisi (27,28), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (29)
- Savaş ve doğal afetler (30–33)

Çeşitli çevresel faktörlere bağlı patojenler hastane kökenli salgınlara yol açabilmektedir. Örnek olarak intravenöz kontamine ilaçlara bağlı *Serratia* bakteriyemileri (34), kontamine intravenöz fentanil uygulamasıya bağlı *Burkholderia contaminans* salgını (35) gösterilebilir.

2.2. MİKROBİYOLOJİ

Gram negatif basillere bağlı bakteriyemilerde saptanan etkenlerin dağılımı, enfeksiyon gelişim yeri (hastane-toplum kökenli), primer enfeksiyon kaynağı ve coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin; Kanada'daki bir yoğun bakım ünitesinde saptanan 45 bakteriyemik olgunun incelendiği bir çalışmada etkenlerin dağılımı; *Pseudomonas aeruginosa* (%22.2), *Enterobacter spp.*(%22.2), *Klebsiella pneumoniae* (%17.8), *Escherichia coli* (%15.6), *Serratia marcescens* (%11.1) şeklinde bildirilmiştir (36). Yoğun bakım ünitelerinde coğrafi olarak farklılık görülmekle birlikte *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* gibi non fermantatif Gram negatif bakteriler ile görülen enfeksiyonlar artış göstermektedir. Bunun aksine

toplum kökenli olgularda etkenler arasında en sık *E.coli* saptanmaktadır. İtalya'dan 2796 bakteriyemi olgusunu içeren bir çalışmadaki 570 toplum kökenli olgu için etkenlerin dağılımı; *E.coli* (%76), *P.aeruginosa* (%7.9), *K.pneumoniae* (%5.4), *P.mirabilis* (%4.2), *Enterobacter spp.* (%3.7) olarak bildirilmiştir (37).

Ülkemizden Kılınç ve arkadaşlarının 367 GNB olgusunu içeren çalışmasında başlıca etkenler sıklık sırasıyla *E.coli* (%32,1), *Acinetobacter spp.* (%26,1), *K.pneumoniae* (%17,1), *P.aeruginosa* (%9,5) olarak saptanmıştır (38). Temiz ve arkadaşlarının toplum kökenli ve hastane kökenli GNB'leri içeren çalışmasında toplam 106 olguda etkenler sırasıyla %37.7'si *E.coli*, %22.6'sı *K.pneumoniae*, %12.3'ü *P.aeruginosa* ve %13.2'si *A.baumannii* olarak tanımlanmıştır (39).

2.3. ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Gram negatif bakteriyemilerdeki tedavi, ÇİD etkenlerin sıklığındaki artış nedeniyle gittikçe zorluk göstermektedir. Bu ÇİD bakteriler ve direnç için gerekli genetik elemanları, insandan insana veya bakteri türleri arasında yayılabilmektedir. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten suşların artan sıklığı sorunun boyutunu artırmaktadır. Gram negatif bakterilerde sık saptanan direnç mekanizmaları şunlardır:

- Antibiyotikleri parçalayan enzimler
- Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon
- Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler)
- Eflüks pompası

En sık ve en önemli direnç mekanizması, beta-laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen beta-laktamaz enzimi üretimidir.

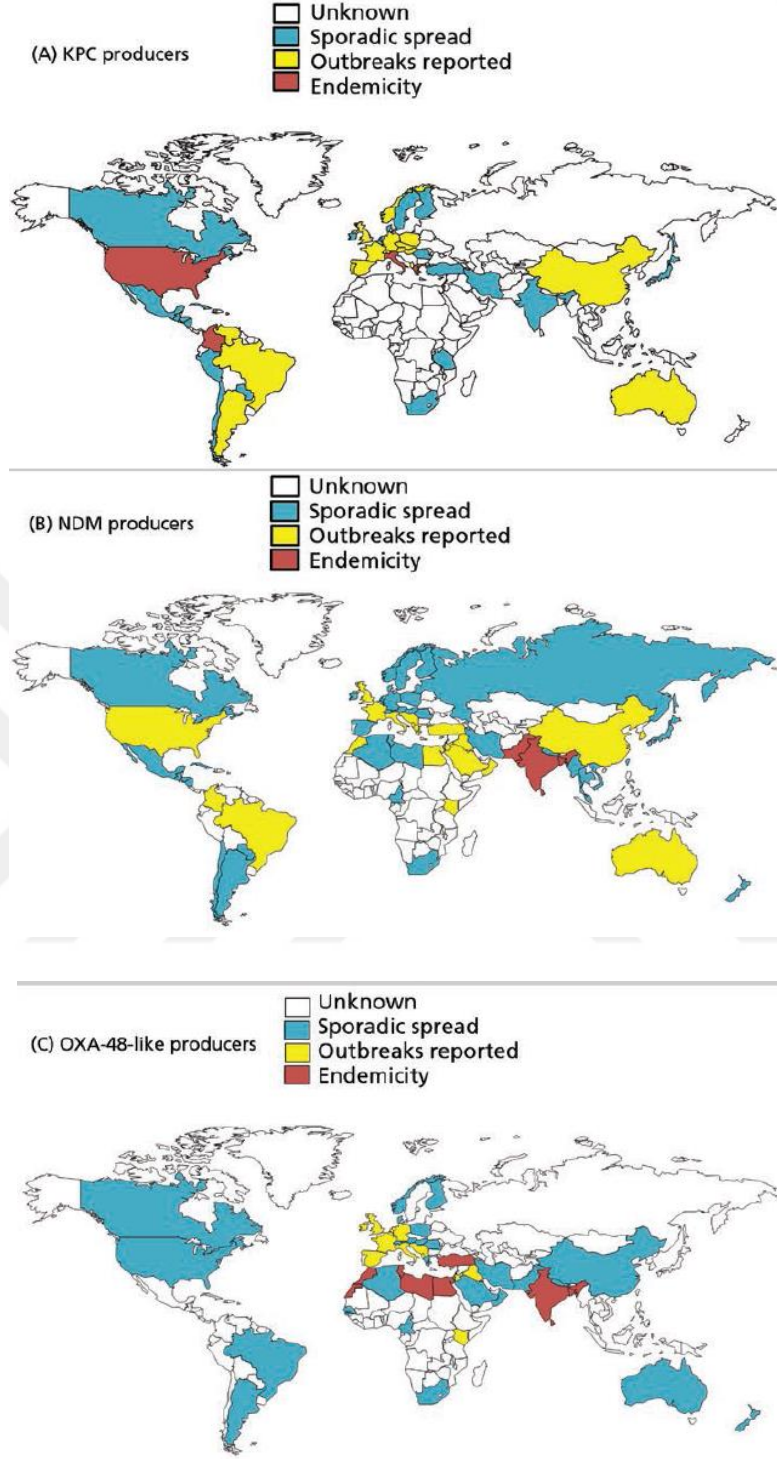
2.3.1. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL); penisilinler, sefalosporinlerin birçoğu ve aztreonamı hidrolize eden, ancak sefamisinler ve karbapenemleri etkilemeyen enzimlerdir. GSBL'lerin çoğu Ambler Sınıf A'da yer

alır ve beta-laktamaz inhibitörleri (klavulonik asit, sulbaktam ve tazobaktam) ile inhibe olur. En sık saptanan GSBL'ler CTX-M, SHV ve TEM grubu enzimlerdir. GSBL üretimi en sık Enterobacteriaceae ailesinde; öncelikle hastane ortamında izlenmekle birlikte, günümüzde toplum kökenli enfeksiyonlarda da karşımıza çıkmaktadır. GSBL'lerin çoğu akkiz (kazanılmış), plazmidler tarafından kodlanan enzimlerdir. GSBL üreten bakteriler ile ilgili problemlerden biri de genellikle aminoglikozit ve florokinolonlara karşı kazanılmış direnç göstermeleridir.

2.3.2. Karbapenem direnci

Karbapenem direnci intrinsek veya kazanılmış direnç şeklinde olabilmektedir. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Aeromonas* türlerinde görülen direnç intrinsek dirence örnek verilebilir. Kazanılmış direnç; enzimatik inaktivasyon, hedef bölge mutasyonu ve efluks pompaları ile gelişebilmektedir. Karbapenem direnci, diğer bakterilerden gen aktarımı yoluyla kazanılabilmektedir. Karbapenemler içinde ertapenem en çok etkilenen ilaç olup, ertapenem direnci varken etken diğer karbapenemlere duyarlı saptanabilir. Çeşitli ülke ve bölgelere göre karbapenemazların dağılımı şekil 1 de gösterilmiştir.



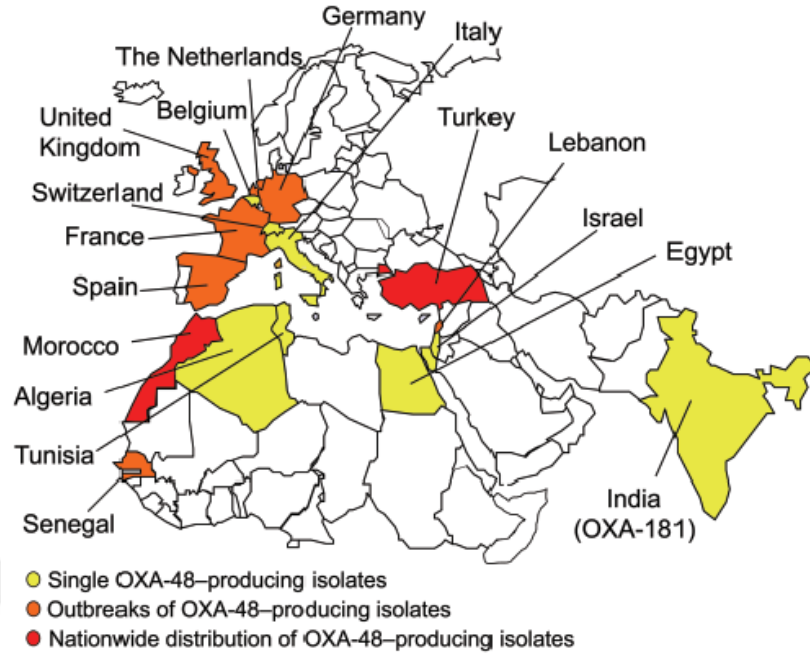
Şekil 1: Karbapenemazların dünya çapında dağılımı(40)

Karbapenem direnci için risk faktörleri arasında; immunosupresyon, ileri yaş, yoğun bakım ünitesi yatışı, mekanik ventilasyon, öncesinde antimikrobiyal kullanımı, transplantasyon ve uzamış hastane yatışı sayılabilir (41,42).

Karbapenemazlar Ambler sınıflamasına göre gruplanarak incelenmektedir. Sınıf A,C ve D enzimler aktif bölgesinde serin rezidüsü içermektedir, Sınıf B enzimler ise aktiviteleri için çinko varlığı gerektirmektedir ve bundan dolayı metallo-beta-laktamaz (MBL) olarak isimlendirilmektedirler. Sınıf A karbapenemazlar içerisinde en sık görüleni '*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase'(KPC) olup, NmcA (not metallo enzyme carbapenemase A), SME (Serratia marcescens enzyme), IMI-1 (İmipenem hydrolysing B-lactamase), SFC (Serratia fonticola carbapenemase 1), GES (Guiana extended spectrum) bu grupta yer almaktadır. KPC, *K.pneumoniae* ve diğer Enterobacteriaceae türleri ile *P.aeruginosa* gibi diğer Gram negatif bakterilerde bildirilmiştir (43). KPC üreten *K.pneumoniae* suşları İtalya, Yunanistan gibi Avrupa ülkelerinde ve ABD'de yaygın olarak bildirilmektedir (44). KPC, penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize etme özelliği göstermektedir.

Sınıf B karbapenemazlar arasında NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase 1), IMP (imipenem-resistant Pseudomonas) tipi karbapenemazlar, VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase), GIM (German imipenemase) ve SIM (Seoul imipenemase) sayılabilir. Bu enzimler bir Zn şelatörü olan etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ile inhibe olurlar. NDM genleri sıklıkla *K.pneumoniae* ve *E.coli* izolatlarında saptanmakla birlikte *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* izolatlarında da bulunabilir (45–47). NDM, penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize edebilir ancak KPC nin aksine aztreonamı hidrolize edemez.

Sınıf D karbapenemazlar, oksasilinaz (OXA) grubu enzimleri içermekte olup, sıklıkla *A.baumannii* ve *P.aeruginosa* gibi non fermenter mikroorganizmalarda saptanmaktadır. Ancak Enterobacteriaceae izolatları da bu enzimlere sahip olabilir. OXA-48 üreten Enterobacteriaceae Türkiye'de endemik olup, birçok Avrupa ülkesi ve Kuzey Afrika'da da karşılaşılmaktadır (48) (Şekil 2).



Şekil 2: OXA-48 üreten suşların coğrafik dağılımı (3)

Karbapenemaz varlığı, otomatize sistemler, disk diffüzyon, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), seçici agar, modifiye Hodge testi, sinerji testleri, tüm genom dizileme veya moleküler testler ile saptanabilir. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre karbapenem MİK değerleri tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1 : EUCAST kriterlerine göre karbapenem MİK değerleri

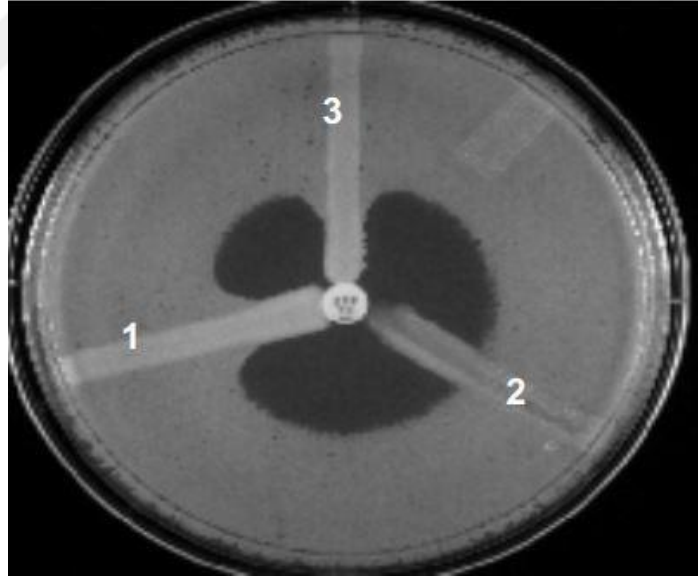
	Enterobacteriaceae		Acinetobacter		Pseudomonas	
	S	R	S	R	S	R
Karbapenem	≤0,5	>0.5	-	-	-	-
Ertapenem	≤0,5	>0.5	-	-	-	-
İmipenem	≤2	>4	≤4	>4	≤2	>4
Meropenem	≤2	>8	≤2	>8	≤2	>8

Broth mikrodilüsyon, disk diffüzyon ve gradient diffüzyon gibi konvansiyonel antimikrobiyal duyarlılık testleri modifiye edilerek farklı karbapenemaz sınıflarını saptamada kullanılabilir. Bu amaçla aktif bölgesinde

serin içeren enzimleri inhibe eden fenilboronik asit ve MBL aktivitesini inhibe eden EDTA kullanılmaktadır.

CHROMagar KPC ve CHROMagar *Acinetobacter* gibi kromojenik agarlar üreyen bakterinin renk ve görünüm özelliklerine göre bakterilerin ayırımını yapma şansı tanıyan seçici ve ayırt edici besiyerleridir.

Modifiye Hodge testi, duyarlı bir kontrol mikroorganizması içeren agara yerleştirilmiş imipenem diskinin yakınına klinik izolatın çizgi şeklinde ekimini içerir. Çizgi çekilen bölgede imipenem diski etrafında, kontrol mikroorganizmasında üreme olması klinik izolatta karbapenemaz aktivitesi olduğunu gösterir (Şekil 3). Özellikle KPC enzimi için kabul edilebilir sensitivite göstermesine karşın, NDM üreten suşlar için düşük sensitivite göstermektedir (49,50). Sefalosporinaz üreten ve porin mutasyonu saptanan suşlar için yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilmekte olup düşük spesifite bildirilmektedir (49,51).



Şekil 3: Modifiye hodge testi

Karbapenem inaktivasyon metodu Modifiye Hodge testi ile benzer bir yöntem olmakla birlikte klinik izolat meropenem diski içeren bir süspansiyonda inkübe edilir. Daha sonra bu meropenem diski süspansiyondan alınarak *E.coli* ATCC26922 içeren agara konulur. Test suşu karbapenemaz üretiyorsa diskteki ilaç inaktive olup raportör suşta disk etrafında üreme gözlenir.

Carba NP test, karbapenemaz varlığını pH değişikliklerine göre gösteren, indikatör olarak fenol kırmızısı kullanan, uzmanlık gerektirmeyen, düşük maliyetli bir testtir. Karbapenemaz varlığını saptamada *Enterobacteriaceae* için %100 sensitivite ve spesifite (52), *Pseudomonas* türleri için %94.4 sensitivite ve %100 spesifite (53) gösterdiği bildirilmektedir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çok yüksek sensitivite ve spesifite ile bakteriyel izolat ve klinik örneklerden karbapenemaz varlığını saptayarak, kısa sürede sonuç veren moleküler teknikler arasındadır. Ancak yüksek maliyet göstermektedir. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), bakteriyel protein ekstraktı ile karbapenem substratı inkübasyonu ile oluşan karbapenem yıkım ürünlerini tespit ederek karbapenem direncini saptayabilmektedir. Ancak kompleks yapısı nedeniyle yaygın kullanım için uygun görünmemektedir.

Tüm genom dizileme (Whole genome sequencing), kromozomal ve ekstra kromozomal tüm genomik içeriği inceleyerek bakterideki karbapenem direnç determinantlarını saptamakta kullanılabilir (54-56).

2.4. KLİNİK

Sıklıkla üşüme titremenin eşlik ettiği ateş yüksekliği en önemli yakınmadır. Hastada dezoryantasyon, hipotansiyon, solunum yetmezliği varlığı, sepsis ve septik şokun belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. Diğer klinik bulgular enfeksiyon odağının yerine göre değişiklik göstermektedir. Odağa ait bulgular arasında üriner sistem için; dizüri, yan ağrısı, bulantı, kusma, intraabdominal enfeksiyonlar için; karın ağrısı, sarılık, pnömoni için; öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, santral kateter ilişkili enfeksiyonlar için; kateter giriş yerinde inflamasyona ait bulgular, santral sinir sistemi enfeksiyonları için; baş ağrısı, mental durumda değişiklikler, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları için; enfeksiyonun olduğu bölgede eritem, ödem gibi inflamasyona ait bulgular sayılabilir. Bundan farklı olarak sitotoksik kemoterapi alan hastalarda gelişen mukozal hasar ve nötropeni sonrası bakterilerin direk kan dolaşımına geçişi sonrası odağa ait bulgular olmaksızın bakteriyemik enfeksiyon

gelişebilmektedir. Benzer durum splenektomi geçiren hastalarda kaynağı bilinmeyen spontan bakteriyemiler şeklinde görülebilmektedir.

2.5. YÖNETİM - TEDAVİ

Gram negatif etkenler ile gelişen bakteriyemilerde tedavi, erken ve uygun başlanan antibiyotik ve destek tedavileri ile kaynak kontrolünü içermektedir. Kaynak kontrolü için cerrahi drenaj veya intravasküler kateter çıkarılması gerekebilir. Antibiyotik tedavisi ampirik ve etkene dayalı tedavi olmak üzere iki başlıkta incelenebilir.

2.5.1. Ampirik antibiyotik tedavisi

Ampirik antibiyotik tedavisi seçilirken hastanın öyküsü, komorbid durumları, sağlık bakımı ile ilişkisi, Gram boyama bulguları, önceki kültür sonuçları ve lokal duyarlılık verileri göz önüne alınmalıdır. Sepsis veya septik şok bulguları (hipotansiyon, laktat yüksekliği, organ disfonksiyon bulguları) olmayan hastalarda ampirik antibiyotik seçiminde immunosupresyon varlığı veya sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon varlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu iki durumdan biri yoksa, seftriakson, seftazidim, sefepim gibi geniş spektrumlu sefalosporinlerden biri veya piperasilin tazobaktam, tikarsilin klavulonat gibi beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu ampirik tedavide tercih edilebilir. İmmunosupresyon veya sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon düşünülüyorsa antipsödomonal aktivite de tedaviye eklenmelidir. Bu durumda seftazidim, sefepim, piperasilin tazobaktam, tikarsilin klavulonat veya imipenem, meropenem, doripenem gibi antipsödomonal etkili karbapanemlerden biri seçilmelidir. Tüm bunlara ek olarak anamnez, fizik muayene bulguları ve olası infektif odağa göre ampirik tedavi şekillendirilmelidir.

Sepsis veya septik şok olan hastalarda uzamış infüzyon uygulamaları, antipsödomonal etkinlik ve kombinasyon tedavisi açısından hasta değerlendirilmelidir. Sefepim, seftazidim, piperasilin tazobaktam, imipenem, meropenem, doripenem monoterapi şeklinde veya aminoglikozitlerle veya florokinolonlarla kombinasyon halinde kullanılabilir.

Beta laktam allerjisi olan hastalarda kullanılabilir seçenekler arasında aztreonam ve florokinolonlar sayılabilir. Bu ilaçların seçilemeyeceği dirençli mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyonlarda beta laktam desensitizasyonu akılda tutulmalıdır.

Hastanede gelişen GNB'lerde özellikle yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda ve daha önceden *P.aeruginosa* ile enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ampirik tedavide bu ajana yönelik tedavi planlanmalıdır. Yakın zamanda hastane yatışı, hemodiyaliz, yakın zamanda intravenöz antibiyotik kullanımı, kemoterapi öyküsü ve immunosupresyon varlığı *P.aeruginosa* için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gram negatif bakteriyemilerdeki ampirik antibiyotik tedavisinde kombinasyon tedavisi, şiddetli nötropeni gelişen immunosupresif, sepsis veya septik şok gelişen hastalarda, kemik iliği transplant alıcılarında, seçilecek ampirik tedavilere bölgesel yüksek direnç olması durumunda değerlendirilebilir (57–60). Uyumsuz ampirik antibiyotik tedavisinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında kombinasyon tedavisi uygun ampirik antibiyotik tedavisi açısından yarar sağlayabileceği düşünülebilir. Ancak literatüre bakıldığında sepsisteki ampirik antibiyotik tedavisini değerlendiren 64 çalışmayı kapsayan bir meta analizde beta laktam ajana aminoglikozit eklenmesinin mortalite üzerine bir katkı sağlamadığı ve daha fazla toksik etkiye sebep olduğu saptanmıştır (61). Safdar ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde de, GNB'lerde kombinasyon tedavisinin mortaliteyi azaltmadığı saptanmıştır (62).

2.5.2. Etkene yönelik antibiyotik tedavisi

Kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları elde edildiğinde, tedavi bu sonuçlar doğrultusunda değiştirilmelidir. Eğer kombinasyon tedavisi ampirik olarak seçildi ise etkenin duyarlılık paternine göre en dar spektrumda monoterapi şeklinde tedaviye devam edilmelidir (63).

GSBL üreten mikroorganizmalara karşı karbapenemler en iyi seçenekler olarak karşımıza çıkmaktadır (64). Ancak sefepim, beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına karşı duyarlı olan suşlar da saptanmaktadır. Yakın

zamanda kullanıma giren ilaçlardan seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam ve eravasiklin bu vakalarda etkili olarak gözükmektedir.

Etkene yönelik tedavide sıklıkla monoterapi uygulanmakla birlikte ÇİD patojenlerle gelişen enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Özellikle karbapenem dirençli patojenler için kullanılan kolistin ile tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek adına kombinasyon tedavisi önerilmektedir (65). Karbapeneme dirençli etkenlerle gelişen enfeksiyonlarda etkene yönelik tedavi sıklıkla kolistin, tigesiklin, fosfomisin, aminoglikozitler ve karbapenemleri içeren kombinasyonlar şeklinde uygulanmaktadır. İtalya'da yapılan 125 KPC üreten *K.pneumoniae* bakteriyemisini içeren bir çalışmada monoterapi alan hastalar ile kombinasyon tedavisi mortalite açısından karşılaştırılmış ve mortalite kombinasyon tedavisinde anlamlı olarak düşük bulunmuştur (66). Yine bu çalışmada tigesiklin, meropenem, kolistin içeren üçlü kombinasyon tedavisinin en düşük mortalite oranı gösterdiği belirtilmiştir. Meropenem MİK değeri 8µg/ml altında olan olgularda kombinasyon tedavisine meropenem eklenmesi önerilen bir yaklaşımdır. Karbapenem direncine ek olarak kolistin direnci gösteren Enterobacteriaceae olgularında çift karbapenem ile tedavi edilen olgular bildirilmiştir (67). Bu olgularda ertapenem ve meropenem kombinasyonu ile olumlu sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir. Tigesiklin, kombinasyon tedavisinde kullanıldığında in vitro duyarlı suşlar ile gelişen enfeksiyonlar için artmış sağkalım göstermektedir. Özellikle yüksek doz uygulama ile daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir. Ancak düşük serum konsantrasyonu ve tüm sebeplere bağlı mortalitede artış göstermesi sebebi ile monoterapi olarak kullanılmamalıdır. Karbapenem direncinde kullanılmak için yeni geliştirilen ve geliştirilmekte olan ilaçlar arasında seftazidim-avibaktam, aztreonam-avibaktam, seftarolin fosamil-avibaktam, sefiderokol, imipenem/silastatin-relebaktam, meropenem-vaborbaktam, eravasiklin, plazomisin yer almaktadır. Avibaktam, sentetik non-Beta-laktam, bisiklik diazo bisiklo oktan (DBO) Beta-laktamaz inhibitörü olup Ambler sınıf A ve C Beta-laktamazlar ile bazı sınıf D enzimleri inhibe etmektedir. MBL grubu ve dolayısıyla NDM üreten mikroorganizmalar için kullanımı uygun değildir.

P.aeruginosa, yüksek oranda intrinsek ve kazanılmış antibiyotik direnci göstermesi sebebi ile tedavi konusunda özel bir öneme sahiptir. Özellikle sepsis/septik şok gelişen hastalar, nötropenik hastalarda gelişen bakteriyemiler, yanık hastalarında gelişen şiddetli enfeksiyonlar gibi yüksek mortalite gösterebilen olgularda kombinasyon tedavisi akılda tutulmalıdır. Yine dirençli *P.aeruginosa* ile gelişen enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi uygulamasındaki amaçlar arasında, tedavi sırasında direnç gelişimini engellemek, sinerjistik etki elde etmek ve aktif bir ajan ile tedavi verilme olasılığını yükseltmek sayılabilir.

Beta laktam antibiyotiklere karşı artmış MİK değerleri gösteren, ancak duyarlı aralıkta olan patojenlere yönelik beta laktam antibiyotiklerin uzamış infüzyonu ile antibiyotik tedavisi önerilen bir yaklaşımdır.

2.5.3. Tedavi süresi

Tedavi süresini belirlerken, hastanın klinik yanıtı, enfeksiyon kaynağı ve şiddeti göz önüne alınarak karar verilmelidir. Birçok vaka için 7-14 günlük tedavi yeterli olmaktadır. Başlangıçta parenteral olarak uygulanan tedaviye, klinik yanıt sağlanması ve 48 saatlik ateşsiz dönem sonrası, duyarlı ve biyoyararlanımı iyi olan oral antibakteriyel ajan ile devam edilebilir.

Uygun antimikrobiyal tedavi ile klinik iyileşme gösteren hastalarda, tekrarlayan kontrol kan kültürleri alınması gereksizdir. Ateş yüksekliği devam eden veya antibiyotik tedavisine rağmen devam eden hastalık ve relaps olması durumunda tekrarlayan kan kültürleri alınması düşünülebilir.

2.6. PROGNOZ

GNB'lerde mortalite %12-38 arasında izlenmektedir (12,14,68–70). Mortaliteyi artıran risk faktörleri arasında akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), septik şok varlığı, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), anüri, santral venöz kateter varlığı, odak saptanamayan enfeksiyon, uygunsuz antibiyotik tedavisi saptanmaktadır (14). Erken başlanan uygun antibiyotik tedavisi sonuçları iyi yönde etkileyen parametreler arasında en önemlisi olarak görülmektedir.

2.7. ENFEKSİYON KONTROL

Karbapenem direnci saptanan bakteri ile enfeksiyon veya kolonizasyon varlığında hasta için temas izolasyonu önlemleri yatışı süresinde uygulanmalıdır. El hijyeni uygulamaları, invaziv araçların mümkün olan en kısa süre için kullanılması, antimikrobiyal yönetim gibi diğer standart uygulamalar dirençli mikroorganizma yayılımını sınırlayan önemli enfeksiyon kontrol uygulamalarıdır.

DSÖ'nün karbapeneme dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonları önleme ve kontrol ile ilgili yayınladığı rehberde el hijyeni, sürveyans, temas izolasyonu önlemleri, hasta izolasyonu (tek kişilik oda veya kohortlama), çevre temizliği önerilen uygulamalar olarak belirtilmiştir (71).

Yüksek riskli hastaların rektal kolonizasyon açısından taranması önerilen uygulamalar arasındadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Haziran 2016 – Kasım 2017 tarihleri arasında 18 aylık süreyi kapsayan dönemde retrospektif gözlemsel karşılaştırmalı vaka serisi olarak gerçekleştirildi. Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatarak takip edilen erişkin (>18yaş) kadın ve erkek hastalardan, kan kültüründe enfeksiyon etkeni olarak Gram negatif bakteri üremesi saptanan hastaların ilk epizodları çalışmaya dahil edildi. Kan kültüründe birden fazla bakteri üreyen hastalar, 18 yaşından küçük hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Hastanemizin farklı birimlerinde (Pediatri klinikleri, doğumhane ve obstetri kliniği hariç) yatarak takip edilen Gram negatif bakterilerle gelişen bakteriyemik enfeksiyon saptanan hastaların dosya kayıtları incelendi. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar verileri analiz edildi. Olgular kan kültürlerinde üreyen patojenlerin antibiyotik duyarlılık sonucuna göre karbapeneme duyarlı ve dirençli olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında karbapenem direnci gelişimi açısından risk faktörleri, hastanede yatış süreleri, mortalite oranları, mortal seyreden olgular için mortalite ile ilişkili faktörler araştırıldı. Ek olarak GNB'lerdeki etkenlerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları belirlendi. Çalışma Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunca 26/12/2017 tarih ve 906 numaralı karar ile onaylandı.

Kan kültürleri klinik mikrobiyoloji laboratuvarında otomatize kan kültürü sistemi ile çalışıldı (BACTEC[Becton Dickinson, ABD]). Üreyen bakterilerin identifikasyonu BD PhoenixTM (Becton Dickinson, ABD) ve MALDI-TOF MS (Bruker, Almanya) cihazlarıyla yapıldı. Üreme olan örneklerin antimikrobiyal duyarlılık sonuçları EUCAST kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix otomatize sistemi kullanılarak saptandı. Bu iki yöntemden birinde karbapenemlerden birine azalmış duyarlılık veya direnç saptanan örnekler gradiyent strip test (Etest [bioMerieux, Marcy l'Etoile, Fransa]) ile karbapenem direnci açısından ileri değerlendirmeye alındı. Ertapenem, meropenem veya imipenemden herhangi birine veya tümüne dirençli bulunan olgular karbapeneme dirençli gruba dahil edildi. *Pseudomonas spp.* gibi intrinsik ertapenem direnci olan bakteriler için

imipenem ve meropenemden herhangi birine veya her ikisine dirençli olanlar karbapenem dirençli gruba dahil edildi. Kolistin duyarlılığı gradiyent strip test ile belirlendi.

Primer bakteriyemi, kan kültüründe üreme olan ancak enfeksiyon odağına ait bulguların olmadığı olgular olarak tanımlandı. Sekonder bakteriyemilerdeki enfeksiyon odağı, kan kültürüne ek olarak farklı bir bölgeden alınan kültürde üreme saptanması veya odağa ait net bulguların izlenmesine (akciğer görüntülemesinde konsolidasyon, cilt veya cerrahi alanda sıvı drenajı, eritem, ödem izlenmesi, batin görüntülemesinde safra kesesinde ödem, sıvı koleksiyonu, duvar kalınlık artışı izlenmesi gibi) göre tanımlandı. Komorbidite şiddeti belirlenmesi için Charlson komorbidite indeksi kullanıldı. Hastalık şiddeti belirlenmesinde Pittsburgh bakteriyemi skoru kullanıldı. Enfeksiyon gelişimi öncesi antibiyotik kullanımı son bir ay içerisinde en az iki gün süre ile kullanılması olarak tanımlandı. Yoğun bakım ünitesi yatışı ve hastane yatışı enfeksiyon gelişimi öncesi son 3 ay içerisinde olması durumunda kabul edildi. Ampirik antibiyotik tedavisi kan kültürü alınması sonrası aynı gün içinde başlanan antibiyotik tedavisi olarak tanımlandı. Ampirik antibiyotik tedavisi, üreyen etkene yönelik en az bir in vitro duyarlı ajan içeriyor ise uygun ampirik antibiyotik tedavisi, içermiyor ise uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi olarak değerlendirildi. Tüm sebeplere bağlı mortalite bakteriyemi gelişiminden sonraki 14 ve 28 günlük periyodlar için hesaplandı.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Belirleyici faktörler Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı periyotta 365 hasta için ilk epizod GNB saptanmış olup, veri yetersizliği (n=92) veya çoklu üreme, gebelik ve 18 yaş altı olması gibi çalışma kriterlerine uymayan (n=62) sebeplerle 154 olgu dışlandı. Toplam 211 olgu çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 98'i (%46,4) kadın, 113'ü (%53,6) erkek idi. Yaş aralığı 19-99 arasında olup yaş ortalaması 68,1±17 olarak hesaplandı.

Vakaların 160 (%75,8) tanesinde etken Enterobacteriaceae, 51 (%24,2) tanesinde non fermantatif (non Enterobacteriaceae) Gram negatif basil idi. *E.coli* (n=88) ve *K.pneumoniae* (n=54) Enterobacteriaceae ailesi içerisindeki en sık bakteriler olup, *Acinetobacter spp.* (n=36) non fermantatif grup içerisindeki en sık etkendi. Diğer etkenler sırası ile *Pseudomonas spp.*(n=13), *Enterobacter spp.*(n=11), *Morganella morganii* (n=4), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=2), *Serratia marcescens* (n=1) olarak saptandı. Vakaların 157 tanesi karbapeneme duyarlı Gram negatif bakteriyemi (KD-GNB), 54 tanesi karbapeneme rezistan Gram negatif bakteriyemi (KR-GNB) olarak değerlendirilerek iki grupta incelendi. (Tablo 2)

Tablo 2: Etkenlerin dağılımı

Mikroorganizma	Karbapenem direnci		
	Total	Yok	Var
	n(%)	n(%)	n(%)
<i>Escherichia coli</i>	88 (%41,7)	86 (%97,7)	2 (%2,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	54 (%25,6)	40 (%74)	14 (%26)
<i>Acinetobacter spp.</i>	36 (%17,1)	2 (%5,6)	34 (%94,4)
<i>Pseudomonas spp.</i>	13 (%6,2)	11 (%84,6)	2 (%15,4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (%0,9)	0 (%0)	2 (%100)
<i>Enterobacter spp.</i>	11 (%5,2)	11 (%100)	0 (%0)
<i>Morganella morganii</i>	4 (%1,9)	4 (%100)	0 (%0)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (%0,9)	2 (%100)	0 (%0)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (%0,5)	1 (%100)	0 (%0)
TOPLAM	211 (%100)	157	54

E.coli ve *K.pneumoniae* için en etkili antibiyotikler amikasin, kolistin ve karbapenemler olarak saptandı. *E.coli*'de seftriakson direnci %62,5, siprofloksasin direnci %61,3, *K.pneumoniae*'de seftriakson direnci %48,1, piperasilin tazobaktam direnci %40,7 , siprofloksasin direnci %50 , tigesiklin direnci %38,8 olarak bulundu.

Çalışmamızda *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* için en etkili antibiyotik kolistin olarak bulundu. İki hastada etken olarak saptanan *S.maltophilia* için her iki örnek de levofloksasin duyarlı, bir tanesi trimetoprim-sulfametoksazol dirençli saptandı.

Bakterilerin antibiyotik duyarlılık oranları Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3: Bakterilerin antibiyotik direnç oranları

ETKEN	ANTİBİYOTİK										
	AM	CRO	CAZ	FEP	TZP	CIP	SXT	AN	GM	TGC	COL
<i>E.coli</i> (n=88)	%82.9	%62.5	%55.6	%62.5	%27.2	%61.3	%52.2	%2.2	%36.3	%1.1	%0
<i>K.pneumoniae</i> (n=54)	%100	%48.1	%48.1	%48.1	%40.7	%50	%38.8	%7.4	%35.1	%38.8	%12.9
<i>Acinetobacter</i> <i>spp.</i> (n=36)	-	-	-	-	-	%94.4	%83.3	%88.8	%94.4	-	%0
<i>Enterobacter</i> <i>spp.</i> (n=11)	%100	%27.2	%36.3	%18.1	%27.2	%27.2	%18.1	%0	%9	%27.2	%0
<i>Pseudomonas</i> <i>spp.</i> (n=13)	-	-	%7.6	%7.6	%7.6	%7.6	-	%7.6	%15.3	-	%0
<i>M.morganii</i> (n=4)	%75	%0	%0	%0	%0	%75	%75	%0	%50	%100	%100*
<i>P.mirabilis</i> (n=2)	%100	%50	%50	%50	%0	%100	%100	%50	%50	%100	%100*
<i>S.marcescens</i> (n=1)	%100	%0	%0	%0	%0	%0	%0	%0	%0	%100	%100*

AM:ampisilin, CRO:seftriakson, CAZ:seftazidim, FEP:sefepim, TZP:piperasilin-tazobaktam, CIP:siprofloksasin, SXT:trimetoprim-sulfametoksazol, AN:amikasin, GM:gentamisin, TGC:tigesiklin, COL:kolistin

*kolistine intrinsek dirençlidirler

Hastaların enfeksiyon kaynağı incelendiğinde en sık odak 79 hastada saptanan üriner sistem enfeksiyonu idi (%37,5). Diğer hastalar için kaynak olarak sıklık sırasıyla intraabdominal enfeksiyon 44 olguda (%20,9), santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon 37 olguda (%17,5), akciğer enfeksiyonu 27 olguda (%12,8), primer bakteriyemi 14 olguda (%6,6), cerrahi alan enfeksiyonu 4 olguda (%1,9), santral sinir sistemi enfeksiyonu 3 olguda (%1,4), cilt-yumuşak doku enfeksiyonu 2 olguda (%0,9), kemik-eklem enfeksiyonu bir olguda (%0,5) saptandı.

KR-GNB olarak belirlenen olgular arasında en sık enfeksiyon kaynakları 16'şar olgu ile santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon ve akciğer enfeksiyonları idi. KD-GNB olguları arasındaki en sık enfeksiyon kaynağı üriner sistem enfeksiyonu idi. (Tablo 4)

Tablo 4: Bakteriyemi kaynağı

Bakteriyemi kaynağı	Total n (%)	Karbapenem direnci	
		Yok n	Var n
Primer	14 (%6,6)	10	4
Üriner sistem	79 (%37,5)	73	6
İntraabdominal	44 (%20,9)	37	7
Santral venöz kateter	37 (%17,5)	21	16
Akciğer	27 (%12,8)	11	16
Santral sinir sistemi	3 (%1,4)	1	2
Cilt-yumuşak doku	2 (%0,9)	2	0
Kemik-eklem	1 (%0,5)	1	0
Cerrahi alan enfeksiyonu	4 (%1,9)	1	3
TOPLAM	211	157	54

Hastaların laboratuvar verileri tablo 5 te gösterildi. Karbapenem direnci olan hastaların hemoglobin, prokalsitonin, kreatinin, laktat ortalamaları Karbapenem direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,001$ $p<0,001$ $p=0,013$ $p=0,009$).

Tablo 5: Laboratuvar verileri

Laboratuvar parametreleri	Karbapenem direnci			<i>p</i>
	Total	Yok	Var	
	Ort.±SD (Median)	Ort.±SD (Median)	Ort.±SD (Median)	
Lökosit	14198,6±9578,9 (11830)	14553,7±10020,4 (13250)	13166,3±8158,2 (10650)	0,421
Nötrofil yüzdesi	82,7±13,3 (86)	82,5±14,6 (86)	83,4±8,6 (85,5)	0,584
Hemoglobin	10,3±2,2 (9,9)	10,5±2,2 (10,3)	9,5±2,0 (9,2)	0,001
Trombosit	198995,3±114462,1 (183000)	192522,3±111904,5 (174000)	217814,8±120697,4 (210500)	0,116
CRP	187,5±102,0 (180)	194,4±106,4 (184)	167,4±85,6 (154,5)	0,120
Prokalsitonin	23,1±45,6 (5,2)	28,3±50,5 (9,2)	8,1±20,8 (3,3)	<0,001
ALT	61,5±152,2 (22)	66,6±171,0 (21)	46,9±73,7 (22,5)	0,928
AST	76,3±187,4 (30)	80,4±199,8 (30)	64,4±146,5 (29,5)	0,920
Glukoz	156,4±78,4 (131)	156,3±80,1 (129)	156,8±73,9 (133,5)	0,747
Albümin	2,8±0,6 (2,8)	2,8±0,6 (2,8)	2,8±0,5 (2,8)	0,908
Üre	80,8±59,4 (65)	77,9±56,4 (62)	89,3±67,1 (67)	0,300
Kreatinin	1,73±1,73 (1,16)	1,88±1,89 (1,21)	1,28±1,06 (1,04)	0,013
INR	1,33±0,52 (1,20)	1,31±0,46 (1,20)	1,39±0,67 (1,24)	0,407
Laktat	2,69±1,97 (2,10)	2,84±2,08 (2,20)	2,25±1,55 (1,85)	0,009
Total Bilurubin	1,81±3,01 (0,79)	2,01±3,37 (0,76)	1,24±1,46 (0,81)	0,564
Direk bilirubin	1,26±2,65 (0,35)	1,44±2,99 (0,35)	0,72±1,03 (0,33)	0,694

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Tüm hastalar içerisinde en sık altta yatan hastalıklar diabetes mellitus (n=69), malignite (n=57), kronik renal yetmezlik (n=54) olarak belirlendi. En sık uygulanan invaziv işlem üriner kateterizasyon (n=84) idi. Öncesinde antibiyotik kullanımı olan hastaların kullandığı antibiyotiklere bakıldığında en sık iki grubu beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (n=38) ve sefalosporinlerin (n=28) oluşturduğu görüldü.

Karbapenem direnci olan hastaların toplam yatış süresi, enfeksiyon öncesi yatış süresi, Pittsburgh bakteriyemi skoru ortalaması, yoğun bakım yatışı öyküsü, son 3 ayda hastane yatışı öyküsü, son 30 günde antibiyotik kullanımı, serebrovasküler hastalık varlığı, total parenteral nütrisyon uygulanması, geçirilmiş cerrahi varlığı, mekanik ventilasyon uygulanması, santral venöz kateterizasyon, üriner

kateterizasyon oranları karbapenem direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, immunosupresif tedavi oranı düşüktü. Antibiyotik kullanımı olan hastaların kullandığı antibiyotikler incelendiğinde karbapenem direnci olan grupta beta laktam/beta laktamaz inhibitörü, karbapenem ve tigesiklin kullanımı anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 6 : Demografik veriler ve klinik özellikler

	Karbapenem direnci			p
	Toplam	Yok	Var	
	n	n	n	
Kadın	98 (%46,4)	69 (%43,9)	29 (%53,7)	0,215
Erkek	113 (%53,6)	88 (%56,1)	25 (%46,3)	
Yaş Ort.±SD (Median)	68,1±17,0 (19-99)	68,2±16,8 (19-99)	67,7±17,9 (19-98)	0,796
Yatış süresi Ort.±SD (Median)	26,4±32,7 (1-235)	20,0±21,2 (1-138)	45,1±49,3 (4-235)	<0,001
Enfeksiyon öncesi yatış süresi Ort.±SD (Median)	9,3±19,7 (0-207)	5,4±12,6 (0-68)	20,6±30,0 (0-207)	<0,001
Charlson komorbidite indeksi Ort.±SD (Median)	5,4±2,8 (0-13)	5,4±2,7 (0-12)	5,3±3,0 (0-13)	0,748
Pittsburgh bakteriyemi skoru Ort.±SD	2,8±3,0	2,1±2,8	4,8±2,8	<0,001
Yoğun bakım yatışı	63 (%29,9)	21 (%13,4)	42 (%77,8)	<0,001
Son 3 ayda hastane yatışı	112 (%53,1)	67 (42,7)	45 (%83,3)	<0,001
Son 30 günde antibiyotik kullanımı	90 (%42,7)	48 (%30,6)	42 (%77,8)	<0,001
Kullanılan antibiyotik				
Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü	38 (%18)	18 (%11,5)	20 (%37)	<0,001
Sefalosporin	28 (%13,3)	17 (%10,8)	11 (%20,4)	0,075
Karbapenem	10 (%4,7)	2 (%1,3)	8 (%14,8)	<0,001
Florokinolon	13 (%6,2)	10 (%6,4)	3 (%5,6)	1,000
Tigesiklin	5 (%2,4)	0 (%0)	5 (%9,3)	<0,001
Daptomisin	2 (%0,9)	1 (%0,6)	1 (%1,9)	0,447
Trimetoprim sulfametoksazol	2 (%0,9)	1 (%0,6)	1 (%1,9)	0,447
Komorbiditeler				
Kronik renal yetmezlik	54 (%25,6)	42 (%26,8)	12 (%22,2)	0,511
Hemodiyaliz	22 (%10,4)	16 (%10,2)	6 (%11,1)	0,849
KOAH	15 (%7,1)	10 (%6,4)	5 (%9,3)	0,540
Kalp yetmezliği	22 (%10,4)	15 (%9,6)	7 (%13)	0,480

Kronik karaciğer hastalığı	9 (%4,3)	9 (%5,7)	0 (%0)	0,116
Diabetes mellitus	69 (%32,7)	48 (%30,6)	21 (%38,9)	0,261
Kardiyovasküler hastalık	53 (%25,1)	41 (%26,1)	12 (%22,2)	0,569
Serebrovasküler hastalık	35 (%16,6)	16 (%10,2)	19 (%35,2)	<0,001
Malignite	57 (%27)	43 (%27,4)	14 (%25,9)	0,835
İmmunosupresif tedavi	25 (%11,8)	23 (%14,6)	2 (%3,7)	0,032
Transplantasyon	4 (%1,9)	3 (%1,9)	1 (%1,9)	1,000
Travma	9 (%4,3)	5 (%3,2)	4 (%7,4)	0,238
Üriner taş hastalığı	13 (%6,2)	12 (%7,6)	1 (%1,9)	0,191
Evde bakım hizmeti	16 (%7,6)	11 (%7)	5 (%9,3)	0,562
Total parenteral nütrisyon	19 (%9)	5 (%3,2)	14 (%25,9)	<0,001
İnvaziv prosedürler				
Geçirilmiş cerrahi	49 (%23,2)	25 (%15,9)	24 (%44,4)	<0,001
Mekanik ventilasyon	54 (%25,6)	17 (%10,8)	37 (%68,5)	<0,001
Santral venöz kateterizasyon	68 (%32,2)	30 (%19,1)	38 (%70,4)	<0,001
Üriner kateterizasyon	84 (%39,8)	37 (%23,6)	47 (%87)	<0,001

Çalışmamızda tüm hastalar içerisinde 60 (%28,4) hastada mortalite gelişti. KR-GNB grubunda 14 günlük mortalite oranı %38,9 (n=21), KD-GNB %13,4 (n=21) olarak saptandı. Yirmi sekiz günlük mortalite oranlarına bakıldığında KR-GNB grubunda %53,7 (n=29), KD-GNB grubunda %19,7 (n=31) olarak görüldü. Karbapenem direnci olan hastaların 14 ve 28 günlük mortalite oranları karbapenem direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (her ikisi için $p<0,001$).

Bakteriyemi gelişme sonrası hastane yatış süreleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (**Tablo 7**)

Tablo 7 : Sonuçlar

		Karbapenem direnci				
Total		Yok		Var		
Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Bakteriyemi sonrası yatış süresi (gün)						
17,2±21,7	1-189 (11)	14,6±14,0	1-101 (11)	24,5±34,8	1-189 (14)	0,340
n	%	n	%	n	%	
14 günlük mortalite						
42	19,9	21	13,4	21	38,9	<0,001
28 günlük mortalite						
60	28,4	31	19,7	29	53,7	<0,001

K.pneumoniae bakterisi için sonuçlar incelendiğinde karbapenem dirençli olanlar ile duyarlı olanlar arasındaki bakteriyemi gelişimi sonrası yatış süresi ve 14 günlük mortalite için istatistiksel olarak fark saptanmadı, 28 günlük mortalite karbapenem dirençli olanlarda anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,023). (**Tablo 8**)

Tablo 8 : *K.pneumoniae* için sonuçlar

		Karbapenem direnci				
Total		Yok		Var		
Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	p
Bakteriyemi sonrası yatış süresi (gün)						
19,1±28,8	1-189 (13)	16,8±18,6	1-101 (12)	25,9±47,8	3-189 (14,5)	0,851
n	%	n	%	n	%	
14 günlük mortalite						
12	22,2	6	15,0	6	42,9	0,057
28 günlük mortalite						
17	31,5	9	22,5	8	51,7	0,023

Enterobacteriaceae ve non-enterobacteriaceae şeklinde gruplandırılan bakteriler, her grup için karbapeneme dirençli ve duyarlı olmasına göre sonuçlar açısından değerlendirildi. (**Tablo 9**)

Enterobacteriaceae grubunda karbapeneme dirençli ve duyarlı olgular arasında bakteriyemi sonrası yatış süresi benzerdi. On dört günlük ve 28 günlük mortalite oranları karbapeneme dirençli olgularda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,022$ ve $p=0,001$)

Non-enterobacteriaceae grubunda karbapeneme dirençli ve duyarlı olgular arasında bakteriyemi sonrası yatış süresi ve 14 günlük mortalite oranlarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Yirmi sekiz günlük mortalite oranı karbapeneme dirençli olgularda anlamlı olarak yüksek izlendi ($p=0,019$)

Tablo 9 : Enterobacteriaceae ve non enterobacteriaceae bakteriler için sonuçlar

Sonuçlar			Karbapenem direnci				<i>p</i>
	Total		Yok		Var		
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	
Bakteriyemi sonrası yatış süresi (gün)							
Enterobacteria ceae	15,5±18,9	1-189 (11)	14,4±13,3	1-101 (11)	24,9±44,7	3-189 (14,5)	0,513
Non-enterobacteria ceae	22,5±28,3	1-133 (12)	17,2±21,3	2-86 (11)	24,3±30,4	1-133 (13,5)	0,746
	n	%	n	%	n	%	
14 günlük mortalite							
Enterobacteria ceae	25	15,6	19	13,2	6	37,5	0,022
Non-enterobacteria ceae	17	33,3	2	15,4	15	39,5	0,175
28 günlük mortalite							
Enterobacteria ceae	38	23,8	29	20,1	9	56,3	0,001
Non-enterobacteria ceae	22	43,1	2	15,4	20	52,6	0,019

Mortalite ile ilişkili faktörlerin araştırılması için yapılan tek değişkenli analizde, Pittsburgh bakteriyemi skoru ortalaması ($p<0.001$), yoğun bakım yatışı oranı ($p<0.001$), son 30 gün içinde antibiyotik kullanımı oranı ($p=0.009$), total parenteral nütrisyon uygulanması oranı ($p=0.003$), geçirilmiş cerrahi oranı ($p=0.001$), mekanik ventilasyon oranı ($p<0.001$), santral venöz kataterizasyon oranı ($p<0.001$), üriner kateterizasyon oranı ($p<0.001$) mortal seyreden olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi oranı mortal seyreden olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$). Enterobacteriaceae ve non-enterobacteriaceae etkenlerin mortalite açısından karşılaştırılmasında mortal seyreden olguların sıklıkla Enterobacteriaceae ailesinden olduğu saptandı ($p=0.008$) (**Tablo 10**).

Tablo 10 : Mortaliteyi belirleyen faktörlerin tek değişkenli analiz ile incelenmesi

	Mortalite gelişen (n=60)		Mortalite gelişmeyen (n=151)		p
	n	%	n	%	
Kadın cinsiyet	26	43,3	72	47,7	0,568
Erkek cinsiyet	34	56,7	79	52,3	
Yaş	70,9±14,9 (70,5)		67,0±17,7 (71)		0,328
Charlson komorbidite indeksi	6,0±2,7 (5,5)		5,1±2,8 (5)		0,097
Pittsburgh bakteriyemi skoru	6,1±3,0 (6)		1,5±1,8 (1)		<0,001
Yoğun bakım yatışı	32	53,3	31	20,5	<0,001
Son 3 ayda hastane yatışı	37	61,7	75	49,7	0,115
Son 30 günde antibiyotik kullanımı	34	56,7	56	37,1	0,009
Kronik renal yetmezlik	14	23,3	40	26,5	0,635
Hemodiyaliz	7	11,7	15	9,9	0,710
KOAH	6	10,0	9	6,0	0,373
Kalp yetmezliği	9	15,0	13	8,6	0,171
Kronik karaciğer hastalığı	4	6,7	5	3,3	0,277
Diabetes mellitus	24	40,0	45	29,8	0,154
Kardiyovasküler hastalık	19	31,7	34	22,5	0,167
Serebrovasküler hastalık	14	23,3	21	13,9	0,097
Malignite	17	28,3	40	26,5	0,786
İmmunosupresif tedavi	6	10,0	19	12,6	0,601
Transplantasyon	1	1,7	3	2,0	1,000
Total parenteral nütrisyon	11	18,3	8	5,3	0,003
Geçirilmiş cerrahi	23	38,3	26	17,2	0,001
Mekanik ventilasyon	27	45,0	27	17,9	<0,001
Santral venöz kateterizasyon	30	50,0	38	25,2	<0,001
Üriner kateterizasyon	38	63,3	46	30,5	<0,001
Uygun ampirik antibiyotik tedavisi	25	41,7	107	70,9	<0,001
Uygun olmayan antibiyotik tedavisi	35	58,37	44	29,19	
Enterobacteriaceae	38	63,3	122	80,8	0,008
Non-enterobacteriaceae	22	36,7	29	19,2	

Mortaliteyi belirleyen faktörleri belirlemek için yukarıdaki tek değişkenli analizde $p < 0,250$ saptanan değişkenlerle bir model oluşturularak lojistik regresyon analizi yapıldı. Bu modelde Charlson komorbidite indeksi, Pittsburgh bakteriyemi skoru, yoğun bakım yatışı, son 30 günde antibiyotik kullanımı, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, total parenteral nütrisyon, geçirilmiş cerrahi, mekanik ventilasyon, santral venöz kateterizasyon, üriner kateterizasyon, uygun olmayan ampirik antibiyotik ve non-enterobacteriaceae ailesinden olma değişkenleri vardı. Analiz sonucunda Pittsburgh bakteriyemi skoru (odds ratio[OR] = 3,766; %95 confidence interval[CI] = 2,483-5,712), kardiyovasküler hastalık (OR = 5,292; %95 CI = 1,532-18,280), üriner kateterizasyon (OR = 6,307; %95 CI = 1,579-25,182) ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi (OR = 3,398; %95 CI = 1,223-9,440) mortalite açısından en anlamlı risk faktörleri olarak saptandı.

Tablo 11 : Mortalite ile ilişkili faktörlerin lojistik regresyon analizi

Değişken	<i>p</i>	OR	%95 CI min-maks	
Pittsburgh bakteriyemi skoru	<0,001	3,766	2,482	5,712
Kardiyovasküler hastalık	0,008	5,292	1,532	18,280
Üriner kateterizasyon	0,009	6,307	1,579	25,182
Uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi	0,019	3,398	1,223	9,440

5.TARTIŞMA

Bakteriyemik enfeksiyonlar hastanede yatan hastalar arasında yüksek oranda mortaliteyle seyretmesi sebebi ile önem arz etmektedir. Bu enfeksiyonlar arasında Gram negatif bakterilerin etken oldukları enfeksiyonlar sıklığını korumaktadır. Tanı ve uygun tedavi verilmesi açısından yol gösterici olan kan kültürü sonuçlarının elde edilmesi için geçecek süre göz önüne alındığında bu hastalarda uygun antimikrobiyal tedavinin verilmesi açısından, hangi hastalarda olası etkenlerin dirençli patojenler olabileceğini fark edebilmek büyük öneme sahiptir. Karbapenem dirençli bakteriler ile gelişen enfeksiyonlar özellikle kronik ve ağır hastalıkları olan ve hastanede yatmakta olan hastalarda artan sıklıkta görülmektedir. Tedavide kullanılabilecek antibiyotik seçenekleri sınırlı sayıdadır. Uygun ve yeterli tedavilere rağmen yüksek mortalite oranları gözlenmektedir.

Kan dolaşım enfeksiyonlarında etkenlerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranları enfeksiyonun gelişim yeri, uygulanan antibiyotik tedavi protokolleri ve coğrafi konuma göre değişiklik gösterebilmektedir. DSÖ'nün 2017 yılında yayınladığı Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) raporunda 2016 yılı için Türkiye'den ülke çapında farklı bölgelerden 67 merkezden alınan kan ve beyin omurilik sıvısı kültürü verileri incelendiğinde, *E.coli* ve *K.pneumoniae* hem tüm etkenler içinde hem de Gram negatif bakteriler içerisinde ilk iki sırayı oluşturmaktadır (72). Gram negatif bakteriler arasında diğer etkenler sırası ile *Acinetobacter spp.* ve *P.aeruginosa* olarak belirtilmiştir. *E.coli* için direnç oranlarına bakıldığında florokinolon direnci %55, 3. Kuşak sefalosporin direnci %51, piperasilin tazobaktam direnci %23, ertapenem direnci %7, amikasin direnci %1, *K.pneumoniae* için direnç oranlarına bakıldığında florokinolon direnci %64, 3. Kuşak sefalosporin direnci %68, piperasilin tazobaktam direnci %59, ertapenem direnci %46, amikasin direnci %22, *A.baumannii* için direnç oranlarına bakıldığında karbapenem direnci %93, amikasin direnci %68, florokinolon direnci %92, *P.aeruginosa* için direnç oranlarına bakıldığında seftazidim direnci %24, karbapenem direnci %48, amikasin direnci %13, florokinolon direnci %35 olarak belirtilmiştir. Kılınç ve arkadaşlarının 367 GNB

olgusunu içeren çalışmada başlıca etkenler sıklık sırasıyla *E.coli* (%32,1), *Acinetobacter spp.* (%26,1), *K.pneumoniae* (%17,1), *P.aeruginosa* (%9,5) olarak saptanmıştır. Kolistin direnci sadece beş *Acinetobacter spp.* izolatında saptanmış olup diğer tüm etkenler kolistine duyarlı bulunmuştur. En yüksek duyarlılık oranları *E.coli* için imipenem ve amikasin, *Pseudomonas spp.* için amikasin, gentamisine, *Acinetobacter spp.* için amikasin ve trimetoprim-sulfametoksazola, *K.pneumoniae* için imipenem ve amikasin saptanmıştır (38).

Bizim çalışmamızda en sık etkenler olarak saptanan *E.coli* ve *K.pneumoniae* için antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında, 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, piperasilin tazobaktam ve siprofloksasin için saptanan yüksek direnç oranları bu ilaçları ampirik tedavide kullanılmasını kısıtlayacak boyutta olduğu görülmektedir. Özellikle sepsis ve septik şok olan hastalarda karbapenemlerin ve üriner sistem enfeksiyonu gibi uygun endikasyonlarda aminoglikozitlerin en uygun seçenekler olabileceği düşünülmektedir. *Acinetobacter spp.* için en uygun seçeneğin kolistin içeren kombinasyon rejimleri olduğu görülmektedir. *Pseudomonas spp.* ve diğer Enterobacteriaceae üyeleri için sefalosporinler, karbapenemler ve piperasilin tazobaktam için düşük direnç oranları gözlenmiştir. Mevcut direnç oranları göz önüne alındığında ampirik tedavi seçiminde ilk seçenek olabilecek ajanlar olarak, özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyon varlığında karbapenemlerin ve karbapenem direnci açısından risk faktörleri varsa kolistin veya aminoglikozit içeren kombinasyon rejimlerinin tercih edilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda KR-GNB grubunda prokalsitonin ve laktat değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Her iki grubun alt analizi yapıldığında, KR-GNB grubundaki olguların büyük kısmının hastanede yatarken enfeksiyon geliştiği ve dolayısı ile tanı süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların erken tanı alması sebebi ile bu gruptaki prokalsitonin ve laktat değerlerinin düşük olduğu düşünülmüştür. Kreatinin seviyelerindeki fark için her iki gruptaki kronik renal yetmezlik oranları incelendiğinde, bu oranlar benzer olarak bulunmuştur. Bunun sebebi olarak KD-GNB grubundaki hastalarda kreatinin seviyelerindeki yükseklik için geç başvuru ile gelişen sepsise sekonder organ yetmezlik ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Hemoglobün değeri KR-GNB grubunda anlamlı olarak düşük

saptanmıştır. Bunun olası sebepleri irdelendiğinde her iki grup için anemi sebebi olabilecek kronik hastalıkları içeren Charlson komorbidite indeksi benzer bulunmuştur. Ancak KR-GNB grubunda hastalık şiddetini gösteren Pittsburgh bakteriyemi skoru anlamlı olarak yüksek ve geçirilmiş cerrahi oranı yine bu grupta daha yüksek saptanmıştır. Hemogloblin düşüklüğünün olası sebepleri olarak hastalık şiddeti ve geçirilmiş cerrahiye sekonder kan kaybı olabileceği düşünülmüştür.

Gram negatif bakteriler ile gelişen bakteriyemik hastaları içeren bir çalışmada, son 30 gün içerisinde antipsödomonal penilisin, antipsödomonal sefalosporin veya karbapenem kullanımı ve bakteriyemi gelişimi öncesi hastane yatışının uzun olması karbapeneme dirençli Gram negatif bakteriyemi gelişimi açısından risk faktörleri olarak saptanmıştır (73). Dantas ve arkadaşlarının herhangi bir kültürde karbapeneme dirençli Gram negatif bakteri üremesi saptanan 343 hasta ve 1029 kontrol grubu olgusu içeren çalışmasında karbapeneme dirençli bakteri edinilmesi için risk faktörleri olarak, yüksek Simplified acute physiology score 3 (SAPS 3) skoru olması, ağır KOAH olması, hemodiyaliz kateteri veya santral venöz kateter olması ve en yüksek etkiyi gösteren değişken olarak mekanik ventilasyon uygulanması saptanmıştır (74). Niu ve arkadaşlarının 293 *A.baumannii* bakteriyemisini (242 olgu karbapeneme dirençli, 51 olgu karbapeneme duyarlı) içeren çalışmasında karbapeneme dirençli enfeksiyon için risk faktörleri olarak öncesinde yoğun bakım ünitesi yatışı, son 30 gün içinde sefoperazon-sulbaktam veya karbapenem kullanımı karbapeneme dirençli enfeksiyon açısından risk faktörleri olarak bulunmuştur (75). *K.pneumoniae* bakteriyemilerini içeren bir çalışmada santral venöz kateter uygulanması, mekanik ventilasyon, enfeksiyon öncesi hastane yatışı, son 30 gün içerisinde karbapenem, aminoglikozit, tigesiklin kullanımı ve Pittsburgh bakteriyemi skoru yüksekliği karbapenem direnci ile ilişkili bulunmuştur (76). Chang ve arkadaşlarının 17 karbapeneme dirençli, 34 karbapeneme duyarlı *E.coli* bakteriyemisi olgusunu içeren çalışmasında öncesinde karbapenem kullanımı, yoğun bakım ünitesi yatışı, santral venöz kateter uygulanması, kronik karaciğer hastalığı, diyaliz uygulanması ve mekanik ventilasyon uygulanması karbapenem direnci ile ilişkili bulunmuş ve yapılan çok değişkenli analizde karbapenem maruziyeti, diyaliz uygulanması ve kronik karaciğer hastalığı bu açıdan bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (77). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile

benzer olarak enfeksiyon öncesinde hastane yatış süresinin uzun olması, son 3 ay içerisinde yoğun bakım veya hastane yatışı olması, son 30 gün içerisinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü veya karbapenem kullanımı, Pittsburgh bakteriyemi skorunun yüksek olması, mekanik ventilasyon uygulanması, santral venöz kateterizasyon uygulanması karbapenem dirençli enfeksiyon ile ilişkili faktörler olarak saptanmıştır. Ek olarak serebrovasküler hastalık varlığı, total parenteral nütrisyon uygulanması, geçirilmiş cerrahi öyküsü ve üriner kateterizasyon da karbapenem direnci ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir. Diğer çalışmalarda karbapenem direnci açısından risk faktörü olarak saptanan sefalosporin kullanımı, hemodiyaliz öyküsü, KOAH varlığı gibi faktörler bizim çalışmamızda da karbapeneme dirençli grupta daha yüksek oranda saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür.

Literatürde tüm Gram negatif bakterileri için tümünü veya tek bir etkeni içeren karbapeneme direnç varlığının mortalite üzerine etkilerini araştıran bir çok çalışma mevcut olup, büyük çoğunluğunda karbapenem direncinin Gram negatif bakteriler için artmış mortalite ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ting ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 95 karbapeneme dirençli ve 190 karbapeneme duyarlı Gram negatif bakteriyemik enfeksiyondaki sonuçların karşılaştırılmasında, karbapeneme dirençli grupta toplam hastane yatış süresi anlamlı olarak daha fazla (51 güne karşılık 16 gün), enfeksiyon gelişimi sonrası yatış süreleri yine bu grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (27 güne karşılık 18 gün). Yine bu çalışmada 14 günlük (%18,9 a karşılık %3,2) ve 30 günlük mortalite (%27,4 e karşılık %5,8) karşılaştırılmasında karbapeneme dirençli grupta istatistiksel olarak anlamlı derece artmış mortalite görülmüştür (73). Zheng ve arkadaşlarının yaptığı 289 *K.pneumoniae* bakteriyemisi (59'u karbapeneme dirençli) olgusunu içeren çalışmada karbapeneme duyarlı ve dirençli gruplarda 28 günlük mortalite sırası ile %19,56 ve %54,24, tüm hastalar içerisindeki 28 günlük mortalite %26,64 olarak saptanmıştır (76). Hussein ve arkadaşlarının hastane kökenli *K.pneumoniae* bakteriyemilerini içeren çalışmasında (78) 30 günlük mortalite karbapeneme dirençli olanlarda %43,7, karbapeneme duyarlı olanlarda %29 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu hastalar arasında enfeksiyon gelişimi sonrası hastane yatış sürelerine bakıldığında karbapenem dirençli grupta anlamlı olarak yüksek

saptanmıştır. Mortalite ile ilişkili faktörler yatalak olma, kronik karaciğer hastalığı varlığı, Charlson komorbidite indeksi beş üzerinde olması, mekanik ventilasyon ve diyaliz olarak saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının 75 *P.aeruginosa* bakteriyemisi olgusunu içeren çalışmasında karbapeneme dirençli olanlar ve duyarlı olanlar arasındaki mortaliteye bakıldığında dirençli grupta mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve enfeksiyon gelişimi öncesinde karbapenem uygulanması, karbapenem direnci gelişimi açısından tek risk faktörü olarak belirlenmiştir (79). Buna karşılık Suarez ve arkadaşlarının 33 karbapeneme dirençli ve 88 karbapeneme duyarlı *P.aeruginosa* bakteriyemisi olgusunu içeren çalışmasında iki grup arasındaki atfedilebilir mortalite ve 30 günlük mortalite arasında anlamlı fark saptanmamıştır (80). *E.coli* ile gelişen bakteriyemilerdeki karbapenem direncinin sonuçlar üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada karbapeneme dirençli grupta hastane yatışı sırasında gelişen mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın, 28 günlük mortalitede karbapenem dirençli ve duyarlı gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ek olarak hastane yatış süresi karbapenem dirençli grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (77). Karbapeneme dirençli Gram negatif etkenlerle sepsis gelişen 448 hastayı içeren bir çalışmada etkenler Enterobacteriaceae ve non-enterobacteriaceae olarak gruplandırılarak sonuçlar incelendiğinde, her iki grup için hastanedeki sağkalım, 7 günlük, 28 günlük ve 90 günlük mortalite açısından anlamlı fark izlenmediği ve tüm olgular incelendiğinde uygun tedavi başlanma zamanı, vazopressör gerekliliği, immunosupresyon varlığı ve Charlson komorbidite indeksi yüksek olması mortalite ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiştir (81). Sligl ve arkadaşlarının yaptığı 78 Gram negatif bakteriyemi atağını içeren çalışmada 30 günlük mortalite %35 olarak saptanmış ve yetersiz ampirik antimikrobiyal tedavi, immunosupresyon ve koroner arter hastalığı mortalite ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (82). Micek ve arkadaşlarının yaptığı hastanede yatarak takip edilen toplum kökenli ve hastane kökenli toplam 535 Gram negatif bakteriyemi olgusunu içeren çalışmada, hastane yatışı sırasında gelişen ölüm oranı %43,6 olarak saptanmıştır. Yapılan lojistik regresyon analizinde, başlangıç antibiyotik tedavisine dirençli patojen varlığı, yüksek APACHE II skoru, vazopressör ihtiyacı olması, mekanik ventilasyon ihtiyacı olması, sağlık bakımı ile ilişkili ve hastanede gelişen enfeksiyon, *P.aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyon mortalite ile ilişkili bağımsız risk

faktörleri olarak belirlenmiştir (83). Çalışmamızdaki mortalite oranları literatürdeki veriler ile benzer olup KR-GNB grubunda tüm sebeplere bağlı 14 ve 28 günlük mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ancak enfeksiyon gelişimi sonrası yatış sürelerine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Etkenler Enterobacteriaceae ve non-Enterobacteriaceae olarak ayrı ayrı incelendiğinde, her iki grup için karbapenem direncinin enfeksiyon gelişimi sonrası hastane yatış süresi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. 14 günlük mortalite değerlendirildiğinde karbapeneme dirençli olan Enterobacteriaceae için anlamlı olarak yüksek saptanmış, non-Enterobacteriaceae için oran olarak yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Her iki bakteri grubu için 28 günlük mortalite karbapeneme direnç varlığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. *K.pneumoniae* için yapılan analizde bakteriyemi sonrası yatış süresi karbapeneme dirençli ve duyarlı etkenler için fark göstermemiştir. 28 günlük mortalite, tüm kohortta olduğu gibi karbapeneme dirençli olanlarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. 14 günlük mortalite karbapeneme dirençli grupta oran olarak daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak *K.pneumoniae* için vaka sayısının az olması olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde ampirik antibiyotik tedavisinin uygunluğu ile mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren bir çok çalışma mevcut olup bu konuda değişik sonuçlar bulunmaktadır. Gutierrez ve arkadaşlarının karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae bakteriyemilerini içeren çalışmasında ampirik antibiyotik tedavisi mortaliteyi azaltan bir faktör olarak saptanmıştır (84). Zilberberg ve arkadaşlarının kan kültüründe Gram negatif etken üreyen 1076 yoğun bakım hastasını içeren retrospektif çalışmasında uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi mortalite ile ilişkili en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır (85). Fitzpatrick ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada ise 679 Gram negatif bakteriyemi gelişen hasta incelenmiş tüm sebeplere bağlı 7 günlük mortalite %8, 30 günlük mortalite %15 olarak bulunmuş. İleri yaş, komorbid hastalıkların fazla olması, başvuru anındaki hastalık şiddetinin fazla olması mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmış ancak uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (70).

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar saptanmış olup, uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi mortalite açısından anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Pittsburgh bakteriyemi skoru kan dolaşım enfeksiyonlarında hastalık şiddetini göstermede önemli bir belirteç olarak belirtilmektedir. Çalışmamızda literatürdeki verilere benzer olarak Pittsburgh bakteriyemi skoru yüksek olması mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Mortalite ile ilişkili diğer risk faktörleri ise kardiyovasküler hastalık varlığı, üriner kateterizasyon uygulanması olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın retrospektif nitelikte olması, değişik antibiyotik rejimlerinin sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmemiş olması ve moleküler yöntemler ile karbapenemaz varlığı ve tiplerinin araştırılmaması kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda en sık izole edilen etkenler sırası ile *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas spp.* olarak saptanmıştır. *E.coli* ve *K.pneumoniae* için en etkili antibiyotikler amikasin, kolistin ve karbapenemler, *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* için en etkili antibiyotik kolistin olarak bulunmuştur. Tüm hastalar içerisinde en sık saptanan enfeksiyon kaynağı üriner sistem enfeksiyonu iken, KR-GNB olguları arasında en sık enfeksiyon kaynakları santral venöz kateter ilişkili enfeksiyon ve akciğer enfeksiyonları, KD-GNB olguları arasındaki en sık enfeksiyon kaynağı ise üriner sistem enfeksiyonu olarak belirlenmiştir.

Toplam hastane yatış süresi, enfeksiyon öncesi hastane yatış süresi, Pittsburgh bakteriyemi skoru ortalaması, yoğun bakım yatışı öyküsü, son 3 ayda hastane yatışı öyküsü, serebrovasküler hastalık varlığı, total parenteral nütrisyon uygulanması, geçirilmiş cerrahi varlığı, mekanik ventilasyon uygulanması, santral venöz kateterizasyon, üriner kateterizasyon, son 30 gün içerisinde beta laktam/beta laktamaz inhibitörü veya karbapenem grubu antibiyotik kullanımı karbapeneme dirençli enfeksiyon gelişimi ile ilişkili faktörler olarak belirlenmiş olup, uygun ampirik tedavi verilmesi açısından dirençli patojenleri önceden belirlemede risk faktörü olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Karbapeneme direnç varlığı çalışmamızda tüm kohort için, Enterobacteriaceae ve non Enterobacteriaceae grubu bakteriler için ve *K.pneumoniae* için ayrı ayrı incelendiğinde yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Mortal seyreden olgular için bağımsız risk faktörleri, Pittsburgh bakteriyemi skoru yüksek olması, kardiyovasküler hastalık varlığı, üriner kateterizasyon uygulanması ve uygun olmayan ampirik antibiyotik tedavisi belirlenmiştir. Bunlar içerisinde değiştirilebilir olması sebebi ile uygun ampirik tedavi uygulanması ve üriner kateterizasyon önem arz etmektedir. Hastaların dirençli patojenler açısından risk faktörlerinin değerlendirilerek ampirik tedavi başlanması ile uygun tedavilerin seçilmesi ve dolayısı ile mortalitede azalma sağlanabileceği düşünülmüştür.

7.KAYNAKLAR

1. de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Sep [cited 2019 May 5];19(9):860–8.
2. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jun [cited 2019 May 5];19(6):492–500.
3. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct [cited 2019 Apr 28];17(10):1791–8.
4. Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Virulence.* 2017 May 19 [cited 2019 May 5];8(4):403–16.
5. Bartsch SM, McKinnell JA, Mueller LE, Miller LG, Gohil SK, Huang SS, et al. Potential economic burden of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in the United States. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jan [cited 2019 May 5];23(1):48.e9-48.e16.
6. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States [Internet]. 2013 [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
7. WHO | Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO [Internet]. 2017 [cited 2019 May 5]; Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
8. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med.* 1991 Feb 15 [cited 2019 Apr 2];114(4):332–3.
9. Christaki E, Giamarellos-Bourboulis EJ. The complex pathogenesis of bacteremia: From antimicrobial clearance mechanisms to the genetic background of the host. *Virulence.* 2014 [cited 2019 Apr 17];5(1):57.
10. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of Community-Acquired Bacteremia: A Proposal of a New Classification for the Spectrum of Acquisition of Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002 Jun 1 [cited 2019 Apr 17];34(11):1431–9.

11. Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to β -lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005 Dec 10 [cited 2019 Apr 2];3(6):915–22.
12. Kang C-I, Kim S-H, Park WB, Lee K-D, Kim H-B, Kim E-C, et al. Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli: Risk Factors for Mortality and Impact of Inappropriate Initial Antimicrobial Therapy on Outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb 1 [cited 2019 Apr 2];49(2):760–6.
13. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Crit Care Med*. 2006 Jun [cited 2019 Apr 2];34(6):1589–96.
14. Gikas A, Samonis G, Christidou A, Papadakis J, Kofteridis D, Tselentis Y, et al. Gram-negative bacteremia in non-neutropenic patients: a 3-year review. *Infection*. [cited 2019 Apr 2];26(3):155–9.
15. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern G V. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol*. 2003 Aug [cited 2019 Apr 28];41(8):3655–60.
16. Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, et al. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med*. 2002 Feb 15 [cited 2019 Apr 2];112(3):204–11.
17. Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martínez JA, Marco F, et al. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. *QJM*. 2003 Mar [cited 2019 Apr 2];96(3):227–34.
18. Velasco E, Byington R, Martins CAS, Schirmer M, Dias LMC, Gonçalves VMSC. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Mar [cited 2019 Apr 2];22(3):137–43.
19. Shmueli H, Pitlik S, Yahav J, Samra Z, Leibovici L. Seven-year study of bacteremia in hospitalized patients on chronic hemodialysis in a single tertiary hospital. *Ren Fail*. 2003 Jul [cited 2019 Apr 2];25(4):579–88.
20. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas* (Xanthomonas) maltophilia as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. *Infection*. 2003 Jun [cited 2019 Apr 2];31(3):155–61.
21. Abbott KC, Napier MG, Agodoa LYC. Hospitalizations for bacterial septicemia in patients

- with end stage renal disease due to diabetes on the renal transplant waiting list. *J Nephrol.* [cited 2019 Apr 2];15(3):248–54.
22. Baine WB, Yu W, Summe JP. The epidemiology of hospitalization of elderly Americans for septicemia or bacteremia in 1991-1998. Application of Medicare claims data. *Ann Epidemiol.* 2001 Feb [cited 2019 Apr 2];11(2):118–26.
 23. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, et al. Bacteremia and Septic Shock After Solid-Organ Transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Nov [cited 2019 Apr 2];37(9):4097–9.
 24. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang H-H, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT. Diabetes Mellitus as a Risk and Prognostic Factor for Community-Acquired Bacteremia Due to Enterobacteria: A 10-Year, Population-Based Study among Adults. *Clin Infect Dis.* 2005 Feb 15 [cited 2019 Apr 2];40(4):628–31.
 25. Bang DW, Yang HJ, Ryoo E, Al-Hasan MN, Lahr B, Baddour LM, et al. Asthma and risk of non-respiratory tract infection: a population-based case–control study. *BMJ Open.* 2013 Oct 1 [cited 2019 Apr 2];3(10):e003857.
 26. Marschall J, Zhang L, Foxman B, Warren DK, Henderson JP. Both Host and Pathogen Factors Predispose to *Escherichia coli* Urinary-Source Bacteremia in Hospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun 15 [cited 2019 Apr 2];54(12):1692–8.
 27. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, Sidjabat H, Silvey A, Masters J, et al. *Escherichia coli* Bloodstream Infection After Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: Implications of Fluoroquinolone-Resistant Sequence Type 131 as a Major Causative Pathogen. *Clin Infect Dis.* 2012 May 15 [cited 2019 Apr 2];54(10):1406–12.
 28. Zani EL, Clark OAC, Rodrigues Netto Jr N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11 [cited 2019 Apr 2];(5):CD006576.
 29. Anderson DJ, Shimpi RA, McDonald JR, Branch MS, Kanafani ZA, Harger J, et al. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: An automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control.* 2008 Oct [cited 2019 Apr 2];36(8):592–4.
 30. Tong MJ. Septic complications of war wounds. *JAMA.* 1972 Feb 21 [cited 2019 Apr 2];219(8):1044–7.
 31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 Nov 19 [cited 2019 Apr 2];53(45):1063–6.

32. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis*. 2005 Aug [cited 2019 Apr 2];11(8):1218–24.
33. Källman O, Lundberg C, Wretling B, Örtqvist Å. Gram-negative bacteria from patients seeking medical advice in Stockholm after the tsunami catastrophe. *Scand J Infect Dis*. 2006 Jan 8 [cited 2019 Apr 2];38(6–7):448–50.
34. Blossom D, Noble-Wang J, Su J, Pur S, Chemaly R, Shams A, et al. Multistate Outbreak of *Serratia marcescens* Bloodstream Infections Caused by Contamination of Prefilled Heparin and Isotonic Sodium Chloride Solution Syringes. *Arch Intern Med*. 2009 Oct 12 [cited 2019 Apr 2];169(18):1705.
35. Moehring RW, Lewis SS, Isaacs PJ, Schell WA, Thomann WR, Althaus MM, et al. Outbreak of Bacteremia Due to *Burkholderia contaminans* Linked to Intravenous Fentanyl From an Institutional Compounding Pharmacy. *JAMA Intern Med*. 2014 Apr 1 [cited 2019 Apr 28];174(4):606.
36. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006 Jul [cited 2019 Apr 22];10(4):320–5.
37. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002 Dec [cited 2019 Apr 22];21(12):849–55.
38. Kılınç Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan Kültürlerinde Üreyen Gram Negatif İzolatların Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Profilleri. *Int J Basic Clin Med*. 2015 [cited 2019 May 7]; 3(3):125-130
39. Temiz H, Temiz S, Kaya Ş, Çelen MK. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Gram-Negatif Bakterilerde Çeşitli Antibiyotiklere Direnç. *Klimik Derg*. 2014;(27)2:62–8.
40. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 3 [cited 2019 Apr 28];66(8):1290–7.
41. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk Factors and Clinical Impact of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Dec 2 [cited 2019 Apr 10];30(12):1180–5.
42. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Bacteria. *South Med J*. 2011 Jan [cited 2019 Apr 10];104(1):40–5.

43. Naas T, Bonnin RA, Cuzon G, Villegas M-V, Nordmann P. Complete sequence of two KPC-harbouring plasmids from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Aug 1 [cited 2019 Apr 10];68(8):1757–62.
44. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep [cited 2019 Apr 10];13(9):785–96.
45. Bedenić B, Plečko V, Sardelić S, Uzunović S, Godič Torkar K. Carbapenemases in gram-negative bacteria: laboratory detection and clinical significance. *Biomed Res Int*. 2014 [cited 2019 Apr 10];2014:841951.
46. Pitout JDD, Revathi G, Chow BL, Kabera B, Kariuki S, Nordmann P, et al. Metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a large tertiary centre in Kenya. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Aug [cited 2019 Apr 10];14(8):755–9.
47. Poirel L, Hombrouck-Alet C, Freneaux C, Bernabeu S, Nordmann P. Global spread of New Delhi metallo- β -lactamase 1. *Lancet Infect Dis*. 2010 Dec [cited 2019 Apr 10];10(12):832.
48. Potron A, Poirel L, Dortet L, Nordmann P. Characterisation of OXA-244, a chromosomally-encoded OXA-48-like β -lactamase from *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jan [cited 2019 Apr 10];47(1):102–3.
49. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol*. 2012 Feb [cited 2019 Apr 15];50(2):477–9.
50. Vasoo S, Cunningham SA, Kohner PC, Simner PJ, Mandrekar JN, Lolans K, et al. Comparison of a Novel, Rapid Chromogenic Biochemical Assay, the Carba NP Test, with the Modified Hodge Test for Detection of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacilli. *J Clin Microbiol*. 2013 Sep 1 [cited 2019 Apr 15];51(9):3097–101.
51. Carvalhaes CG, Picao RC, Nicoletti AG, Xavier DE, Gales AC. Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in *Klebsiella pneumoniae*: be aware of false positive results. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Feb 1 [cited 2019 Apr 15];65(2):249–51.
52. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2012 Sep [cited 2019 Apr 10];18(9):1503–7.
53. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of carbapenemase-producing *Pseudomonas* spp. *J Clin Microbiol*. 2012 Nov [cited 2019 Apr 10];50(11):3773–6.
54. Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F, Henderson DK, Palmore TN, et al. Tracking a

- Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing. *Sci Transl Med*. 2012 Aug 22 [cited 2019 Apr 15];4(148):148ra116-148ra116.
55. Mathers AJ, Stoesser N, Sheppard AE, Pankhurst L, Giess A, Yeh AJ, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing *K. pneumoniae* at a Single Institution: Insights into Endemicity from Whole-Genome Sequencing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Mar [cited 2019 Apr 15];59(3):1656–63.
 56. Pecora ND, Li N, Allard M, Li C, Albano E, Delaney M, et al. Genomically Informed Surveillance for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in a Health Care System. Gilligan P, editor. *MBio*. 2015 Jul 28 [cited 2019 Apr 15];6(4):e01030.
 57. Lin MY, Weinstein RA, Hota B. Delay of Active Antimicrobial Therapy and Mortality among Patients with Bacteremia: Impact of Severe Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Sep 1 [cited 2019 Apr 2];52(9):3188–94.
 58. Mikulska M, Del Bono V, Raiola AM, Bruno B, Gualandi F, Occhini D, et al. Blood Stream Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Reemergence of Gram-Negative Rods and Increasing Antibiotic Resistance. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan [cited 2019 Apr 2];15(1):47–53.
 59. Flores M V, Stewart TS, O’Sullivan WJ. A simple method for the purification of mitochondrial DNA from *Plasmodium falciparum*. *Int J Parasitol*. 1991 Sep [cited 2019 Apr 2];21(5):605–8.
 60. Castagnola E, Faraci M. Management of bacteremia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Jun 10 [cited 2019 Apr 2];7(5):607–21.
 61. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20 [cited 2019 Apr 2];328(7441):668.
 62. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Aug [cited 2019 Apr 2];4(8):519–27.
 63. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 15 [cited 2019 Apr 2];44(2):159–77.

64. Paterson DL, Ko W-C, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic Therapy for *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: Implications of Production of Extended-Spectrum β -Lactamases. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 1 [cited 2019 Apr 2];39(1):31–7.
65. Marchaim D, Chopra T, Pogue JM, Perez F, Hujer AM, Rudin S, et al. Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Metropolitan Detroit, Michigan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Feb [cited 2019 Apr 2];55(2):593–9.
66. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct 1 [cited 2019 Apr 22];55(7):943–50.
67. Oliva A, D’Abramo A, D’Agostino C, Iannetta M, Mascellino MT, Gallinelli C, et al. Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapenem regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jun 1 [cited 2019 Apr 26];69(6):1718–20.
68. Friedman ND, Korman TM, Fairley CK, Franklin JC, Spelman DW. Bacteraemia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: an analysis of 45 episodes. *J Infect*. 2002 Jul [cited 2019 May 18];45(1):47–53.
69. Pittet D, Li N, Wenzel RP. Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993 Nov [cited 2019 May 18];12(11):813–9.
70. Fitzpatrick JM, Biswas JS, Edgeworth JD, Islam J, Jenkins N, Judge R, et al. Gram-negative bacteraemia; a multi-centre prospective evaluation of empiric antibiotic therapy and outcome in English acute hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Mar [cited 2019 May 5];22(3):244–51.
71. World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. 74 p.
72. Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2017 (2018). 2018 Aug 31 [cited 2019 May 5]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2017/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance.-annual-report-2017-2018>
73. Ting S-W, Lee C-H, Liu J-W. Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensity-matched case control study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Oct [cited 2019 May 3];51(5):621–8.

74. Dantas LF, Dalmas B, Andrade RM, Hamacher S, Bozza FA. Predicting acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in intensive care units. *J Hosp Infect* [Internet]. 2019 Apr 27 [cited 2019 May 9];
75. Niu T, Xiao T, Guo L, Yu W, Chen Y, Zheng B, et al. Retrospective comparative analysis of risk factors and outcomes in patients with carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections: cefoperazone–sulbactam associated with resistance and tigecycline increased the mortality. *Infect Drug Resist*. 2018 Oct [cited 2019 May 9];Volume 11:2021–30.
76. Zheng S-H, Cao S-J, Xu H, Feng D, Wan L-P, Wang G-J, et al. Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China. *Infect Dis (Auckl)*. 2018 Jun 3 [cited 2019 May 10];50(6):443–51.
77. Chang H-J, Hsu P-C, Yang C-C, Kuo A-J, Chia J-H, Wu T-L, et al. Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: A matched case–control study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011 Apr [cited 2019 May 9];44(2):125–30.
78. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect*. 2013 Apr [cited 2019 May 19];83(4):307–13.
79. Lee C-H, Su T-Y, Ye J-J, Hsu P-C, Kuo A-J, Chia J-H, et al. Risk factors and clinical significance of bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant only to carbapenems. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Oct [cited 2019 May 9];50(5):677–83.
80. Suárez C, Peña C, Gavaldà L, Tubau F, Manzur A, Dominguez MA, et al. Influence of carbapenem resistance on mortality and the dynamics of mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection. *Int J Infect Dis*. 2010 Sep [cited 2019 May 9];14:e73–8.
81. Britt NS, Ritchie DJ, Kollef MH, Burnham C-AD, Durkin MJ, Hampton NB, et al. Clinical epidemiology of carbapenem-resistant gram-negative sepsis among hospitalized patients: Shifting burden of disease? *Am J Infect Control*. 2018 Oct [cited 2019 May 5];46(10):1092–6.
82. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2015 Aug 1 [cited 2019 May 5];37:129–34.
83. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with gram-negative bacteremia. *J Hosp Med*. 2011 Sep [cited 2019 May 7];6(7):405–10.

84. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jul [cited 2019 May 5];17(7):726–34.
85. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2014 Dec 21 [cited 2019 May 7];18(6):596.



8.ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel bilgiler

Adı soyadı: Sinan Çetin

Doğum tarihi: 04.09.1989

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

E-posta adresi:docsinancetin@gmail.com

Telefon:05374910847

II-Eğitimi

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2014-2019

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007-2013

Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi 2003-2007

Gazipaşa İlköğretim Okulu 1995-2003

III- Mesleki Deneyimi

Bulancak Devlet Hastanesi – Giresun

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, halen çalışıyor

IV- Bilimsel Etkinlikler

Katıldığı Etkinlikler

KLİMİK HIV/AIDS kursu 2015

APASL kongresi 2015

EKMUD Erişkin Bağışıklama Akademisi 2017

6.EKMUD Bilimsel Platformu 2017

KLİMİK kongresi 2018

KLİMİK Hepatit Akademisi 2019

Yayınlar

Aziz A.Hamidi, Ahsen Öncül, Sinan Çetin, Dilek Yıldız Sevgi, Alper Gündüz, Ahmet Sanlı Konuklar, Nuray Uzun, Dilek Güven, İlyas Dökmetaş, *Klebsiella pneumoniae*'ye Bağlı İnvazif Karaciğer Apsesi Sendromu ve Görme Kaybına Neden Olan Metastatik İnfeksiyon: Bir Olgu Bildirisi, Klimik Dergisi 2015; 28(3): 129-31.

İlyas Dökmetaş, Aziz A. Hamidi, M.Emin Bulut, Sinan Çetin, Ahsen Öncül, Nuray Uzun, Bakteriyeminin eşlik ettiği üriner sistem enfeksiyonu olan olgularda ampirik tedavideki uyumsuzluğun klinik etkisi, Turk J Urol 2017; 43(4): 543-8.

Posterler

Sinan Çetin, Dilek Yıldız Sevgi, Derya Özyiğitoğlu, Aziz A. Hamidi, Alper Gündüz, Nuray Uzun, İlyas Dökmetaş, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Hekiminin Bir Nöbet Günü, 5. EKMUD Bilimsel Platformu 2015

Sinan Çetin, Ahsen Öncül, Nuray Uzun, İlyas Dökmetaş, Spinal Anestezi Sonrası Gelişen ve Bakteriyemiyle Seyreden *Acinetobacter baumannii* Menenjit, 6. EKMUD Kongresi 2016

Sinan Çetin, Aziz A. Hamidi, Nuray Uzun, İlyas Dökmetaş, Bakteriyemi Gelişen Üriner Sistem Enfeksiyonlarındaki Etkenlerin Antibiyotik Direnç Oranları, 6. EKMUD Bilimsel Platformu 2017

Sinan Çetin, M.İsmet Zeren, Alican Çoktur, Nuray Uzun, İlyas Dökmetaş, Nazal Kavitedeki, Meningosele Sekonder Gelişen Akut Bakteriyel Menenjit Olgusu, KLİMİK Kongresi 2018