



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GRAM NEGATİF BAKTEREMİ HASTALARINDA MORTALİTE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI VE SIRS, qSOFA,
qPİTT SKORLARININ KLİNİK SONUÇLAR YÖNÜNDEN
TARTIŞILMASI**

Dr. TUĞÇE BAŞARI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GRAM NEGATİF BAKTEREMİ HASTALARINDA MORTALİTE
İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI VE SIRS, qSOFA,
qPİTT SKORLARININ KLİNİK SONUÇLAR YÖNÜNDEN
TARTIŞILMASI**

Dr. TUĞÇE BAŞARI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. VOLKAN KORTEN

İSTANBUL 2023

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerini esirgemeyen, doğru soruları sormayı öğreterek doğru cevaplara ulaşmamızı sağlayan ve öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum tez danışmanı hocam Prof. Dr. Volkan Korten'e,

Mesleki iletişim ve etiği öğreten Prof. Dr. Lütfiye Mülazımoğlu Durmuşoğlu'na, her soruma sabırla cevap veren ve öğrenme isteği aşıl原因 Prof. Dr. Zekaver Odabaşı'na, iş disiplinini özümseten Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen'e, güler yüzü ve ilgisini esirgemeyen ablam Doç. Dr. Dilek Yağcı Çağlayık'a ve Prof. Dr. Uluhan Sili, Doç. Dr. Buket Ertürk Şengel, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Bilgin başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm hoca ve uzmanlarımıza,

Uzmanlık eğitimim süresince destekleri ve aile sıcaklığı için Dr. Marisa Marku, Dr. Ayten Seydaliyeva, Dr. Elifnur Yılmaztürk, Dr. Özlem Alhan Güncü, Dr. İrem Nida Akkoyun, Dr. Yusuf Oluç ve Dr. Fatmanur Karataş olmak üzere tüm enfeksiyon hastalıkları asistanı arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Emekleriyle beni bugünlere getiren annem Fatma Başarı ve babam Sedat Başarı'ya, her daim beni dinleyen ve yanımda olan kardeşlerim Zeynep Nazlı, Mine Başarı Seçgin, Ayşe Başarı'ya ve hayata daha güzel bakmamı sağlayan Ahmet Omak'a çok teşekkür ederim.

Tuğçe Başarı

ÖZET

Giriş ve Amaç: Gram negatif bakteremi, yüksek mortalite oranlarına sahip olup görülme sıklığı ve direnç oranı giderek artmaktadır. Bu nedenle mortaliteye etki eden faktörlerin ve yüksek riskli hastaların tespit edilmesi yüksek önem arz etmektedir. Çalışmamızda gram negatif bakteremi ile yatan hastalarda mortalite ilişkili faktörlerin belirlenmesi ve Pitt, qPitt, qSOFA, SIRS, INCREMENT- ESBL ve CPE skorlarının uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif gözlemsel çalışma olarak planlanan çalışmada hastaların vital değerler, klinik ve laboratuvar parametreleri, mortalite skorları kaydedilmiştir. Mortaliteye etki eden olan faktörler tek ve çok değişkenli istatistiksel analizlerle incelenmiştir. Çok değişkenli istatistikler “Geriye dönük Wald Yöntemi” ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Çalışmaya 412 gram negatif bakteremi epizodu dahil edildi. Hastaların 14 günde 46’sı (%11,1), 28 günde 97’si (%23,5) kaybedilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda bilinç değişikliği, qPitt ≥ 2 , septik şok, YBÜ yatışı ve albümin düşüklüğü hem 14 hem 28 günlük mortalite ile ilişkili saptanmıştır. INCREMENT-ESBL ve SIRS skoru kohortumuzda mortaliteyi ön görmede anlamlı bir sonuç vermemiştir. Ancak qPitt, PBS ve qSOFA dirençli mikroorganizmalarla enfekte olan alt gruplarda dahi mortaliteyi ön görmede iyi sonuç vermiştir. ESBL ve CPE gruplarında hasta sayısı az olması nedeniyle hasta sayısının yüksek olduğu kohortlarda analiz edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: gram negatif bakteremi, mortalite, INCREMENT, qPitt, Pitt bakteremi skor

ABSTRACT

Introduction and Objective: Gram-negative bacteremia has high mortality rates, and its incidence and resistance rates are increasing. Therefore, it is very important to determine the factors affecting mortality and high-risk patients. In our study, it was aimed to determine mortality-related factors in hospitalized patients with gram-negative bacteremia and to evaluate the applicability of Pitt, qPitt, qSOFA, SIRS, INCREMENT-ESBL and CPE scores.

Materials and Methods: In the study, which was planned as a prospective observational study, vital values, clinical and laboratory parameters, and mortality scores of the patients were recorded. Factors affecting mortality were analyzed with univariate and multivariate statistical analyzes. Multivariate statistics were evaluated with the "Backward Wald Method". Statistical significance level was determined as $p < 0,05$.

Results and Conclusion: 412 gram negative bacteremia episodes were included in the study. 46 (11,1%) of the patients died in 14 days and 97 (23,5%) in 28 days. As a result of multivariate analysis, altered consciousness, qPitt ≥ 2 , septic shock, ICU admission and low albumin were found to be associated with both 14- and 28-day mortality. The INCREMENT-ESBL and SIRS score did not provide significant predictive results for mortality in our cohort. However, qPitt, PBS and qSOFA showed good results in predicting mortality even in subgroups infected with resistant microorganisms. Due to the small number of patients in the ESBL and CPE groups, there is a need for studies in which the number of patients is analyzed in cohorts with a high number of patients.

Keywords: gram negative bacteremia, mortality, INCREMENT, qPitt, Pitt bacteremia score

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. Gram Negatif Bakteremiye Genel Bakış, Epidemiyoloji ve Patogenezi	13
2.2. Klinik	15
2.3. Tanı	16
2.4. Mikrobiyoloji ve Direnç	18
2.5. Tedavi	24
2.5.1. Ampirik tedavi	24
2.5.2. Hedeflenen tedavi	25
2.5.3. Tedavi süresi	27
2.5.4. Kontrol kan kültürü	27
2.6. Gram Negatif Bakteremide Mortalite İlişkili Faktörler	28
2.7. Skorların Gelişim Süreci	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplama	34
3.2. Dahil Etme ve Hariç Tutulma Kriterleri	35
3.3. Tanımlar	35
3.4. Mikrobiyolojik Yöntemler	39
3.5. İstatistik Analiz	39
3.6. Etik Kurul Onayı	40
4. BULGULAR	41
4.1. Çalışma Popülasyonu	41
4.2. Mortalite İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi	46
4.3. Skorların Mortalite Tahmin Gücünün Değerlendirilmesi	50
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	57

TABLolar

Tablo 1. Beta laktamazların Ambler sınıflandırması	18
Tablo 2. Avrupa antimikrobiyal direnç sörveyansı	23
Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri	42
Tablo 4. Mikroorganizmaların majör antibiyotik sınıflarına direnç oranları	44
Tablo 5. Ondört günlük mortalite için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	46
Tablo 6. Yirmi sekiz günlük mortalite için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	48
Tablo 7. Tüm hasta grubunda mortaliteyi öngörmeye skorların performans özellikleri	49
Tablo 8. GSBL-Enterobacteriaceae grubunda 14 ve 28 günlük mortalite için skorların performans özellikleri	50
Tablo 9. CPE grubunda skorların 14 ve 28 günlük mortaliteyi öngörme performansı	51

ŞEKİLLER

Şekil 1. Gram negatif bakteremi patogenezinin üç fazı (12)	14
Şekil 2. <i>Enterobacteriaceae</i> 'da antibiyotik direnci mekanizmaları	19
Şekil 3. Karbapenemaz üreten <i>Enterobacteriaceae</i> 'nin epidemiyolojik durumu(39)	22
Şekil 4. Çalışma Akışı	40
Şekil 5. DTR ve CDC tanımlı dirençli mikroorganizmaların sayısı ve şematik ilişkisi	45

SİMGELER ve KISALTMALAR

BCID	: Blood Culture ID Panel
BL/BLI	: Beta laktam- beta laktamaz inhibitörü
BSIMRS	: Bloodstream Infection Mortality Risk Score
CCI	: Charlson komorbidite indeksi
CDC	: Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezleri
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CP	: Karbapenemaz üreten <i>Enterobacteriaceae</i>
CPE	: Karbapenemaz üreten <i>Enterobacteriaceae</i>
CRAB	: Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>
CRE	: Karbapenem dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>
CRPA	: Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTR	: Tedavisi zor mikroorganizma
ECDC	: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi
ERCP	: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi
ESICM	: Avrupa Yoğun Bakım Derneği
EUCAST	: Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
FUBC	: Kontrol kan kültürü
GNB	: Gram negatif bakteremi
ESBL	: Extended spectrum beta laktamases
GSBL	: Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HK	: Hastane kaynaklı
KDE	: Kan dolaşımı enfeksiyonu
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
MALDI-TOF MS	: Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi

MBL	: Metallo beta laktamaz
MDR	: Çoklu ilaca direnç
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
Non-CP	: Karbapenemaz üretmeyen
PBS	: Pitt bakteremi skoru
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PDR	: Tüm ilaçlara direnç
PPV	: Pozitif prediktif değer
qPitt	: quick Pitt
qSOFA	: quick SOFA
SIRS	: Sistemik inflamatuvar cevap sendromu
SOFA	: Sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi
SSC	: Sepsis Hayatta Kalma Kampanyası
TK	: Toplum kaynaklı
XDR	: Yaygın ilaç direnci
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gram negatif bakteremi (GNB), toplum ve hastane kaynaklı sepsisin önemli ve sık nedeni olup kan dolaşımı enfeksiyonlarının (KDE) neredeyse yarısını oluşturmaktadır (1). Ateş, üşüme titreme en sık semptom olup enfeksiyon kaynağına göre muayene bulgusu değişebilmektedir. Tanı kan kültüründe gram negatif bakterilerin izole edilmesi ile konulmaktadır. En sık izole edilen bakteri *E.coli* olup hastane kaynaklı (HK) GNB'de *P.aeruginosa* ikinci sırayı almaktadır. Altta yatan hastalık, immün durum, son üç ay içinde hastane yatışı ve antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyon riskini arttırmaktadır (2). Ampirik tedavi başlanırken bu risk faktörleri ve hastalığın ciddiyeti göz önünde bulundurulmalı, mikroorganizma tipi ve duyarlılık sonucuna göre tedavi yeniden düzenlenmelidir.

GNB'ye bağlı mortalite yüksek olup septik şoklu hastalarda %12-38 arasında değişmektedir (3). Uygunsuz ampirik tedavi, artan yaş, enfeksiyon kaynağı, mikroorganizmanın direnç profili ve komorbiditeler mortaliteye etki ettiği bilinen faktörler arasındadır (4, 5, 6). Bir yıllık takip sonucunda uzun dönem mortalite ve morbidite sonuçlarının araştırıldığı bir çalışmada ölüm oranı %36,2 olup geç mortalitenin bağımsız belirleyicileri *P.aeruginosa* ile enfeksiyon, dirençli antimikrobiyal profil, Charlson komorbidite indeksi (CCI) ve indeks kan kültürü sonrası hastanede kalış süresi olarak bulunmuştur (7). Direnç genlerinin gram negatif bakteriler arasında kolayca aktarılabilmesi ve yeni gelişen antibiyotiklere dahi direnç görülmesi nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gelecek araştırma ve antibiyotik geliştirme çalışmalarına önemli bir bütçe ayırmıştır (8).

GNB sıklığının artması ve mortalitenin yüksek olması, hastaları doğru sınıflandırma ve müdahale etme amacıyla klinisyenleri birtakım skorlar geliştirmeye yönlendirmiştir. Yaygın kullanılan skorlar arasında Pitt bakteremi skoru (PBS), sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi (SOFA), quick SOFA (qSOFA), sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) bulunmaktadır (9). Genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten

Enterobacteriaceae (CPE) ailesi için üretilen INCREMENT skorları 2016'da ülkemizin de arasında bulunduğu çok uluslu bir çalışmada geliştirilmiş ve doğrulanmıştır (10, 11).

SOFA hesabı ayrıntılı laboratuvar tetkiki gerektirdiğinden yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışındaki hastalarda kullanımı kısıtlıdır. SIRS skoru ise sistemik inflamasyonu tanımlamada iyi olup, hayatı tehdit eden enfeksiyon ayırımında kullanışlı değildir (1). PBS yaklaşık 30 yıldır kullanılmakla beraber hiperterminin mortaliteye etkisinin az olması ve mekanik ventilasyon ihtiyacının solunum yetmezliğinin geç göstergesi olması nedeniyle quick Pitt (qPitt) skoru geliştirilmiştir (1). Ülkemizde gram negatif bakteremilerde qPitt skorunun değerlendirildiği bir çalışma bilginiz dahilinde bulunmamaktadır.

Çalışmanın primer amacı hastanemizde gram negatif bakteremi hastalarında 14 ve 28 günlük mortalite ile ilişkili faktörlerin ortaya konmasıdır. Çalışma sonucunda prognoz ile ilişkili yeni faktörler tespit edilirse var olan skorların geliştirilmesine çalışılacak ve ileride yeni skorun validasyonu planlanacaktır.

Çalışmanın sekonder amaçları;

1. PBS, qPitt, qSOFA ve SIRS skorlarının tüm hastalarda mortaliteyi kestirme gücünün karşılaştırılması
2. PBS, qPitt, qSOFA ve SIRS skorlarının GSBL ve CP *Enterobacteriaceae* alt gruplarında mortaliteyi kestirme gücünün karşılaştırılması
3. Hastalık şiddeti qPitt skoruna göre ayarlanmış hastalarda uygun ampirik tedavinin mortaliteye etkisinin araştırılması
4. Antimikrobiyal direncin mortaliteye muhtemel etkisinin değerlendirilmesi
5. GSBL- *Enterobacteriaceae* alt grubunda INCREMENT-ESBL klinik sonuçlar yönünden değerlendirilmesi
6. CP- *Enterobacteriaceae* alt grubunda INCREMENT-CPE skorunun klinik sonuçlar yönünden değerlendirilmesi

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gram Negatif Bakteremiye Genel Bakış, Epidemiyoloji ve Patogenezi

Bakteremi, kan dolaşımında bakteri saptanması olup, uzayan yaşam süresi ve artan immunsupresif tedavi kullanımı ile sıklığı giderek artmaktadır. Bu durum antibiyotik çeşitliliği ve destekleyici tedavideki ilerlemeye rağmen mortalite ve morbiditede artışa neden olmakta ve küresel sosyoekonomik yük oluşturmaktadır (12). Gram negatif bakteremiler, tüm KDE'nin dörtte biri ile yarısını oluşturmaktadır. Altta yatan hastalık, coğrafi bölge, edinim yolu, sağlık hizmeti sunumu ve risk faktörlerine göre bu oran değişebilmektedir (13). Bu nedenle KDE epidemiyolojisindeki değişimlerin sürekli olarak izlenmesi; tanı yaklaşımı, tedavi stratejileri ve önleme programlarının düzenlenmesi için önemlidir.

SENTRY'nin 20 yıllık verilerinin analiz edildiği epidemiyolojik bir çalışmada 1997-2004 döneminde en sık izole edilen bakteremi etkeni *S.aureus* iken 2005'ten sonra yerini *E.coli* almıştır. Üçüncü ve dördüncü sırayı *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* izlemiştir. Toplum kaynaklı (TK) GNB'de en sık etken *E.coli* iken HK-GNB'de *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* olarak tespit edilmiştir. *Enterobacteriaceae*'da çoklu ilaca direnç (MDR) sıklığı en fazla HK-KDE izolatları arasında izlenmekle beraber 1997'de %6,2 iken 2016'da %15,8'e yükselmiştir. Non-fermenterlerde bu oran *P.aeruginosa* için %26,3, *A.baumannii* için %70,6'dır (14).

GNB insidans ve epidemiyolojisini etkileyen faktörlerden biri de sıcaklık ve mevsimsellik. GNB yaz aylarında daha yaygınken kış aylarında gram pozitif bakteremi daha sık görülmüştür. *Acinetobacter* spp. enfeksiyonları, yaz aylarında kış aylarına kıyasla %52 artışla en büyük mevsimsel değişimleri sergilerken, *E.coli* sıklığı %12 artmıştır (15). Al-Hasan ve arkadaşlarının *Enterobacter* spp. enfeksiyonlarının değerlendirdiği çalışmada ise anlamlı fark bulunmamıştır (16).

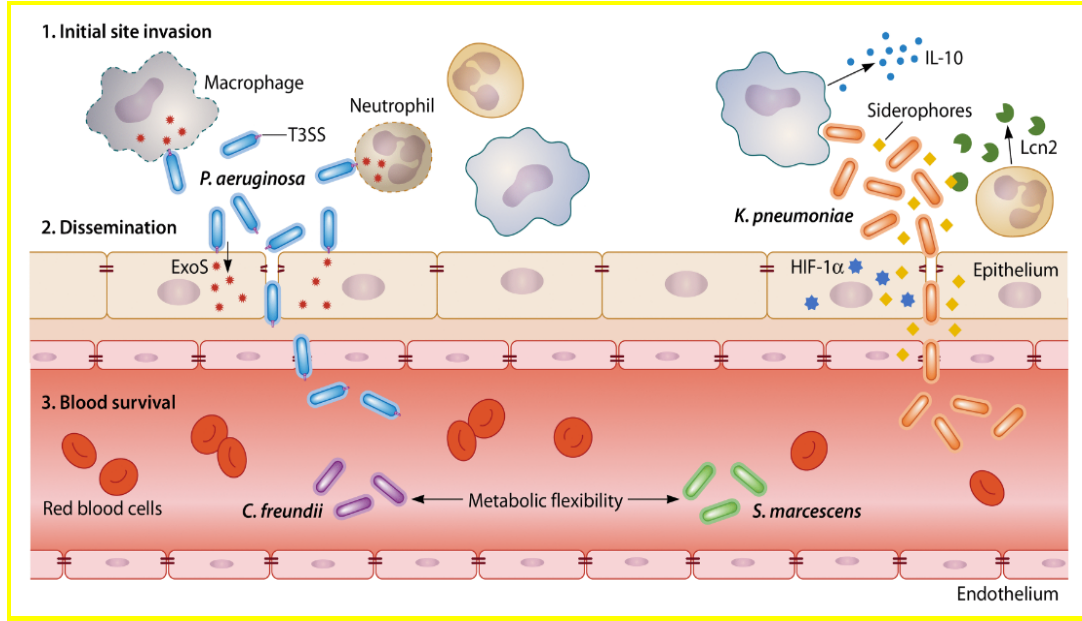
Kemik iliği nakli, solid organ nakli, karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, glukokortikoid tedavisi almak ve diyalize girmek GNB ilişkili komorbid faktörler olarak tespit edilmiştir (17, 18). Hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada erkek cinsiyet, febril nötropeni öncesi hastanede kalış ve nötropeni süresi, lösemi ve allogeneik nakil alıcıları, radyoterapi, steroid kullanımı ve dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon GNB ile ilişkili bağımsız faktörler olarak bulunmuştur (5).

Primer enfeksiyon kaynağı ile ilgili diğer konak faktörleri de sekonder bakteriyemi gelişimini etkileyebilir. Örneğin, *E. coli* bakteriürisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada üriner retansiyonu ve ürogenital cerrahi bakteremi gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (19). Prostat biyopsisi ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) prosedür ilişkili risk faktörleridir (20, 21). *Serratia*, *Burkholderia* spp. gibi çevresel patojenler ise hastane veya ilaç tedavisi ilişkili salgınlara neden olabilmektedir.

Enfeksiyon kaynağının belirlenmesi ampirik tedaviye yön vermekte olup GNB olan kritik hastalarda en sık kaynaklar solunum yolu ve santral venöz kateterdir (22). Yaşlı hastalarda ise üriner sistem olarak tespit edilmiştir (23). Gastrointestinal sistem, safra yolları ve yumuşak doku daha nadir görülen kaynaklardır. Sitotoksik kemoterapi alan, splenektomize ve santral venöz kateteri olan hastaların başvurusunda ise primer kaynak tespit edilemeyebilir.

Gram negatif bakteremi patogenezi incelendiğinde üç aşamada geliştiği görülmüştür (Şekil 1). İlk aşamada bakteri tarafından enfeksiyon kaynağının kolonizasyonu veya invazyonu gerçekleşmekte, bunu konakçı savunma faktörlerinin aşılması kan dolaşımına geçişi izlemektedir (12). Son basamak bakterinin kan dolaşımı ve organlarda devamlılığı için adaptasyonudur. Rezervuar genellikle gastrointestinal sistem (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) ve çevresel kaynaklardır (*P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *S. marcescens*). Rezervuara maruziyet sonrası primer bakteremi gelişebileceği gibi farklı bir enfeksiyon (pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi) sonucu ikincil

bakteremiye ilerleyebilir. Fazlar için tanımlanan bakteriyel virulans faktörleri kapsül üretimi, fimbria vb. tutunma faktörleri ve metabolik çeşitliliğidir. Örneğin *K.pneumoniae* kapsüler protein üretimi ile fagositozdan kaçır ve üçüncü faz olan dolaşımda devamlılık sağlar. *A.baumannii* insan serum albumin maruziyeti sonrası beta laktamaz üretimini artırır ve beta laktam tedavisine dirençli hale gelir (12).



Şekil 1. Gram negatif bakteremi patogenezinin üç fazı (12)

2.2. Klinik

Gram negatif bakteremisi olan hastaların en önemli ve erken başvuru semptomu üşüme- titreme eşlik eden ateştir (24). Oryantasyon bozukluğu, hipotansiyon ve solunum yetmezliği sepsis/ septik şok gelişimini gösteren bulgulardır ve gram negatif bakteremisi olan hastaların %25'inde görülmektedir (25). Belirti ve bulgular genellikle enfeksiyonun kaynağına, hastalık şiddetine ve organ disfonksiyonuna göre değişmekle birlikte; febril nötropeni gibi mukozal bariyerin hasar gördüğü durumlarda, splenektomize veya giriş yeri normal olan kateter enfeksiyonlarında muayenede belirgin kaynak bulunamayabilir ve ateş tek bulgu olabilir.

2.3. Tanı

Gram negatif bakteremi tanısı periferik kan kültüründe gram negatif basil üremesi ile konulmaktadır. Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS), Filmarray Blood Culture ID Panel (BCID), T2 Bacteria Panel, otomatize sistem Accelerate Pheno gibi tanı testleri bakteri türü tanımlama süresini kısaltmakta ve uygun tedaviye daha hızlı geçilmesini sağlamaktadır (26).

Antimikrobiyal duyarlılık testi için geleneksel yöntemler, otomatik sistemler ve daha yeni moleküler teknikler dahil olmak üzere birçok farklı yöntem mevcuttur. İçsel direnç, bir antimikrobijale karşı, bir türün tüm veya hemen hemen tüm üyelerinin sergilediği doğal dirençtir ve duyarlılık testini gereksiz kılar. Duyarlılık testinin amacı, terapötik olarak kullanılacak antibiyotiklere karşı kazanılmış direncin derecesini belirlemektir.

Geleneksel antimikrobiyal duyarlılık test yöntemleri, antimikrobiyal aktivitenin doğrudan ölçümünü sağlayan fenotipik in vitro testlerdir. Bu teknikler, belirli bir antimikrobiyal maddenin klinik bir bakteriyel izolata karşı etkinliğini, söz konusu maddenin varlığında bakteriyel büyümeyi değerlendirerek ölçer. Klinik laboratuvarlarda gerçekleştirilen antimikrobiyal duyarlılık testlerinin çoğu, doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar sağladıkları için bu geleneksel yöntemlere dayanmaktadır. Birkaç sınırlaması vardır; güç üreyen bakterilerin duyarlılık çalışmasını zorlaştırır, standart koşulların sağlanması gereklidir ve heterodirenç tespit edilemeyebilir. Kalitatif ve kantitatif yöntemler olarak ikiye ayrılır. Kalitatif yöntemler disk difüzyon veya Kirby-Bauer metodunu içerir. Zon çapı ile duyarlılık belirlenir, MİK elde edilmez. Kantitatif metotlarla MİK sonucu verilir, farklı antibiyotiklerin belirli bir organizmaya karşı in vitro etkinliğinin karşılaştırılmasında en iyi yöntem olduğu düşünülmektedir. Agar dilüsyon, sıvı dilüsyon (makro/mikro) ve gradient metot kantitatif testlerdir.

Otomatize sistemler fotometrik, florometrik veya türbidimetrik yöntemlerle insan gözüne göre daha ince değişiklikleri tespit edebildiği ve

daha hızlı sonuç verdiği için kullanımı giderek artmaktadır. Ancak maliyetli oluşu ve güncellenen kriterlerin veri tabanına dahil edilmesi gerekmektedir.

Fenotipik yöntemler, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antimikrobiyal duyarlılık testinin temel taşı olmaya devam etse de spesifik direnç genlerini tespit eden moleküler testler rutin kullanıma giderek daha fazla dahil edilmektedir. Antibiyotik direnci sağlayan bakteriyel nükleik asit dizilerini saptamak için yaygın olarak kullanılan teknikler, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve deoksiribonükleik asit (DNA) hibridizasyonunu içermektedir.

Antimikrobiyal direnç tespit edilen suşlarda GSBL ve karbapenemaz testleri çalışılmaktadır. Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) kriterleri olmadığından AMP-C tanımlanması zordur. GSBL üretimi genellikle disk/mikrodilüsyon ile test edilmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli bir mikroorganizmanın sefamisinlere duyarlı olduğu görüldüğünde klavulanat varlığında duyarlılık artışı için doğrulayıcı test yapılmaktadır. Doğrulama testleri klavulanik asit ve indikatör sefalosporin ve/veya monobaktam arasındaki sinerjinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. Bu testler otomatize sistemler (Vitek, MicroScan ve BD Diagnostic), kombine disk yöntemi, çift disk sinerji testi, klavulanat eklenmiş E-test şeridi veya mikrodizilemeyi içermektedir.

Karbapenem direncinin saptanması, her zaman karpanemaz üretimini işaret etmemektedir. Ancak seftazidim-avibaktam direnci veya aztreonam duyarlılığının korunmuş olması metallo beta laktamaz (MBL) varlığını düşündürmektedir. Fenotipik testler karbapenemaz varlığını gösterir ancak karbapenemaz türleri arasında ayırım yapmamaktadır. Kromojenik besiyerleri, Modifiye Hodge testi, inhibitör bazlı yöntemler, biyokimyasal yöntemler (Carba-NP, Blue-Carba gibi), MALDI-TOF MS ve immunokromatografik tetkikler bu testler arasındadır. PCR, klonlama ve sekanslama, oligonükleotid hibridizasyonu genotipik testlerdir. Gene spesifik olduğundan her bir karbapenemaz için ayrı ayrı test yapılmalı veya paneller kullanılmalıdır. Negatif

olması yalnızca bakılan türlerin olmadığını göstermekte ve karbapenemaz üretimini dışlamamaktadır.

2.4. Mikrobiyoloji ve Direnç

Bakteremiye neden olan gram negatif etkenlerin epidemiyolojisi edinim yoluna ve primer enfeksiyon kaynağına göre değişmektedir. Toplum kaynaklı ve sağlık bakımı ilişkili gram negatif bakteremilerde en sık etkenler *E.coli* ve *K.pneumoniae*, hastane kaynaklı bakteremilerde ise *E.coli* ve *P.aeruginosa*'dır (27, 28, 29). Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda artmış antibiyotik kullanımı *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* spp. gibi içsel ve edinilmiş antibiyotik direnci olan non-fermenter gram negatif basillerle enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

Bir patojenin antibiyotiğe duyarlı ve dirençli olarak belirlenmesi laboratuvarın ana görevlerinden biridir ve sıklıkla minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ile ifade edilmektedir. Dirençli bir MİK antibiyotik başarısızlığını ön görürken, duyarlı MİK başarıyı garanti etmemektedir. Başarısızlık azalmış penetrasyon, azalmış aktivite veya inokulum etkisinden kaynaklanabilmektedir. Ayrıca enfeksiyon bölgesindeki ve laboratuvar şartlarındaki çoğalma ortamları büyük ölçüde farklı olduğu da unutulmamalıdır.

Antibiyotiklere direnç mekanizmaları incelendiğinde majör olarak sekiz mekanizma tespit edilmiştir. Bunlar; enzimatik inaktivite, geçirgenlikte azaltma, effluks pompası, hedef bölge değişimi veya hedef alanın korunması, inhibe edilen sistemin bypass edilmesi ve antibiyotiğin bağlanmasıdır. Enzimatik inaktivitenin en iyi örneği GNB'de sık kullanılan beta laktamlara direnç gelişiminin ana mekanizması olan beta laktamazlardır (30).

Beta laktamazlar periplazmik aralıkta beta laktam halkasının amid bağı parçalayarak antibiyotik yıkımına neden olur. 1980'de Ambler tarafından moleküler yapılarına göre, 1995'te Bush, Jacoby, Medeiros tarafından biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre sınıflandırılmışlardır. Ambler A sınıfı beta laktamazlardan TEM, SHV, CTX

penisilin ve sefalosporinleri inhibe ederken KPC, IMI, SME karbapenemleri hidrolize eder. B sınıfı beta laktamazlar (IMP, VIM, NDM) diğerlerinden farklı olarak aktif bölgesinde çinko içerir, aztreonam hariç tüm beta laktamları hidrolize eder. Amp-C sınıfı beta laktamazlar sefepim ve karbapenemler hariç tüm beta laktam antibiyotikleri parçalar. Kromozomal veya plazmid aracılı aktarılabılır. Antibiyogramda bu enzimi içeren bir bakteri bu antibiyotiklere duyarlı görünse bile antibiyotik ile karşılaştığında indüksiyonla aşırı enzim üretimi sonucu dirençli hale gelebilir. D sınıfında oksasilinazlar (OXA) bulunur; penisilin, sefalosporin ve karbapenemleri hidrolize edebilir (30).

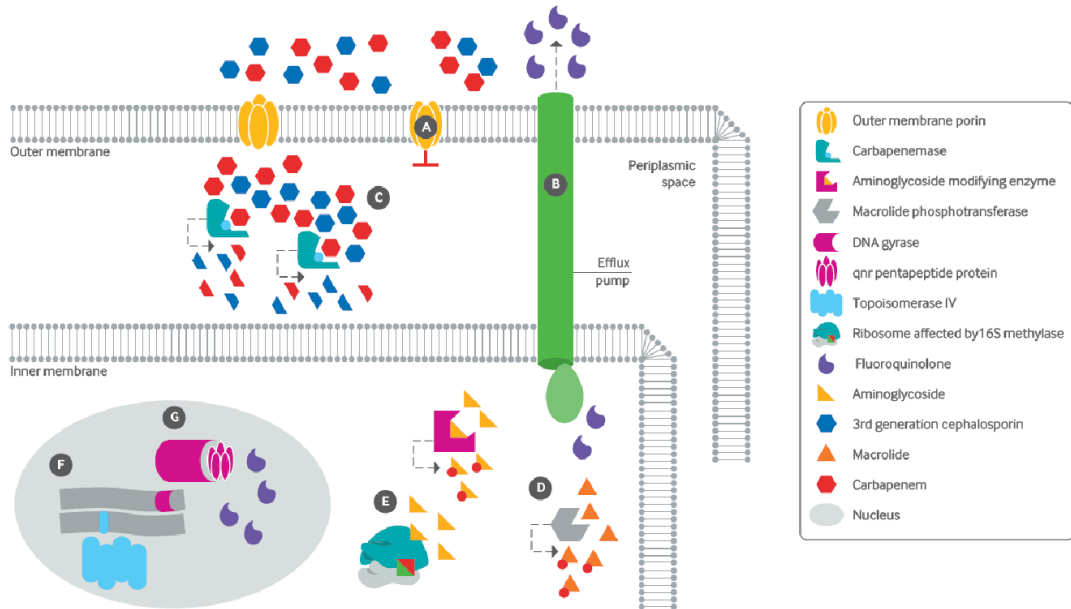
Tablo 1. Beta laktamazların Ambler sınıflandırması

SINIF	SUBSTRAT	ÖRNEK ENZİM- ANTİBİYOTİK	AKTİF BÖLGE
A	Penisilinler Sefalosporinler Karbapenemler	- TEM, SHV, CTX, PER: Penisilin ve sefalosporinler - KPC, IMI, SME: Karbapenemler	Serin
B	Karbapenemler	- IMP, VIM, NDM	Çinko
C	Sefalosporinler	- Kromozomal AmpC	Serin
D	Penisilinler Sefalosporinler Karbapenemler	- OXA-1, OXA-10: penisilinler - OXA-11, OXA-15: Sefalosporinler - OXA-23, OXA-48: Karbapenemler	Serin

Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar penisilinler, sefalosporinler ve aztreonamı inhibe ederken genellikle karbapenemlere duyarlı kalır. Beta laktam dışı antibiyotikleri inaktive edemez; ancak GSBL direnç genleri kinolon ve aminoglikozid direnci gibi çoklu direnç genleri ile beraber taşındığından bu antibiyotiklere direnç görülebilir. GSBL genleri tüm gram negatif bakterilerde görülebilmekle beraber en sık *E.coli*, *K.pneumoniae*, *K.oxytoca* ve *P.mirabilis*'te tespit edilmiştir (31).

Beta laktam antibiyotik direnç mekanizmaları arasında beta laktamazlar dışında porin kaybı ve efflux mekanizması ile hücre içi antibiyotik konsantrasyonunu azaltılması, penisilin bağlayıcı protein değişimi ile hedef bölgeye tutunmanın önlenmesi bulunur (Şekil 2).

Beta laktam dışı antibiyotiklerden sık kullanılan kinolonlara direnç DNA giraz ve topoizomeraz IV mutasyonu, qnr proteinleri ile hedef taklidi ve efluks pompası ile izlenmektedir. Aminoglikozid direnci ise genellikle asetilaz, aminoaçil transferaz, fosfotransferazlar ile ilaç modifikasyonu, 16 rRNA metilaz ile hedef mutasyonu veya efflux pompası yoluyla ilacın dışarı atımı ile gerçekleşmektedir (32).



Şekil 2. *Enterobacteriaceae*'da antibiyotik direnci mekanizmaları

- A) Porin kaybı/ değişikliği
- B) Efluks pompası
- C) Periplazmik alanda bulunan beta laktamazlar
- D) Hücre içi enzimler (örn: aminoglikozid modifiye edici)
- E) 16S rRNA metilaz ile hedef mutasyonu
- F) DNA giraz ve topoizomeraz genlerinde mutasyon ile kinolonların etkisiz hale getirilmesi

G) Qnr proteinlerinin hedef taklidi yoluyla kinolonların DNA giraza bağlanmasını önlemesi (32)

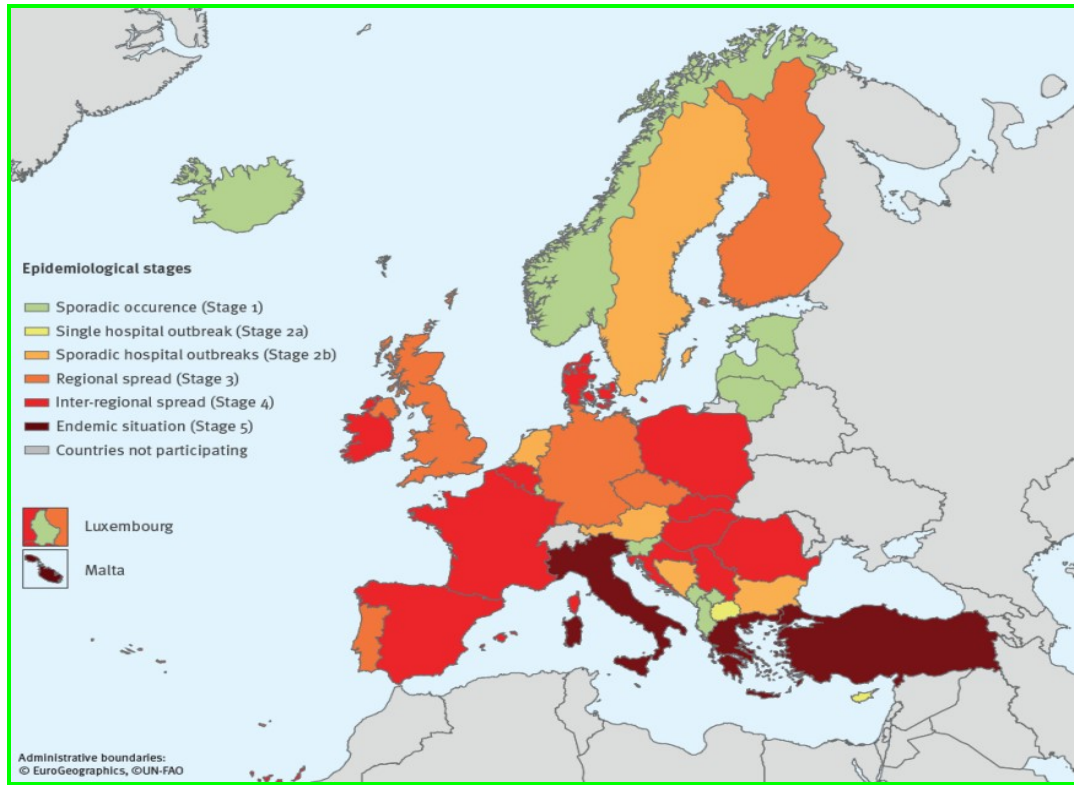
Çoklu ilaç direnci (MDR), yaygın ilaç direnci (XDR) ve tüm ilaçlara direnç (PDR) tanımlarının çalışmalar arasında farklılık göstermesi süreyans verilerinin güvenilir bir şekilde karşılaştırılmasını ve direnç sorunu boyutunun anlaşılmasını zorlaştırmıştır. Bu nedenle Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) 2011'de toplanmış CLSI, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından belirlenen sınır verilerini kullanılarak ortak bir tanım oluşturulmuştur (33). Böylece hem yerel hem de uluslararası düzeyde antimikrobiyal direnç eğilimlerini güvenilir bir şekilde takip edilmesi ve karşılaştırılabilir verilerin tutarlı bir şekilde elde edilmesi sağlanmıştır. Antimikrobiyal kategoriler mikroorganizma ve kazanılmış direnç profiline göre belirlenmiş, içsel direnç hariç tutulmuştur. Bu kategoriler geniş spektrumlu sefalosporinler, karbapenemler, beta laktam-beta laktamaz inhibitörleri (BL/BLI), kinolonlar, glisiklinler, monobaktamlar, fenikoller, fosfonik asitler, tetrasiklinler ve polimiksinleri içermektedir. MDR üç ve üzeri kategoride en az bir ajana, XDR iki veya daha az kategori dışında tüm sınıflarda en az bir ajana ve PDR ise listelenen tüm antibiyotiklere direnç görülmesi olarak tanımlanmıştır. XDR değerlendirmesi için 17 grup antibiyotiğin değerlendirilmesinin külfeti, kategori başına bir direnç gerekliliği, etkinlik ve toksisiteden bağımsız tüm ajanlara eşit ağırlık verilmesi nedeniyle 2018'de tedavisi zor mikroorganizma (DTR) tanımı önerilmiştir. DTR; mikroorganizmanın karbapenem, beta laktam ve florokinolon kategorilerinde bildirilen tüm ajanlara orta duyarlı veya dirençli görülmesi olarak tanımlanmıştır (34). CDC sınıflamasına göre avantajı, birinci basamak ajanların klinik önceliğini dahil etmesidir. Bir çalışmada DTR artmış mortalite ilişkili gösterilirken, DTR olmadan karbapenem veya 3. kuşak sefalosporin direnci mortaliteyi değiştirmediği görülmüştür. Bu nedenle DTR sınıflamasının epidemiyolojik ve klinik açıdan daha anlamlı olabileceği öne sürülmüştür (35).

Küresel olarak her yıl yaklaşık 700.000 ölüm antibiyotik dirençli enfeksiyonlara bağlanmakta ve bu sayının 2050'de 10 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (36). ECDC verilerine göre, antibiyotiğe dirençli bakteriler 2015 yılında Avrupa'da 600.000 enfeksiyona ve 27.000 atfedilebilir ölüme neden olmuştur. Hem vaka sayısı hem de atfedilebilir ölümler açısından bu hastalık yükünün neredeyse %70'ini çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakteriler oluşturmaktadır (37). 2019 CDC verilerine göre ise antimikrobiyal dirençli patojenler 2012'den 2017'ye kadar yılda 2.800.000'den fazla enfeksiyona ve 35.000'den fazla ölüme neden olmuştur. Önemli hastalık yükü, mevcut tedavilerin azlığı, yavaş ilerleyen yeni antibiyotik üretimi ve artan mortaliteyle nedeniyle DSÖ gelecekteki araştırma ve geliştirme yatırımları için karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB), karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) ve üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacteriaceae*'ya öncelik vermiştir (8).

ABD'de bakteri kültürlerinde tanımlanan GSBL-*Enterobacteriaceae* insidansı, toplum kökenli enfeksiyonların artmasına bağlı olarak 2012'den 2017'ye %53 artış göstermiştir. 2017-2019 ATLAS verilerine göre GSBL üretimi *E.coli*'de %23,7 ve *K.pneumoniae*'de %35,1 saptanmış, en sık tanımlanan CTX-M olmuştur (31).

CRE, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 13.000'den fazla nozokomiyal enfeksiyondan sorumludur ve 1.000'den fazla ölüme katkıda bulunmaktadır (38). Karbapenem direnci, karbapenemaz üretimine göre sınıflandırılmaktadır. Karbapenemaz üreten (CP) CRE prevalansının en yüksek olduğu kabul edilen bölgeler ve ülkeler Hindistan alt kıtası (NDM), Amerika Birleşik Devletleri, İsrail, Yunanistan ve İtalya (KPC), Türkiye, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'dır (OXA-48) (39). Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*'nin epidemiyolojik dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Küresel CRE insidansının analiz edildiği bir çalışmada *E.coli*'de %1,1, *K.pneumoniae*'de %13,3 ve *E.cloacae*'de %3,8 oranında karbapenem direnci saptanmıştır. Karbapenemaz üretmeyen (non-CP) CRE oranları ise *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *E.cloacae*'da sırasıyla %39,2, %17,4 ve %27'dir. En sık

tanımlanan karbapenemaz enzimi *K.pneumoniae*'de KPC, *E.coli* ve *E.cloacea*'da NDM olmuştur (31). Hastanemizin de yer aldığı çok merkezli bir Avrupa çalışmasında CRE enfeksiyonları için ana risk faktörleri önceki kolonizasyon, üriner kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik maruziyetidir (40). CRE kolonizasyonu için ECDC tarafından bildirilen risk faktörleri ise son 12 ay içinde hastane yatış öyküsü, son 12 ayda kemoterapi, diyaliz almak, son 12 ay içinde bilinen CRE taşıyıcılığı ve bilinen bir CRE taşıyıcısı ile epidemiyolojik bağlantıdır (39).



Şekil 3. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae'nin epidemiyolojik durumu(39)

CDC, 2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye kaldırılan hastalarda 32.600 MDR *P.aeruginosa* enfeksiyonu vakasının meydana geldiğini ve bunun 2.700 ölümlle sonuçlandığını bildirmektedir. Karbapenemaz üretimi, Amerika Birleşik Devletleri'nde *P.aeruginosa*'da karbapenem direncinin nadir bir nedenidir, ancak dünyanın diğer bölgelerinde CRPA'nın %20'den fazlasında tanımlanmıştır (36). ATLAS çalışmasında bu

veriyi doğrular şekilde *P.aeruginosa*'da CR oranı %20,3, non-CP CRPA sıklığı %76,5 ve karbapenemazlar içinde ana direnç mekanizması VIM olarak saptanmıştır (29).

Türkiye, Avrupa'daki en yüksek bakteriyel direnç oranlarından birine sahip olup CRE endemik görülmektedir (39). Avrupa antimikrobiyal direnç sürveyansı 2021 verilerinin paylaşıldığı çalışmada ülkemizde *K.pneumoniae* suşlarının neredeyse yarısında (%49,1), *Acinetobacter* suşlarının ise %93,3'ünde karbapenem direnci saptanmıştır (Tablo 2). Bu hastaların çoğu erkek ve 65 yaş üzerindedir (41).

Tablo 2. Avrupa antimikrobiyal direnç sürveyansı

	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>A.baumannii</i>
3. kuşak sefalosporin	%50,2	%75,4	-	-
Karbapenem	%4,7	%49,1	%39,1	%93,3
Florokinolon	%50,9	%68,6	%33,1	%94,6
Aminoglikozid	%24,6	%43,2	%17,8	%85,3
Piperasilin-tazobaktam	-	-	%32,5	-
Seftazidim	-	-	%28,1	-
3 ajana direnç	%15,9	%38,7	%28,1	%84,8

2023-2021 Türkiye verileri, ECDC

2.5. Tedavi

GNB yönetimi hızlı ve uygun antibiyotik tedavisi, destekleyici tedavi, yakın izlem ve kaynak kontrolünü içerir. Antibiyotik tedavisi ampirik ve hedeflenen tedavi olmak üzere ikiye ayrılır. Bakteremiden şüphelenildiğinde / üreme bildirildiğinde olası patojenleri kapsayacak şekilde başlanan tedavi ampirik,

etken ve antimikrobiyal duyarlılık sonucuna göre düzenlenen tedavi hedeflenen tedavi olarak adlandırılır.

2.5.1. Ampirik tedavi

Ampirik tedavi edinim yolu, hastaya ait faktörler (alerji, karaciğer veya böbrek hasarı gibi), primer kaynak, sepsis/septik şokta olma, MDR risk faktörleri taşıma, gram boyama verileri, son 6 ay içindeki kültür sonuçları, son 30 gün içindeki antibiyotik maruziyeti ve yerel direnç verilerine göre başlanmakta ve antimikrobiyal duyarlılık testlerine göre tedavi yeniden düzenlenmektedir (8).

Toplum kaynaklı gram negatif bakteremili hastalar için, sağlık bakımı maruziyeti (yakın zamanda hastaneye yatış, hemodiyaliz, uzun süreli bir bakım tesisinden yatış ve yakın zamanda intravenöz antibiyotikler veya kemoterapi dahil) *P.aeruginosa* ile enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu nedenle ampirik tedavi sırasında kapsam açısından değerlendirilmelidir. MDR mikroorganizma ile kolonizasyon/ enfeksiyon öyküsü veya MDR prevalansı yüksek olan ortamlarda hastane kaynaklı enfeksiyonlarda ve gram negatif bakterilere etkili antibiyotik altında yeni gelişen sepsis/ septik şok durumunda MDR organizmalar kapsanmalı, kombinasyon tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca sepsis/septik şokta olan hastalarda terapötik düzeylere hızla ulaşılması ve direnç gelişiminden kaçınılması için beta laktamlar uzamış infüzyon verilmelidir (42).

2.5.2. Hedeflenen tedavi

Kültür sonuçları ve duyarlılık verileri elde edildikten sonra tedavi spesifik patojene göre ayarlanmalıdır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi bu ajanlara dirençli CRE, CRAB, CRPA gibi organizmaların seçilimine yol açabilmektedir. Ampirik olarak kombinasyon rejimi başlandıysa mikroorganizmanın duyarlı olduğu en dar spektruma sahip tekli ajana geçilmelidir (aminoglikozidler ve tigesiklin hariç). Bazı durumlarda ise daha duyarlı bir ajana duyarlı test edilse bile daha geniş spektrumlu antibiyotik hedeflenen terapi için seçilebilir (GSBL, AMP-C, CRE gibi).

Giderek artan çoklu ilaca dirençli gram negatif bakterilerle enfeksiyonlara karşı şu anda sınırlı olan antibiyotik seçeneği, klinisyenlerin uygun tedavi ve mortaliteye ilişkin endişesini arttırmış, bu nedenle birçok ülke kendi epidemiyolojik verilerine göre tedavi stratejileri geliştirmiştir. IDSA ve ESCMID tarafından uluslararası kılavuzlar yayınlanmış olup aşağıda özetlenmiştir (38, 43, 44).

- GSBL-*Enterobacteriaceae* için üriner sistem dışı kaynaklarda karbapenem tedavisi kullanılmalıdır. Septik şok olmayan KDE hastalarında meropenem veya imipenem yerine ertapenem tercih edilebilir. Çelişkili sonuçlar olması nedeniyle yeni kanıtlar elde edilene dek duyarlı olsa dahi sefamisin grubu antibiyotikler, sefepim ve piperasilin tazobaktam kullanımından kaçınılmalıdır. Yeni BL/BLI ajanlar daha dirençli enfeksiyonlarda kullanılmak üzere rezerve edilmelidir.
- AMP-C *Enterobacteriaceae* tedavisinde düşük riskli etkenlerde (*S.marcescens*, *M.morganii*, *Providencia spp.*) duyarlılığa göre karar verilmelidir. Yüksek bakteri yükü ve sınırlı kaynak kontrolü halinde seftriakson duyarlı olsa bile sefepim tercih edilmelidir. Orta-yüksek riskli etkenlerde (*E.cloacea*, *K.aerogenes*, *C.freundii*) sefepim ilk seçenek olup MIC ≥ 4 mcg/mL ise GSBL ortak üretim olabileceğinden karbapenem tedavisi önerilmektedir. Yeni çalışma sonuçları elde edilene kadar orta-yüksek riskli etkenlerle ciddi enfeksiyonlarda piperasilin tazobaktam kullanımından kaçınılmalıdır. Kinolonlar, aminoglikozidler, trimetoprim sülfametaksazol ve tetrasiklin AMP-C indükleyicisi ve substratı olmadığından, kaynak ve klinik duruma göre intavenöz veya oral kademeli tedavi seçenekleri arasındadır.
- CRE tedavisinde yaklaşım direnç genine ve antibiyotiklerin ulaşılabilirliğine göre değişmektedir. KPC ise seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam; NDM ise seftazidim-avibaktam ile aztreonam kombinasyonu veya sefiderokol; OXA-48 ise seftazidim-avibaktam tercih edilmelidir. Sadece polimiksin, aminoglikozid, tigesiklin veya fosfomisine duyarlılık mevcut veya yeni BL/BLI ulaşılabilir değilse birden fazla aktif ajanla kombinasyon verilmelidir. Meropenem MIK >8 mcg/mL ise uzamış infüzyon olsa da kombinasyonda kullanılmamalıdır.
- CRPA, geleneksel karbapenem dışı beta laktamlara duyarlı ise duyarlılık testi tekrarlanmalı ve sonuç aynıysa beta laktamlar uzamış infüzyonla verilmelidir. Ancak kaynak kontrolü olmayan veya orta-şiddetli hastalığı olanlarda seftolozan tazobaktam, seftazidim avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam monoterapi veya bu ajanlara ulaşamıyorsa sefiderokol tedavisi tercih edilmelidir. Bu ajanlara direnç görülen ciddi enfeksiyonlarda polimiksinler, aminoglikozidler veya fosfomisin ile tedavi edilirken, iki in vitro aktif ilaçla tedavi kombinasyon önerilmektedir. Uygulanan ajandan bağımsız olarak *P.aeruginosa* antibiyotik maruziyeti sonrası ek direnç mekanizmaları kazanabildiğinden hasta klinik yanıt açısından yakın izlenmelidir.
- CRAB ile orta ve şiddetli enfeksiyonlarda klinik iyileşme görülene dek en az iki aktif ajanla tedavi önerilir. Meropenem uzamış infüzyonu üçüncü bir ajan olmadan polimiksinlerle kombine verilmemelidir. Klinik yanıt alınan veya uzun süreli tedavi planlanan hastalar monoterapiye geçiş açısından değerlendirilmelidir. Ampisilin

sulbaktam dirençli ise yüksek doz tigesiklin veya polimiksin tedavisi tercih edilebilir; ancak ampisilin sulbaktam direnci olsa bile yüksek dozda (9 gr sulbaktam) kombinasyon tedavisinde kullanılmasının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. CRAB izolatlarının %95'i sefiderokol duyarlı olduğundan diğer antibiyotiklere direnç mevcut veya ulaşılamıyorsa sefiderokol kullanılmalıdır.

- *S. maltophilia* tedavisinde klinik deneyimler ve çalışmalar göz önüne alındığında trimetoprim sülfametoksazol hala birinci seçenek olmaya devam etmektedir. Orta-şiddetli enfeksiyonlarda trimetoprim sülfametoksazol minosiklin ile kombine edilebilir veya monoterapi olarak başlanarak klinik iyileşmede gecikme olması halinde yanına minosiklin, tigesiklin, levofloksasin, sefiderokol eklenebilir. Trimetoprim sülfametoksazol veya minosiklin verilemeyen orta-ağır enfeksiyonlarda seftazidim avibaktam ile aztreonam kombinasyonu seçenekler arasındadır. Tedavi sırasında direnç gelişim riski yüksek olduğundan hafif enfeksiyonlar dışında levofloksasin monoterapi olarak verilmemelidir.

2.5.3. Tedavi süresi

Tedavi süresi enfeksiyonun birincil kaynağı, yaygınlığı, hastanın immün durumu ve klinik yanıtına göre belirlenmekle beraber çoğu durumda 7-14 gündür. Klinisyenler dirençli mikroorganizma nedenli enfeksiyonlarda tedavi süresini uzatmaya meyilli olsa da direnç fenotipi tedavi süresini etkilememektedir. Tedavi başlangıcından sonraki 48 saat içinde ateş yanıtı alınan, hemodinamik olarak stabil hastalarda 7 günlük ve 14 günlük tedavi arasında mortalite, relaps, hastane yatış süresi, komplikasyon direnç gelişimi ve yan etki gelişimi açısından fark olmadığı gösterilmiştir (45).

2.5.4. Kontrol kan kültürü

Kontrol kan kültürünün (FUBC) rutin alınmasının, özellikle ateş yanıtı alınan ve klinik iyileşme gözlenen hastalarda alınmasının verimi düşük bulunmuştur (46, 47). Otuz günlük mortalite ve yeniden hastane başvurusunda azalma izlenmemiş, daha uzun hastane yatışı ve antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (48). Ciddi hastalık, yüksek riskli kaynak, MDR mikroorganizma ve uygunsuz ampirik tedavi alanlarda persistan GNB ihtimali yüksek olduğundan bu grupta kültür pozitiflik oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (49). Bir sistematik derleme ve meta-analizde, GNB hastalarında FUBC'lerin elde edilmesi mortalitede azalma ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu yararın kötü bir prognostik belirteç olan pozitif FUBC'leri tanımlanmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (50).

Çalışmalar arası kontrol kan kültürü alınan süre arasında belirgin farklar olup sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Rutin FUBC'lerin GNB hastalarında sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini, kontrol kültürün optimum zamanlamasını ve yönetim stratejilerine nasıl katkı sağladığını doğrulamak için daha fazla prospektif araştırmaya ihtiyaç vardır (51).

2.6. Gram Negatif Bakteremide Mortalite İlişkili Faktörler

Gram negatif bakteremilerde mortalite %10-50 oranında değişmekle beraber son iki dekada düşme eğilimindedir. Hastaya ait faktörler (yaş, komorbidite gibi), enfeksiyon kaynağı, mikroorganizma türü ve direnci, kan kültürü pozitifleşme süresi, uygun ampirik tedavinin zamanlaması ve hastalık şiddeti mortalite ile ilişkili faktörler arasındadır (4, 5, 6).

Al-Hasan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş, PBS, malignite, siroz, üriner veya santral venöz kateter dışı kaynak ve uygunsuz ampirik tedavinin mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaştaki her 10 yıl artışın mortaliteyi %40 ve uygunsuz ampirik tedavinin 3 kat arttırdığı tespit edilmiştir (52). YBÜ'de takip edilen nozokomiyal GNB hastalarının analiz edildiği bir çalışmada ise koroner arter hastalığı, immunsupresyon, uygunsuz ampirik tedavinin mortalite artışıyla ilişkili olduğu görülmüştür (53).

Enfeksiyon kaynağının mortaliteye etkisine bakıldığında üriner sistem birçok çalışmada daha düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Seçili gruplarda biliyer sistem ve kateter ilişkili kaynak da aynı sonucu göstermiştir (4, 11). Pnömoni ise genellikle kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.

Mikroorganizma türü ve direnci birçok çalışmada hastalığın ciddiyeti ve uygun tedavinin gecikmesi nedeniyle mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Non-fermenter GNB'de *A.baumannii* ve GSBL grubunda *K.pneumoniae* mortalitenin yüksek seyrettiği türlere örnek olarak verilebilir (54). Enfekte olmayan veya aynı bakterinin duyarlı izolatları ile enfekte olmuş bir popülasyonla karşılaştırıldığında atfedilebilir ölüm oranları 2007'den 2015'e kadar MDR *P. aeruginosa* için 1,5 kat, CR *K.pneumoniae* için 6,2 kat artış göstermiştir. CRE bakteremisi olan hastalarda ise mortalite %50'nin üzerinde seyretmiştir (39).

Geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavi de-novo direnç, *C.difficile* enfeksiyonunda artış, ilaç ilişkili toksisite ve maliyet açısından tedirginlik oluştursa da uygunsuz antibiyotik tedavisi duyarlı mikroorganizma ve

sepsisten bağımsız olarak tüm bakteremik hastalarda mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle bu konuda çok fazla çalışma yapılmış ancak uygunsuz ampirik tedavinin tanımı ve aynı mikroorganizma için bile mortaliteye etkisinde farklılıklar izlenmiştir. Uygun ampirik tedavi genellikle ilk 24 saat içinde in vitro duyarlı en az bir ajan uygulanması olarak tanımlanmış olup, bazı çalışmalarda bu süre 48 saate uzatılmış, doz ve veriliş yolu da eklenmiştir. Hastalık şiddetinin daha az olduğu ve mortalitenin düşük olmasının beklediği üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı BSI hastalarının çoğunluğu oluşturduğu çalışmalarda mortalite ile uygunsuz ampirik tedavi arasında ilişki bulunamamış ve daha büyük örneklem gruplarıyla çalışma yapılması önerilmiştir. Bir çalışmada ise ölüm riski yüksek olan ağır hastalara daha geniş ve uygun tedavi başlandığı ve bu nedenle mortalitede farklılık gözlenmediği belirtilmiştir. Bu nedenle uygunsuz ampirik tedavinin mortaliteye etkisinin karşılaştırılması için akut hastalık şiddeti ayarlanması önem arz etmektedir (55).

Septik bakteremi hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada %29,7'sinin uygunsuz ampirik tedavi aldığı tespit edilmiş ve mortalite %75'e kadar yükselmiştir. Aynı çalışmada *A.baumannii*, GSBL-E ve *P.aeruginosa* ile enfeksiyon ve hastane kaynaklı edinimin uygunsuz ampirik tedavi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (56). Uygunsuz ampirik tedavi olasılığı dirençli mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlarda duyarlı mikroorganizmalarla gelişenlere göre 9 kat fazla bulunmuştur. Bu oran *S.maltophilia*'da 90 kat, MDR izolatlarda 23 kat ve *A.baumannii*'de 17 kat olarak tespit edilmiş; ancak bu klinisyenin direnç riskini göze almamasına değil bu patojenlerin olası patojenler arasında yer almamasına bağlanmıştır (57, 58).

INCREMENT-CPE hasta grubunda uygun tedavinin mortalite üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada ilk 48 saat içindeki erken uygun tedavinin ziyade ilk 5 gün içindeki uygun tedavinin mortaliteyi azalttığı tespit edilmiş. Bu fark uygun olmayan tedavinin mortaliteyi artırması için iki günden daha fazla gecikmenin anlamlı olabileceğine yorumlanmıştır. Kombinasyon rejimi ve monoterapi karşılaştırıldığında mortaliteye etkisi izlenmemiş ancak alt grup

analizinde INCREMENT skoru >7 olanlarda kombinasyon tedavisi ile anlamlı olarak daha düşük mortalite saptanmış. İnaktif ajanın sinerjiye etkisini değerlendirmek için inaktif bir ajanın aktif bir ajanla kombinasyonu ile iki aktif ajan kombinasyonu karşılaştırılmış, sadece iki aktif ajanın mortaliteden koruduğu gözlenmiş. Bu verilere dayanarak CPE-GNB hastalarında uygun tedaviye hızla başlanması için duyarlılık raporlarının erken raporlanması ve INCREMENT skoru ≤ 7 olan hastaların monoterapi açısından değerlendirilmesi önerilmiştir (59).

2.7. Skorların Gelişim Süreci

Artan bakteremi insidansı, direnç ve yüksek ölüm oranı nedeniyle bakteremi varlığı ve prognozu öngörmek için çeşitli skorlar ortaya atılmıştır (60). Mortalite için en sık kullanan skorlar ise PBS, SIRS ve qSOFA olmuştur.

PBS, 1989 yılında Pittsburgh Üniversitesi'nde geliştirilmiş olup zaman içinde revize edilmiştir. Gram negatif ve gram pozitif bakteremilerde, kandidemilerde ve bakteremi dışı ciddi enfeksiyonlarda doğrulanmıştır (9). Ateş, kan basıncı, mekanik ventilasyon, kardiyak arrest ve bilinç durumu skorun bileşenlerini oluşturmaktadır. Puanlama 0 ile 14 arasında olup PBS<4 kritik olmayan hastalık ve düşük mortalite ile ilişkiliyken PBS ≥ 4 yüksek mortaliteye neden olan ciddi hastalık olarak sınıflandırılmıştır. YBÜ hastalarında CURB-65 ve APACHE-II'ye göre mortaliteyi ayırt etme gücü daha yüksek bulunmuştur. Laboratuvar parametresi gerektirmemesi ve hasta başında hesaplanabilmesi klinisyenler tarafından tercih edilmesine neden olmuştur. Bloodstream Infection Mortality Risk Score (BSIMRS), INCREMENT-ESBL ve INCREMENT-CPE gibi yeni skorların köşe taşı oluşturmuştur (4, 10, 11).

Lökosit sayısı, ateş, solunum ve kalp hızında oluşan SIRS kriterleri ilk kez 1992'de kullanılmış ve sepsis, enfeksiyona verilen sistemik inflamatuvar yanıt olarak tanımlanmıştır (61). SIRS skorunun iki veya üzerinde olması sepsis açısından anlamlı bulunmuş; ancak inflamatuvar süreci uyaran

enfeksiyon dışı durumlarda da skorun yüksek olabileceği bu nedenle enfeksiyon düşünülen hastalarda hesaplanması önerilmiştir.

SOFA skoru ise septik hastalarda organ disfonksiyonu derecesini objektif olarak tanımlamak için 1994'te Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM) toplantısında ortaya atılmıştır (62). Üçüncü Sepsis Hayatta Kalma Kampanyası (SSC) Sepsis ve Septik Şok Yönetimi Kılavuzunda sepsis enfeksiyona verilen bozulmuş konak tepkisinin sonucu gelişen hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmış; SOFA skorunda iki veya daha fazla artış %10'un üzerinde hastane içi ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Aynı kılavuzda YBÜ dışı servisler ve hastane dışı koşullarda enfeksiyonu olan hastaların prognozunu tahmin etmek için sistolik kan basıncı, solunum hızı ve bilinç değişikliğinden oluşan qSOFA skoru kullanımı önerilmiştir. qSOFA'nın 2 ve üzerinde olması kötü prognoza yani uzun süreli YBÜ yatışı ve yüksek ölüm riskine işaret etmektedir (63).

SIRS ve qSOFA skorunu karşılaştıran çalışmalarda ve metaanalizlerde sepsisi öngörmeye SIRS'in duyarlılığı, qSOFA'nın ise özgüllüğü yüksek bulunmuş, SIRS'in sepsis tanısında ve qSOFA'nın ise hastane içi mortaliteyi öngörmeye daha iyi olduğu anlaşılmıştır (64). Bu nedenle 2021 SSC kılavuzunda sepsis tarama aracı olarak qSOFA'nın kullanımına karşı çıkmıştır (42).

BSIMRS, 28 günlük mortaliteyi etkileyen malignite, karaciğer sirozu, üriner ve santral venöz kateter dışı kaynak ile PBS skorundan oluşmakta ve 0 ile 16 arasında puanlanmaktadır. Skor sadece ilk 24 saat içinde uygun tedavi alan hastalarda hesaplanmış olup uygunsuz ampirik tedavinin mortaliteye etkisi incelenmemiştir (4). Orijinal çalışmada 28 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite %12, eksternal validasyonda ise %9 bulunmuş, skordaki her bir puanlık artışın mortalite riskini %56 arttırdığı ve 5 puan ve üstünde mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4, 65). Uygunsuz ampirik tedavinin mortaliteye etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada hastalık şiddetini sınıflandırmak için de kullanılmıştır. BSIMRS skoru 5-9 arasında olanlarda uygunsuz ampirik tedavi mortaliteyi 3 kat, ≥ 10

olanlarda 5 kat arttırmış ancak <5 olanlarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aynı sonuç qPitt skoru ile de alınmış olup qPitt<2 olanlarda uygunsuz ampirik tedavi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu hastalık şiddetinin daha az olduğu ve mortalitenin düşük olmasının beklediği üriner sistem enfeksiyonlarına bağlı BSI hastalarından oluşan çalışmalarda mortalite ile uygunsuz ampirik tedavi arasında ilişki olmamasını açıklayabilir (52).

GSBL-E bakteremisinde mortalitenin %83'e yükselebilmesi nedeniyle hastaları risk grubuna göre sınıflamak, tedavi seçenekleri değerlendirmek ve ölüm riskini tahmin etmek için 2016 yılında Baena ve arkadaşları tarafından Türkiye'nin de içinde yer aldığı uluslararası çok merkezli bir çalışma ile INCREMENT-ESBL skoru geliştirilmiştir. Dahil edilen hastaların üçte ikisi ile skor oluşturulmuş ve üçte biri ile valide edilmiştir. Çok değişkenli analizde 50 yaş üstünde olmak, üriner sistem dışı kaynak, McCabe'ye göre altta yatan ölümcül hastalık, PBS>3 olması, *Klebsiella* spp. ile enfeksiyon, sepsis/septik şok ve uygunsuz erken hedefe yönelik tedavi mortalite için anlamlı bulunmuş ve skor hazırlanmıştır. Puanlama 0 ila 21 arasında değişmekle beraber puanı <11 olanlarda mortalite \leq %5,6, \geq 11 olanlarda \geq %34,8 bulunmuştur. Bakteremili hastalarda toplanması gereken verileri içermesine rağmen skorun basit olmadığı ancak mortaliteyi ön görmede kullanışlı olduğu belirtilmiştir (11).

INCREMENT projesinin monomikrobiyal CPE hastalarından oluşan kohortta yaptığı 14 günlük mortaliteyi tahmin eden skorlama ise sepsis/septik şok, PBS \geq 6, CCI \geq 2, biliyer ve üriner sistem dışı kaynak, uygunsuz erken hedeflenen tedaviyi içermektedir. Puanlama 0-17 puan arasında değişmektedir. Tüm nedenlere bağlı mortalite 14 ve 30 günlük mortalite derivasyon grubunda %34,7 ve %43,9, validasyon grubunda %35,7 ve %45,5 olarak bulunmuştur. Düşük (0-8), orta (9-13) ve yüksek (14-17) risk olarak sınıflandırıldığında mortalite oranları sırasıyla %18, %50 ve %80 olarak saptanmıştır. On dört günlük mortalite tahmini için eğri altında kalan alan 0,80 olup, 30 günlük mortalite için benzer sonuçlar elde edilmiştir. Farklı

ülkelerden hastaların dahil edilmesi, validasyon grubundaki hasta sayısının fazla olması, karıştırıcı unsurların kontrolü için gelişmiş yöntemlerin kullanılması ve KPC sık görülmesine rağmen OXA ve MBL üreticilerinin de dahil edilmesi nedeniyle güçlü bir çalışma olduğu düşünülmektedir (10).

SIRS skorunun laboratuvar değeri içermesi nedeniyle yatak başı hesaplanmasındaki zorluk, PBS'in içinde yer alan hiperterminin mortaliteye etkisinin zannedilenden az olması ve mekanik ventilasyon ihtiyacının solunum yetmezliği için geç bir gösterge olması nedeniyle 2019 yılında Battle ve ark. tarafından qPitt skoru ortaya atılmıştır (1). Skor hipotermi, hipotansiyon, solunum yetmezliği (mekanik ventilasyon ihtiyacı veya solunum sayısı \geq 25/dk), kardiyak arrest ve bilinç değişikliğinden oluşmaktadır. Bu çalışmada qSOFA'nın gram negatif bakteremideki duyarlılığının önceki çalışmalara göre daha yüksek olduğu, ancak qPitt skorunun özgüllüğü ve pozitif prediktif değerinin (PPV) qSOFA'dan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aradaki bu farkın solunum sayısı ve hipotansiyon sınırının farklı olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. On dört günlük mortaliteyi tahmin etmedeki etkinlikleri karşılaştırıldığında en yüksekten en düşüğe sıralama qPitt, qSOFA ve SIRS olarak sonuçlanmıştır. qPitt skoru *S.aureus* bakteremisi ve non-bakteremik CRE enfeksiyonlarında da mortaliteyi öngörmede iyi bir ayrımcılığa sahip olduğu doğrulanmıştır (66, 67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplama

Çalışma tek merkezli, prospektif, gözlemsel araştırma olarak tasarlanmış olup gram negatif bakteremisi olan hastalarda mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi için yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, mevcut komorbid durumlar (diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık vb.), Charlson komorbidite indeksi, McCabe skoru, immun durumu, yatış tarihi, kan kültürünün alındığı servis, son 3 ay içinde >2 gün antibiyotik kullanımı (etken madde, başlangıç ve bitiş tarihi), son bir yıl içinde hastane yatışı (tarih ve süre), kan kültürü alınma nedeni/ tarihi ve saati/üreme bildirim tarihi ve saati, ampirik ve etkene yönelik kullanılan antibiyotikler (etken madde, doz, verilme yolu, başlanma tarihi ve saati, bitiş tarihi), sepsis durumu, edinim yolu ve enfeksiyon kaynağı, kaynak kontrolü ve yapılan girişim, vital değerleri (ateş, kan basıncı, solunum sayısı, kalp hızı), mental durum, mekanik ventilasyona bağlanma ve kardiyak arrest durumları, mikrobiyolojik etken, antibiyotik duyarlılık sonuçları ve açıklandığı tarih/saat, uygunsuz ampirik tedavi varlığı ve nedeni, uygunsuz erken etkene yönelik tedavi, laboratuvar değerleri (lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı, prokalsitonin, CRP, BUN, kreatinin, albumin, üre, laktat), kontrol kan kültürü (alınıp alınmadığı, alındıysa nedeni, tarihi ve üreme sonucu), yoğun bakım ihtiyacı ve günü, ölüm varlığı ve tarihi prospektif olarak vaka kayıt formuna kaydedilmiştir.

Laboratuvar değerleri ve SOFA skoru kan kültürü alındığı gün (0. gün) hesaplanmıştır. Vital değerler kan kültüründen önce ve sonraki 24 saati içerecek şekilde toplanmış ve PBS, qPitt, qSOFA, SIRS skorları bu değerler ile hesaplanmıştır. INCREMENT skorları ise ana çalışma referans alınarak 3.gün hesaplanmıştır.

Hastalar taburcu olana veya ölene kadar 30 gün boyunca takip edilmiştir. Bu dönemde gelişen yoğun bakım ihtiyacı, antibiyotik tedavisindeki değişiklikler ve renal klirens göre antibiyotik dozu uygunluk açısından takip

edilmiştir. Taburcu olan hastaların ölüm durumu kimlik paylaşımı sistemi (KPS) üzerinden kontrol edilmiştir.

3.2. Dahil Etme ve Hariç Tutulma Kriterleri

Çalışmaya 104'ü yoğun bakım yatağı olmak üzere toplam 725 yataklı bir 3. basamak sağlık kuruluşu olarak hizmet veren Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan ve Ocak 2021 ve Aralık 2022 tarihleri arasında monomikrobiyal gram negatif bakteremi nedeniyle tedavi gören ≥ 18 yaş hastalar dahil edilmiştir. Taburculuk sonrası yeniden yatırılan hastalar iki kültür arasında 3 aydan uzun süre var ise çalışmaya tekrar dahil edildi.

Polimikrobiyal üreme, aynı yatışta birden fazla GNB epizodu olanlar, ayaktan parenteral tedavi (APAT) ile takip edilenler, <48 saat içinde exitus olanlar, <48 saat içinde dış merkeze sevk edilenler, veri kaybı olanlar, dış merkezden kabul edilen ve bu sırada GNB nedeniyle tedavi görmekte olanlar ve tedavi red formu imzalayanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.3. Tanımlar

Gram negatif bakteremi: Enfeksiyondan şüphelenilen bir hastanın alınan kan kültüründe kontaminasyon düşünülmeyen gram negatif bir bakteri üremesi olması

Polimikrobiyal bakteriyemi: 24 saat içinde alınan çoklu kan kültürü örneklerinde iki veya daha fazla bakteri türü tanımlanması

Edinim, Friedman ve ark. çalışmasından adapte edilmiştir (68).

- Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu, 48 saat ve üzeri hastanede yatan hastalardan alınan kan kültürünün pozitif olması olarak tanımlandı (3). Bir hasta başka bir hastaneden sevk edildiyse, yatış süresi ilk hastaneye yatış tarihinden itibaren hesaplandı.
- Sağlık hizmetiyle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, bir hastadan hastaneye kabul sırasında veya hasta aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşılıyorsa, hastaneye yatıştan sonraki 48 saat içinde alınan pozitif kan kültürü olarak tanımlandı:
 - Bir sağlık kuruluşu, aile veya arkadaşlar aracılığıyla yara bakımı veya özel hemşirelik bakımı almak veya kan dolaşımı enfeksiyonundan önceki 30 gün içinde evde intravenöz tıbbi tedavi uygulanması
 - Kan dolaşımı enfeksiyonu tanısından önceki 30 gün içinde bir hastaneye veya hemodiyaliz kliniğine gitmiş veya intravenöz kemoterapi almış olmak
 - Kan dolaşımı enfeksiyonu tanısından önceki 90 gün içinde 2 gün veya daha uzun süre bir akut bakım hastanesinde yatmış olmak
 - Bir huzurevinde veya uzun süreli bakım tesisinde ikamet etmiş olmak
- Toplum kökenli kan dolaşımı enfeksiyonu, hastaneye yatış sırasında veya sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon kriterlerine uymayan hastalardan hastaneye yatıştan sonraki 48 saat içinde alınan pozitif kan kültürü olarak tanımlandı.

İmmunsupresyon: Son 14 gün içinde ≥ 2 mg/kg veya ≥ 20 mg/gün prednol/ prednol eşdeğeri steroid kullananlar, son 1 ay içinde biyolojik ajan alanlar, solid organ transplantasyonu, son bir yıl içinde kemik iliği transplantasyonu, son 6 ay içinde kemoterapi alanlar, konjenital immun yetmezliği olanlar ve $CD4 \leq 200 /mm^3$ olan HIV hastaları immunsupresif olarak kategorize edildi.

Direnç kategorileri: İçsel direnç hariç geniş spektrumlu sefalosporinler, karbapenemler, BL/BLI, kinolonlar, glisiklinler, monobaktamlar, fenikoller, fosfonik asitler, tetrasiklinler ve polimiksinleri duyarlılıkları baz alınarak üç ve üzeri kategoride en az bir ajana direnç olması çoklu ilaç direnci (MDR), iki veya daha az kategori dışında tüm sınıflarda en az bir ajana direnç yaygın ilaç direnci (XDR) ve listelenen tüm antibiyotiklere direnç görülmesi tüm ilaçlara direnç (PDR) olarak tanımlanmıştır (33).

Tedavisi zor mikroorganizma (DTR): Karbapenem, beta laktam ve florokinolon kategorilerinde bildirilen tüm ajanlara orta duyarlı veya dirençli görülmesi (34).

Ampirik antibiyotik tedavisi: Duyarlılık verileri mevcut olmadan önce uygulanan tedavi

Etkene yönelik tedavi: Duyarlılık verileri elde edildikten sonra uygulanan tedavi

Uygun ampirik tedavi: Kan kültürü alındıktan sonraki 48 saat içinde başlanan tedavinin EUCAST kriterlerine göre in vitro duyarlılık ve doz açısından uygun olmaması veya ilk 48 saat içinde antibiyotik başlanmamış olması

Uygun ampirik tedavi: Kan kültürü alındıktan sonra doz, duyarlılık ve başlangıç zamanı olarak etkin en az bir antibiyotik tedavisi alıyor olmak

Uygun erken hedefe yönelik tedavi: Kan kültürü alındıktan sonra <4 gün içinde EUCAST'e göre in vitro duyarlı veya yüksek dozda duyarlı aktif bir antibiyotik almıyor olmak

Uygun hedefe yönelik tedavi: Antibiyotik duyarlılık sonuçları açıklandıktan sonraki 48 saat içinde (kültür alındıktan sonraki ilk 5 gün içinde) en az bir duyarlı veya yüksek dozda duyarlı antibiyotik alıyor olmak ve cerrahi uygulanmış komplike olmayan biliyer enfeksiyonlar dışında en az 5 gün aktif tedaviye devam edilmesi

Sepsis ve sepsis ciddiyetiyle ilgili tanımlar 2012 yılında yayınlanan Sepsis Hayatta Kalma Kampanyası (SSC) Sepsis ve Septik Şok Yönetimi Kılavuzundan alınmıştır.

- Sepsis: enfeksiyonun sistemik bulguları ile birlikte olası veya belgelenmiş bir enfeksiyonun varlığıdır. Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$, solunum hızı $>20/\text{dk}$, kalp hızı $>90/\text{dk}$, lökosit sayısı $>12000/\text{mm}^3$ veya $<4000/\text{mm}^3$ kriterlerinden en az ikisini karşılıyor olmalıdır.
- Ciddi sepsis: Sepsisin indüklediği hipoperfüzyon veya organ disfonksiyonudur [sepsise bağlı hipotansiyon(sistolik kan basıncı (SBP) <90 mmHg veya ortalama arteriyel basınç (MAP) <70 mmHg veya SBP'nin azalması >40 mmHg), laktat değerinin normal limitin üstünde olması, yeterli sıvı tedavisine rağmen 2 saatten daha uzun süre idrar çıkışının $<0,5$ mL/kg/saat olması, akut akciğer hasarı (pnömoni olanlarda PaO₂/FiO₂ <200 , pnömoni olmayanlarda PaO₂/FiO₂ <250 olması), kreatinin >2 mg/dL, bilirubin >2 mg/dL, trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$ veya koagülopati (INR $>1,5$) olması]
- Septik şok: sepsise bağlı hipotansiyonun yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen devam etmesi

Enfeksiyon kaynağı: üriner sistem, gastrointestinal sistem, santral venöz kateter ilişkili, solunum sistemi, biliyer sistem, deri ve yumuşak doku, diğer ve bilinmeyen olarak CDC kriterlerine göre kategorize edilmiştir (69).

Kaynak kontrolü: Enfeksiyona neden olan kaynağın ortadan kaldırılmasıdır (santral venöz kateterin çekilmesi, apse drenajı gibi).

3.4. Mikrobiyolojik Yöntemler

Kan kültürleri alındıktan sonra tam otomatize kan kültür sisteminde (BacT/ALERT® 3D system, BioMerieux, Fransa) 5 gün boyunca inkübe edilmiştir. Cihaz sinyal verdiğiğinde Gram boyama yapılmış ve MacConkey, koyun kanlı agar ve çikolata agara ekilmiştir. Mikrobiyolojik tanımlama MALDI-TOF MS (VITEK MS, BioMerieux, Fransa) ile yapılmıştır. Fermenter gram negatif mikroorganizmalar için VITEK-2 (BioMerieux, Fransa) ve non-fermenter gram negatif mikroorganizmalar için disk difüzyon ve E-test ile duyarlılık belirlenmiştir. Kolistin duyarlılığı sıvı mikrodilüsyon, tigesiklin duyarlılığı E-test ve seftazidim-avibaktam duyarlılığı disk difüzyon ile çalışılmıştır. Duyarlılıklar her yıl güncellenen EUCAST standartlarına göre değerlendirilmiştir. GSBL üretimi standart fenotipik yöntemlerle, karbapenemaz üretimi Modifiye-Hodge yöntemi ile tespit edilmiştir. Karbapenemaz tipi PCR ile çalışılmıştır.

3.5. İstatistik Analiz

Çalışma kapsamında toplanan veriler IBM Sosyal Bilimler için veri analizi programı paket versiyon 23,0 (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda “Mann Whitney U-Testi”, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında “Pearson Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” kullanıldı.

Hastaların 14 ve 28 günlük sağ kalımlarının ayırt edici etkisinin olacağı düşünülen parametreler için ROC analizi yapıldı ve ROC eğrisi çizildi. Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ olan değişkenler arasında çoklu bağlantı olup olmadığı test edilip, çoklu bağlantı olmayan değişkenlerde 14 ve 28 günlük sağkalımı etkileyen risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilip “Geriye dönük Wald Yöntemi” ile en uygun model belirlendi. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

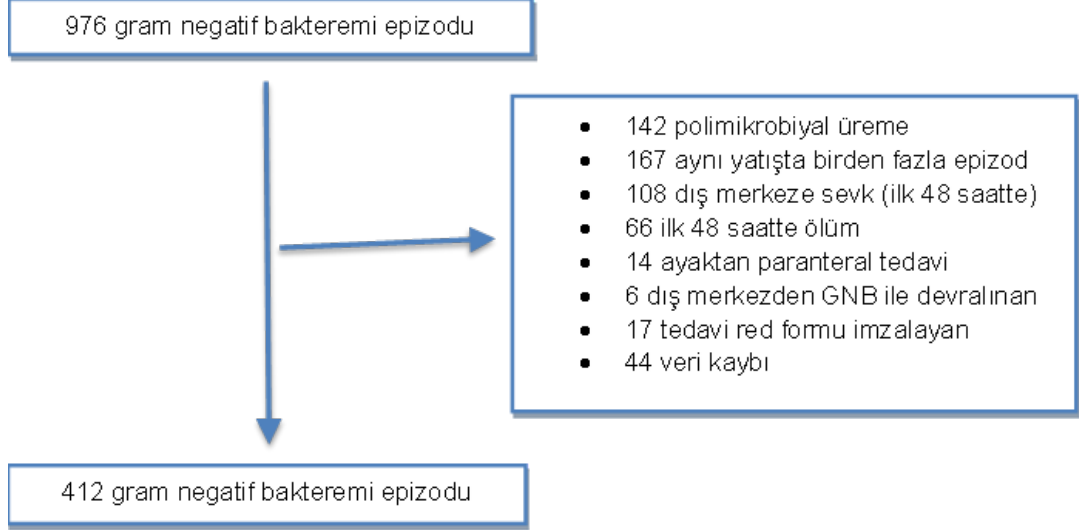
3.6. Etik Kurul Onayı

Araştırmanın etik onayı Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından alındı (08.01.2021 tarihli, 09.2021.54 protokol numaralı).

4. BULGULAR

Çalışma süresince 976 GNB tespit edildi, 412'si değerlendirmeye alındı. Çalışma akışı Şekil 4'te gösterilmiştir.

4.1. Çalışma Popülasyonu



Şekil 4. Çalışma Akışı

564 hasta çalışma dışında bırakıldıktan sonra çalışmaya Ocak 2021 ve Aralık 2022 tarihleri arasında kan kültüründe monomikrobiyal gram negatif basil üremesi olan 404 hastanın 412 epizodu alındı. Hastaların %56,3'ü erkek olup medyan yaş 62 (alt-üst aralık:18-97) ve medyan CCI 3 (alt-üst aralık: 0-11) olarak tespit edildi. En sık eşlik eden komorbiditeler hipertansiyon (%39,6), diabetes mellitus (%30,8), miyokard infarktüsü (%21,4), kronik akciğer hastalığıydı (%18,4) ve hastaların %39,6'sı immunkompromize tanımına uymaktaydı. En sık edinim yolu hastane kaynaklıydı (%63,1) ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda yatıştan bakteremiye kadar geçen medyan süre 15 gündü (alt-üst sınır: 0-373). İndeks kan kültürü alındığında hastaların büyük çoğunluğu yoğun bakım ünitesi (%33,7) ve dahili servislerde (%30,1) takip edilmekteydi. Serviste takip edilen hastaların 28'i (%10,4) medyan 2.günde (alt-üst sınır: 0-16) yoğun bakım sevisine devredildi. Sepsis durumuna bakıldığında hastaların ikisi dışında

tümü (%99,5) sepsis kriterlerini karşılamaktaydı ve %49'u septik şoktaydı. Enfeksiyon kaynağı hastaların %32,5'inde tanımlanamadı, tespit edilen hastalar arasında ise en yaygın kaynak üriner sistemdi. Kaynak kontrolü hastaların %25'inde sağlandı. Hastaların demografik verilerinin özeti Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Toplam (n=412)
	n (%) veya Medyan (Min-Max)
Yaş (yıl)	62 (18-97)
Cinsiyet	
Kadın	180 (43,7)
Erkek	232 (56,3)
Yatış Servisi	
Acil	94 (22,8)
Cerrahi	55 (13,3)
Dahili	124 (30,1)
YBÜ	139 (33,7)
Charlson Komorbidite indeksi	3 (0-11)
MI	88 (21,4)
KKY	42 (10,2)
Periferik Vasküler Hastalık	26 (6,3)
DM	127 (30,8)
Böbrek Hastalığı (orta-ağır)	67 (16,3)
DM+ hedef organ hasarı	113 (27,4)
Lösemi/Lenfoma	57 (13,8)
Malignite	59 (14,3)
KC Hastalığı (orta-ağır)	8 (1,9)
Metastatik solid tümör	57 (13,8)
HT	163 (39,6)
İmmünyüpresyon varlığı	163 (39,6)
Edinim	
HK	260 (63,1)
SBI	80 (19,4)
TK	72 (17,5)
Enfeksiyon kaynağı	
Üriner Sistem	94 (22,8)
Katater ilişkili	47 (11,4)
Solunum Sistemi	46 (11,2)
Biliyer Sistem	37 (9)
Gastrointestinal Sistem	30 (7,3)

Deri ve Yumuşak Doku	11 (2,7)
Diğer	13 (3,2)
Bilinmeyen	134 (32,5)
Mikroorganizma sınıfı	
<i>Enterobacteriaceae</i>	291 (70,6)
<i>Acinetobacter</i> spp.	32 (7,8)
<i>Pseudomonas</i> spp.	45 (10,9)
Diğer	44 (10,7)
Enterobacteriaceae sınıfı	
<i>E. coli</i>	146 (50,2)
<i>Klebsiella</i> spp.	91 (31,3)
Diğer	54 (18,6)
Kaynak kontrolü	103 (25)
YBÜ ihtiyacı	28 (10,4)
PBS	2 (0-12)
Hipotansiyon	238 (57,8)
Mekanik Ventilasyon	100 (24,3)
Kardiyak Arrest	2 (0,5)
qPİTT skoru	1 (0-4)
Hipotermi (<36)	6 (1,5)
Respiratuar yetmezlik	240 (58,3)
Kardiyak arrest	2 (0,5)
Bilinç değişikliği	161 (39,1)
qSOFA Skoru	2 (0-3)
SIRS Skoru	3 (1-4)
Sepsis Durumu	
Septik Şok	202 (49)
Ciddi Sepsis	137 (33,3)
Sepsis	71 (17,2)
Non-septik bakteremi	2 (0,5)
Prokalsitonin (µg/L)	3,5 (0-100)
WBC (/µL)	11450 (0-47900)
NEU (/µL)	9500 (0-44100)
LYM (/µL)	700 (0-5500)
PLT (/µL)	165500 (2000-696000)
CRP (mg/L)	155,8 (0,3-453,3)
BUN (mg/dl)	22 (3-194)
Kreatinin (mg/dl)	1 (0,2-8,7)
Albümin (g/L)	28 (2-49)
Üre (mg/dl)	47 (7-390)
CRP/albumin oranı	5,6 (0-265,6)
Laktat (mmol/L)	2,4 (0,6-16)
Uygunsuz Erken Hedeflenen Tedavi	32 (7,8)
Uygunsuz Ampirik Tedavi	73 (17,7)

Uygunsuz Hedeflenen	30 (7,3)
Tedavi süresi	11 (0-138)
Direnç Kategorisi	
MDR	140 (38,5)
PDR	4 (1,1)
XDR	62 (17)
DTR	48 (13,2)

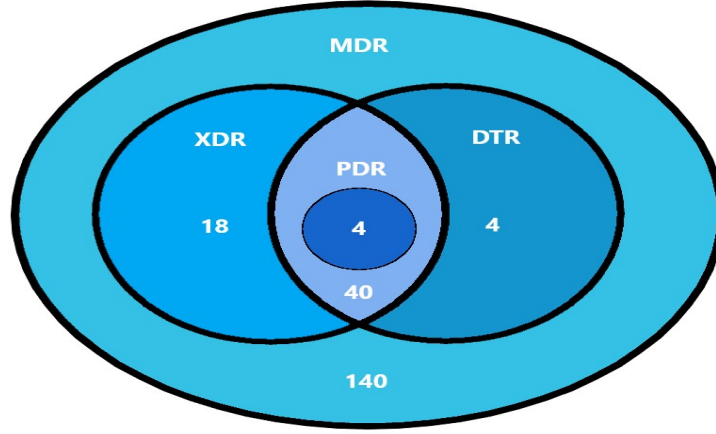
Kan kültürlerinde izole edilen gram negatif bakterilerin 291'i (%70,6) *Enterobacteriaceae* ailesinden, *E.coli* ve *Klebsiella* spp. (%50,2 ve %31,3) baskın mikroorganizmalardı. Bunu *Pseudomonas* spp. (%10,9) ve *Acinetobacter* spp. (%7,8) takip etmekteydi. *Enterobacteriaceae* ailesinin %31'inde ESBL ve %7,2'sinde karbapenemaz üretimi tespit edildi. İki yıllık süreçte *S.maltophilia* ve *S.marcescens* ile salgın tespit edildi. Salgınlardan birinin kaynağı kan gazı enjektörleri, diğeri ise BT çekimi sırasında kontrast maddenin verildiği pompa olarak saptandı. Hastaların üçünde *S.enterica* ve birinde non-toksijenik *V.cholera* basili saptanmış olup seyrek görülen mikroorganizmalardır.

Mikroorganizmalar direnç durumuna göre kategorize edildiğinde %38,5'i MDR, %17'si XDR, %1,1'i PDR ve %13,2'si DTR tanımına uymaktaydı. DTR mikroorganizmaların %54,2'sini *A.baumannii* oluşturmakta ve *K.pneumoniae* (%31,2) onu takip etmekteydi. Majör antibiyotik gruplarına direnç oranı Tablo 4'te, DTR ve CDC tanımlı dirençli mikroorganizmaların sayısı ve şematik ilişkisi Şekil 5'te verilmiştir.

Tablo 4. Mikroorganizmaların majör antibiyotik sınıflarına direnç oranları

	<i>E.coli</i> (n=146)	<i>K.pneumoniae</i> (n=83)	<i>P.aeruginosa</i> (n=38)	<i>A. baumannii</i> (n=32)
3. kuşak sefalosporin	%52,7	%67,5	-	-
Karbapenem	%0,6	%25,3	%39,4	%81,3
Florokinolon	%38,4	%53	%36,8	%84,4
Aminoglikozid	%15,8	%30,1	%21,1	%81,3

Piperasilin-tazobaktam	-	-	%31,6	-
3 ajana direnç	%11,6	%27,7	%28,9	%78,1



Şekil 5. DTR ve CDC tanımlı dirençli mikroorganizmaların sayısı ve şematik ilişkisi

4.2. Mortalite İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Hastaların 46'sı (%11,1) ilk 14 günde, 97'si (%23,5) 28 günde kaybedilmiştir. Mortalite ile ilişkili faktörlerin araştırılması amacı ile, PBS, qPitt, qSOFA ve SIRS için 14 ve 28 günlük mortalite, INCREMENT skorları için 14 ve 30 günlük mortalite verileri kullanılmıştır.

On dört günlük mortalite için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Ondört günlük mortalite için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Mortalite (14. gün)					
	Tek değişkenli Model		Çok değişkenli Model-1		Çok değişkenli Model-2	
	Odds (%95 GA)	p-değeri	Odds (%95 GA)	p-değeri	Odds (%95 GA)	p-değeri
YBÜ yatışı	8,02 (3,92-16,38)	<0,001			2,45 (1,04-5,78)	0,04

KKY	2,45 (1,09-5,53)	0,03	3,73 (1,09-12,79)	0,036
KC Hastalığı (orta-ağır)	5,04 (1,16-21,82)	0,031		
Hastane Kaynaklı edinim	3,66 (1,59-8,40)	0,002		
Üriner Sistem dışı	3,42 (1,20-9,81)	0,022		
<i>Enterobacteriaceae</i> dışı	1,82 (0,97-3,42)	0,062		
<i>Enterobacteriaceae-Klebsiella spp.</i>	3,70 (1,61-8,33)	0,002		
PBS	1,39 (1,25-1,54)	<0,001		
qPitt skoru	3,20 (2,17-4,71)	<0,001		
qPitt ≥ 2			3,86 (1,07-13,89)	0,039
qSOFA Skoru	4,36 (2,51-7,56)	<0,001		
Mekanik Ventilasyon	6,35 (3,33-12,12)	<0,001		
Hipotansiyon	4,26 (1,93-9,38)	<0,001		
Respiratuar yetmezlik	4,57 (1,99-10,49)	<0,001		
Bilinç değişikliği	11,14 (4,84-25,64)	<0,001	3,87 (1,34-11,13)	0,012
Septik Şok	8,40 (3,47-20,29)	<0,001	5,62 (1,49-21,18)	0,011 3,04 (1,12-8,26) 0,03
DTR	3,88 (1,80-8,38)	<0,001		
Uyumsuz Hedeflenen	5,74 (2,53-13,03)	<0,001	3,26 (1,05-10,08)	0,04 3,74 (1,47-9,50) 0,006
WBC (/ μ L)	1,00 (1,00-1,00)	0,057		
NEU (/ μ L)	1,00 (1,00-1,00)	0,049		
CRP (mg/L)	1,00 (1,00-1,00)	0,026		
BUN (mg/dL)	1,01 (1,00-1,02)	0,035		
Albümin (mg/dL)	0,91 (0,86-0,95)	<0,001	0,93 (0,87-0,99)	0,032
ÜRE (mg/dL)	1,00 (1,00-1,00)	0,033		
Laktat (mmol/L)	1,17 (1,03-1,34)	0,019		

* Backward Wald methodu.

Çok değişkenli analiz sonucunda iki model elde edildi. Birinci modelde PBS skoru içinde yer alan ve tek değişkenli analizde anlamlı olan parametreler değerlendirildi ve skor çıkarıldı. İkinci modelde ise laboratuvar değerleri çıkarılarak klinik parametrelere ek olarak qPitt skoru dikotomize halde (kesme değeri ≥ 2 , ROC analizi ile elde edildi) analize eklendi.

Model-1'de KKY, bilinç değişikliği, septik şok, albümin, uygunsuz hedeflenen tedavi mortalite ile ilişkili bulundu. Model-2'de ise YBÜ yatışı, qPitt ≥ 2 , septik şok ve uygunsuz hedeflenen tedavi mortalite ile ilişkili bulundu.

Yirmi sekiz günlük mortaliteyi etkileyen parametrelerin çok değişkenli analizinde 14 günlük mortalite için yapılan düzenle iki model elde edildi (Tablo 6). Model-1'de CCI, HK edinim, bilinç değişikliği, trombosit sayısı, CRP, BUN, albümin anlamlı sonuçlandı. Model-2'de ise 50 üstü yaş, YBÜ yatışı, HK edinim, qPitt ≥ 2 ve septik şok mortalite ile ilişkili bulundu.

Tablo 6. Yirmi sekiz günlük mortalite için tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Mortalite (28. gün)					
	Tek değişkenli		Çok değişkenli Model-1		Çok değişkenli Model-2	
	Odds (%95 GA)	p-değer _i	Odds (%95 GA)	p-değeri	Odds (%95 GA)	p-değeri
Yaş	1,02 (1,01-1,04)	0,002				

≥50					2,26 (1,20-4,25)	0,011
YBÜ yatışı	6,62 (4,02-10,87)	<0,001			2,08 (1,06-4,06)	0,033
Charlson Komorbidite indeksi	1,11 (1,01-1,22)	0,026	1,19 (1,03-1,37)	0,020		
Periferik Vasküler Hastalık	2,56 (1,13-5,77)	0,024				
KC Hastalığı (orta-ağır)	5,65 (1,33-24,10)	0,019				
Metastatik solid tümör	1,78 (0,97-3,25)	0,063				
HK	5,10 (2,73-9,54)	<0,001	6,93 (2,69-17,83)	<0,001	3,11 (1,51-6,41)	0,033
Üriner Sistem dışı kaynak	3,61 (1,74-7,50)	<0,001				
<i>Enterobacteriaceae</i> dışı	2,57 (1,60-4,13)	<0,001				
<i>Enterobacteriaceae-Klebsiella</i> spp	3,85 (2,04-7,14)	<0,001				
PBS	1,42 (1,31-1,55)	<0,001				
qPitt skoru	2,76 (2,12-3,59)	<0,001				
qPitt ≥2					2,47 (1,13-5,36)	0,023
Mekanik Ventilasyon	7,34 (4,42-12,21)	<0,001				
Hipotansiyon	3,74 (2,20-6,36)	<0,001				
Respiratuar yetmezlik	3,59 (2,09-6,16)	<0,001				
Bilinç değişikliği	8,43 (4,97-14,31)	<0,001	5,58 (2,81-11,08)	<0,001		
qSOFA Skoru	3,56 (2,47-5,15)	<0,001				
Septik Şok	4,10 (2,47-6,81)	<0,001			1,78 (0,93-3,43)	0,083
NEU (μL)	1,00 (1,00-1,00)	0,066				
PLT (μL)	1,00 (1,00-1,00)	0,066	1,00 (1,00-1,00)	0,058		
CRP (mg/L)	1,00 (1,00-1,00)	0,003	1,00 (1,00-1,00)	0,018		
BUN (mg/dL)	1,01 (1,00-1,02)	0,003	1,01 (1,00-1,03)	0,030		
Albümin (mg/dL)	0,85 (0,82-0,89)	<0,001	0,89 (0,84-0,95)	<0,001		
ÜRE (mg/dL)	1,00 (1,00-1,00)	0,003				
Uygunsuz Ampirik Tedavi	2,09 (1,21-3,60)	0,008				
Uygunsuz Hedeflenen	2,71 (1,27-5,81)	0,010				
DTR	3,47 (1,82-6,60)	<0,001				
MDR (MDR+XDR+PDR)	1,97 (1,19-3,25)	0,008				

* Backward Wald methodu.

Uygunsuz ampirik tedavi tek değişkenli analizde 28 günlük mortaliteyle ilişkili bulunurken 14 günlük mortalitede ilişkili olmadığı görülmüştür. Yaş ve CCI skorları ayarlandıktan sonra akut hastalık ciddiyeti qPitt skoru (eşik değer ≥2) kullanılarak sınıflandırılmış ve uygunsuz ampirik tedavinin 28

günlük mortaliteye etkisi yeniden analiz edilmiş; ancak fark saptanmamıştır. 14 günlük mortalite için de aynı sonuç elde edilmiştir (qPitt \geq 2 için p=1, qPitt<2 için p=0,427).

4.3. Skorların Mortalite Tahmin Gücünün Değerlendirilmesi

Üç farklı grupta skorlar 14 ve 28 günlük mortaliteyi kestirme açısından değerlendirildi. Tüm hastaları içeren kohortta qPitt, PBS, qSOFA ve SIRS karşılaştırıldı, bu skorlara GSBL-Enterobacteriaceae bakteremili alt grupta INCREMENT-ESBL ve CPE ile enfekte alt grupta INCREMENT-CPE skorları eklendi.

Tüm hastaların (n=412) dahil edildiği grupta PBS, qPitt, qSOFA ve SIRS skorlarının 14 ve 28 günlük mortaliteyi tahmin gücü değerlendirildiğinde SIRS kriterleriyle anlamlı sonuç elde edilememiştir (14 günlük mortalite için AUC 0,552, p=0,252; 28 günlük mortalite için AUC 0,496, p=0,912). Diğer üç skorun tahmin gücü birbirine çok yakın olup 14 günlük mortalitede qPitt skoru (AUC 0,787, p<0,001) ve 28 günlük mortalitede PBS (AUC 0,773, p<0,001) ilk sırayı almıştır. qPitt skoru 14 günlük mortalite için \geq 2 kesme değeri ile en yüksek duyarlılık (%91,3) ve en yüksek negatif prediktif değere (%98,1) sahip bulunmuştur. Ancak 28 günlük mortalite için qPitt skorunun en iyi kesme değeri \geq 3 olup yüksek özgüllük (%84,5) ve negatif prediktif değer (%87,9) göstermiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Tüm hasta grubunda mortaliteyi öngörmeye skorların performans özellikleri

n=412	Skorlar	AUC (%95 GA)	p değeri	Kesme değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
14 günlük mortalite	PBS	0,782 (0,715-0,849)	<0,001	\geq 3	80,4	65,6	22,7	96,4
	qPitt	0,787 (0,718-0,855)	<0,001	\geq 2	91,3	56,0	20,7	98,1
	qSOFA	0,754 (0,683-0,824)	<0,001	\geq 3	71,7	74,9	26,4	95,5
	SIRS	0,552 (0,465-0,639)	0,252	\geq 3	89,1	18,3	12,1	93,1
28 günlük mortalite	PBS	0,773 (0,717-0,829)	<0,001	\geq 3	74,7	71,0	43,6	90,4
	qPitt	0,764 (0,706-0,821)	<0,001	\geq 3	61,1	84,5	54,2	87,9
	qSOFA	0,735 (0,679-0,792)	<0,001	\geq 3	62,1	79,2	47,2	87,5
	SIRS	0,496 (0,433-0,560)	0,912	\leq 2	12,6	81,1	16,7	75,6

GSBL- Enterobacteriaceae (n=93) ile grubunda 14 günlük takip boyunca 3 hasta (%3,2) ve 28 günlük takipte toplam 13 hasta (%13,9)

hayatını kaybetti. Hastaların %45,1'inde HK edinim mevcuttu ve üriner sistem ana enfeksiyon kaynağıydı (%49,4). Hastaların %64'ünde ciddi sepsis/septik şok tespit edildi, ancak YBÜ yatışı beklenenden daha azdı (%10). Üreyen mikroorganizmaların %74,1'ini *E.coli* oluşturmaktaydı. Uygunsuz erken tedavi hastaların sadece %4,3'ünde tespit edildi. GSBL- Enterobacteriaceae grubunda 14 ve 28 günlük mortalite için skorların performans özellikleri Tablo 8'de verilmiştir. On dört günlük mortalite için INCREMENT-ESBL ve SIRS skorlarının eğri altında kalan alanı (AUC) değerlendirildiğinde anlamlı istatistiksel sonuç elde edilmemiştir. Diğer üç skorda ≥ 3 kesme değeri ile qPitt için AUC 0,950 (%95 GA 0,875-1,000, $p=0,008$), PBS için AUC 0,950 (%95 GA 0,899-1,000, $p=0,008$) ve q SOFA için AUC 0,928 (%95 GA 0,862-0,994, $p=0,012$) saptanmıştır. 28 günlük mortalite değerlendirildiğinde ise sadece PBS ile istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmiştir (AUC 0,694, %95 GA 0,505-0,883, $p=0,025$).

Tablo 8. GSBL-Enterobacteriaceae grubunda 14 ve 28 günlük mortalite için skorların performans özellikleri

n=93	Skorlar	AUC (%95 GA)	p değeri	Kesme değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
14 günlük mortalite	INCREMENT-E SBL	0,756 (0,589-0,922)	0,134	≥ 10	100,0	54,4	6,8	100,0
	PBS	0,950 (0,875-1,000)	0,008	≥ 3	100,0	81,1	15,0	100,0
	qPitt	0,950 (0,899-1,000)	0,008	≥ 3	100,0	90,0	25,0	100,0
	qSOFA	0,928 (0,862-0,994)	0,012	≥ 3	100,0	85,6	18,7	100,0
	SIRS	0,559 (0,285-0,833)	0,728	≥ 3	100,0	17,8	3,9	100,0
28 günlük mortalite	INCREMENT-E SBL	0,638 (0,496-0,779)	0,113	≥ 10	69,2	56,2	20,5	91,8
	PBS	0,694 (0,505-0,883)	0,025	≥ 3	61,5	85,0	40,0	93,2
	qPitt	0,650 (0,467-0,833)	0,084	≥ 3	38,5	91,2	41,7	90,1
	qSOFA	0,655 (0,480-0,831)	0,074	≥ 3	46,2	87,5	37,5	90,9
	SIRS	0,554 (0,411-0,698)	0,531	≥ 3	100,0	20,0	16,9	100,0

CPE kohorunda (n=30) 14 günde hastaların 11'i (%36,6) ve 28 günde 15'i (%50) kaybedildi. Hastaların %86,6'sında etken *K.pneumoniae* idi, %60'ı YBÜ'de takip edilmekteydi ve %83,3'ü ciddi sepsis/septik şok kriterlerini karşılamaktaydı. Skorların 14 ve 28 günlük mortaliteyi öngörme

performansları Tablo 9'da verilmiştir. Hastaların 14 günlük mortalitesi değerlendirildiğinde beş skor için de eğri altında kalan alan istatistik anlamlılık göstermemiştir. 28 günlük mortalite için en iyi ayırma sırasıyla PBS (AUC 0,776, p=0,01), qPitt (AUC 0,740, p=0,025), qSOFA (AUC 0,738, p=0,01) ve INCREMENT-CPE (AUC 0,731, p=0,031) sahiptir. SIRS skorunun tahmin gücü anlamlı sonuçlanmamıştır.

Tablo 9. CPE grubunda skorların 14 ve 28 günlük mortaliteyi öngörme performansı

n=30	Skorlar	AUC (%95 GA)	p değeri	Kesme değeri	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
14 günlük mortalite	INCREMENT-CPE	0,706 (0,521-0,890)	0,064	≥12	81,8	57,9	52,9	84,6
	PBS	0,715 (0,528-0,903)	0,053	≥7	72,7	68,4	57,1	81,2
	qPitt	0,701 (0,514-0,887)	0,071	≥2	90,9	47,4	50,0	90,0
	qSOFA	0,699 (0,520-0,878)	0,074	≥3	63,6	68,4	53,8	76,5
	SIRS	0,529 (0,330-0,728)	0,796	≤3	54,5	52,6	40,0	66,7
28 günlük mortalite	INCREMENT-CPE	0,731 (0,535-0,927)	0,031	≥12	80,0	66,7	70,6	76,9
	PBS	0,776 (0,605-0,946)	0,010	≥7	73,3	80,0	78,6	75,0
	qPitt	0,740 (0,558-0,922)	0,025	≥3	73,3	73,3	73,3	73,3
	qSOFA	0,738 (0,566-0,910)	0,026	≥2	93,3	46,7	63,6	87,5
	SIRS	0,607 (0,419-0,794)	0,320	≤3	60,0	60,0	60,0	60,0

5. TARTIŞMA

Gram negatif bakteremisi olan hastalarda 14 ve 28 günlük mortalite ile ilişkili faktörlerin araştırılması ve farklı mortalite skorlarının değerlendirilmesi amaçlanan prospektif çalışmamızda bilinç değişikliği, qPitt ≥ 2 , septik şok, YBÜ yatışı ve albümin düşüklüğü hem 14 hem 28 günlük mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Aynı zamanda qPitt skoru farklı direnç popülasyonlarında ilk kez değerlendirilmiştir ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir.

Tüm hastaların dahil edildiği grupta 14 günlük takipte %11,1 ve 28 günde %22,5 mortalite oranı saptanmış olup önceki çalışmalarla benzerdir. Son yirmi yılda yayınlanmış GSBL-*Enterobacteriaceae* bakterisinde mortaliteyi öngören çalışmaların derlendiği bir metaanalizde 28 günlük ölüm oranı %21,2 olup, çalışmamızda bu oranının belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (70). CPE bakteremili hastalarda beklenen 30 günlük mortalite %40-60 arasında değişmekle beraber çalışmamızda 14 günlük takip sonunda hastaların %36,6'sı ve 30 günde yarısı kaybedilmiştir (10).

On dört günlük mortalite ilişkili faktörler multivariate analizde; YBÜ yatışı, KKY, qPitt skoru, bilinç değişikliği, septik şok, uygunsuz hedeflenen tedavi ve albümin düşüklüğü olarak sonuçlanmıştır. Yirmi sekiz günlük mortalite ilişkili faktörler arasında ise yaş, YBÜ yatışı, CCI, HK edinim, qPitt skoru, bilinç değişikliği, septik şok, CRP ve BUN yüksekliği, albüminde düşme yer almaktadır. Sonuçlar önceki çalışmalarla benzerlik göstermekle beraber 14 günlük takipte ölen ve sağ kalan hastalar arasında cinsiyet, yaş ve CCI homojen dağılım göstermiş ve mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır.

Artan yaşla beraber artan komorbidite, hastane başvurusu ve enfeksiyonların daha ciddi seyri ile ilişkili bulunmuştur. HK edinim ve YBÜ takibi genellikle daha sık dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve daha fazla invaziv girişimi temsil etmektedir. Bu hastalar enfeksiyona açıktır ve mortalitenin yüksek olduğu önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (6, 53, 71). CRP ve albümin akut faz reaktanı olduğundan gram pozitif bakteremiye göre daha fazla inflamatuvar yanıtı neden olan, septik şoka ilerlediği gösterilen

GNB'de CRP'deki yükselme ve albümindeki düşmenin mortalite ilişkili olması anlamlıdır (72). Önceki çalışmalarda CRP/albümin oranındaki artışın gram negatif bakteremi varlığını ve sepsisli hastalarda mortaliteyi ön görmede iyi bir parametre olduğu gösterilmiştir (73, 74). Çalışmamızda ölen hastalarda CRP/albümin oranına bakıldığında medyan 7,9 (min-max: 0,1-23,6) ve sağ kalan hastalarda medyan 5,4 (min-man: 0-265,6) tespit edilmiş ve bu istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır ($p=0,003$).

Çalışmamızda tek değişkenli analizde hem qPitt hem PBS'nin mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir. PBS'in mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda kolay hesaplanabilmesi ve skorda her bir birim yükselme için daha yüksek mortalite artışı tespit edilmesi nedeniyle qPitt tercih edilmiştir.

Uygunsuz antibiyotik tedavisinin duyarlı mikroorganizma ve sepsisten bağımsız olarak tüm bakteremik hastalarda mortaliteyi arttırması nedeniyle bu konuda çok fazla çalışma yapılmış ancak uygunsuz ampirik tedavinin tanımı ve aynı mikroorganizma için bile mortaliteye etkisinde farklılıklar izlenmiştir. Bir çalışmada ise ölüm riski yüksek olan ağır hastalara daha geniş ve uygun tedavi başlandığı ve bu nedenle mortalitede farklılık gözlenmediği belirtilmiştir. Bu nedenle uygunsuz ampirik tedavinin mortaliteye etkisinin karşılaştırılması için akut hastalık şiddeti ayarlanması önem arz etmektedir (55). Çalışmamızda ise uygunsuz ampirik ve uygunsuz erken hedeflenen tedavinin 14 günlük mortaliteyle ilişkisi gösterilememiş, 28 günlük mortalitede ise sadece tek değişkenli analizde anlamlı bulunmuştur. Akut hastalık şiddeti qPitt skoruna göre sınıflandırılarak uygunsuz ampirik tedavinin mortaliteye etkisi için yeniden analiz yapıldığında 14 ve 28 günlük mortalite ile ilişki saptanmamış; ancak qPitt skoru mortaliteyi ön görmede bağımsız bir risk faktörü olarak gözlenmiştir. Uygunsuz hedeflenen tedavi ise 14 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur ($OR=3,26$, $p=0,04$). Uygunsuz ampirik ve uygunsuz erken hedeflenen tedavi aksine uygunsuz hedeflenen tedavinin mortalite ile ilişkili sonuçlanması, olumsuz etkinin uygun tedavi iki günden daha fazla geciktiğinde ortaya çıktığını öne süren çalışmayı destekler niteliktedir (59). Aynı zamanda uygunsuz ampirik tedavi alan hastaların erken

dönemde gözden geçirilerek ölüm oranlarının iyileştirilmesi için hâlâ bir fırsat olduğu anlamına gelir. Antibiyotik duyarlılık testlerinin ortalama üçüncü gün sonuçlandığı merkezimizde, bu sonuç yüz güldürücüdür.

Tüm hasta grubunda, mortaliteyi kestirmede değerlendirilen skorlara bakıldığında Battle ve ark. çalışmasından farklı olarak SIRS kriterleri anlamlı sonuçlanmamıştır (1). Bunun nedeni incelendiğinde ölen ve sağ kalan grup arasında skorun benzer dağılıma sahip olduğu görülmüştür. Hastaların %97,5'inde SIRS skorunun ≥ 2 tespit edilmiş ve SIRS pozitifliğinin KDE belirleme ilişkisini desteklediği düşünülmüştür (75, 76). Çalışmamızda tüm hastalar bakteremik olduğundan SIRS'ın GNB tanımlamadaki özgüllüğü belirlenememiş; ancak hayatı tehdit eden enfeksiyonları olan hastaları belirlemede ayırım gücü olmadığı saptanmıştır.

On dört günlük mortalite değerlendirildiğinde qPitt ve PBS mortalite öngörmede Battle ve ark. yaptığı çalışmada iyi bir performans sergilerken (AUC qPitt 0,85, PBS 0,83) mevcut çalışmamızda biraz daha düşük ayırım gücüne (AUC qPitt 0,787, PBS 0,782) sahiptir, ancak qSOFA için benzer performans göstermiştir (AUC 0.754 ve 0.77). Bununla birlikte orijinal çalışmada tüm skorlar için kesme değerleri ≥ 2 iken çalışmamızda kesme değeri qPitt için ≥ 2 , PBS ve qSOFA için ≥ 3 olarak belirlenmiştir (1).

Yirmi sekiz günlük mortalite için skorlar arası performans benzer ve orta güçte saptanmış olup en iyi ayırım sırasıyla PBS, qPitt ve qSOFA ile elde edilmiştir (kesme değeri ≥ 3 için AUC sırasıyla 0,773, 0,764, 0,735, $p < 0,001$). Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız GNB ile takip edilen hastalarda 28 günlük mortalite için qPitt'in ayırım gücünü diğer skorlarla karşılaştıran ilk çalışmadır. Orijinal çalışmada 28 günlük mortalite için qPitt AUC 0,85 bulunmuş ve diğer skorlarla etkinliği karşılaştırılmamıştır (1). Bununla birlikte ülkemizde PBS, qSOFA ve SIRS'in değerlendirildiği bir çalışmada PBS, qSOFA ve SIRS'tan üstün saptanmış olup sonuç çalışmamızla benzerdir (77).

GSBL-*Enterobacteriaceae*'nin etken olduğu alt grupta INCREMENT-ESBL, PBS, qPitt, qSOFA ve SIRS skorlarının hastalarımızda mortaliteyi kestirme gücü değerlendirilmiştir. INCREMENT-ESBL için 14 ve

30 günlük, kalan skorlar için 14 ve 28 günlük mortalite baz alınmıştır. INCREMENT-ESBL ve SIRS skorları ile istatistiksel anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. On dört günlük takipte 93 hastadan yalnızca üçü, 30 günde on üçü kaybedilmiş olup INCREMENT-ESBL skorunu değerlendirmek için hasta sayımız yetersiz kalmış olabilir. Hastanemizde bu skorun gücünün değerlendirilmesi için daha fazla hasta ile çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. GSBL-Enterobacteriaceae alt grubunda on dört günlük mortalite değerlendirildiğinde qPitt, PBS ve qSOFA için eğri altında kalan alan her üç skor için de 0,9'dan büyüktür ve çok iyi ayırım gücüne sahip skorlardır. Duyarlık ve negatif kestirme değerleri çok yüksek bulunmuştur. Ancak 28 günlük mortalite için yalnızca PBS ile ve orta düzeyde bir duyarlık ve yüksekçe bir negatif kestirme değeri elde edilmiştir. Daha önce qPitt ve qSOFA'nın GSBL-*Enterobacteriaceae* bakteremisi olan hastalarda mortalite ön görme gücünü araştıran çalışma bildiğimiz kadarıyla yoktur, çalışmamız bu açıdan literatüre katkı sağlamıştır. PBS skoru ise INCREMENT-ESBL skorunun bir parçasıdır ve etkinliği günümüze dek birçok çalışmada gösterilmiştir (9, 11).

CPE enfekte alt grupta INCREMENT-CPE, PBS, qPitt, qSOFA ve SIRS skorları değerlendirilmiştir. INCREMENT-CPE için 14 ve 30 günlük, kalan skorlar için 14 ve 28 günlük mortalite baz alınmıştır. On dört günlük mortalitede hiçbir skor anlamlı bulunmamıştır ancak 28 günlük mortalitede PBS, qPitt ve qSOFA için orta güçte ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. INCREMENT-CPE skoru 30 günlük mortalite için değerlendirilmiş ve ≥ 12 kesme değeri ile AUC 0,731 bulunmuştur. On dört günlük mortalite için ana çalışmada ve CP-*K.pneumoniae* izolatları ile yapılan eksternal validasyonunda AUC 0,80 saptanmış, 30 günlük mortalite için ana çalışmada derivasyon kohortunda 0,78 ve validasyon kohortunda 0,76'ya düşmüştür. Otuz günlük mortalite için elde edilen bu sonuçlar çalışmamızla benzerdir (10, 74). Hasta sayısının az olması nedeniyle 14 günlük mortaliteyi değerlendirmek için ileride daha büyük bir kohortla çalışılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak, çalışmamızda hastanemizin iki yıllık GNB ataklarının epidemiyolojik verisi elde edilmiş ve mortaliteyi etkileyen faktörler bilinç değişikliği, qPitt ≥ 2 , septik şok, YBÜ yatışı ve albümin düşüklüğü olarak ortaya konmuş, aynı zamanda mortalite tahmin skorlarının kendi popülasyonumuzdaki gücü değerlendirilmiştir. qPitt skoru 28 günlük mortalite için ilk kez diğer skorlarla karşılaştırılmış ve GSBL ve CPE enfekte hastalarda ilk kez değerlendirilmiştir. PBS ve qPitt skoru tüm hasta, GSBL ve CPE gruplarında iyi bir ayırım sergilemiştir. Ancak INCREMENT-ESBL ve SIRS skoru ile anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilememiştir ve daha büyük bir popülasyonda doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Laboratuvar parametresi içermemesi, hasta başında hesaplanabilmesi ve dirençli gruplarda da yüksek ayırım gücüne sahip olması nedeniyle qPitt skorunun günlük pratikte tüm GNB hasta gruplarında yararlı bir şekilde kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Battle SE, Augustine MR, Watson CM, Bookstaver PB, Kohn J, Owens WB, et al. Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with Gram-negative bloodstream infection. *Infection*. 2019;47(4):571-8.
2. Bassetti M, Vena A, Labate L, Giacobbe DR. Empirical antibiotic therapy for difficult-to-treat Gram-negative infections: when, how, and how long? *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35(6):568-74.
3. 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;34(6):1589-96.
4. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(10):948-54.
5. Ayaz CM, Hazirolan G, Sancak B, Hascelik G, Akova M. Factors Associated with Gram-Negative Bacteremia and Mortality in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies in a High-Resistance Setting. *Infectious diseases and clinical microbiology (Online)*. 2022;4(2):87-98.
6. Ergonul O, Aydin M, Azap A, Basaran S, Tekin S, Kaya S, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect*. 2016;94(4):381-5.
7. Baltas I, Stockdale T, Tausan M, Kashif A, Anwar J, Anvar J, et al. Long-term outcome and risk factors for late mortality in Gram-negative bacteraemia: a retrospective cohort study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:187-92.
8. Control CfD, Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019: US Department of Health and Human Services, Centres for Disease Control and ...; 2019.
9. Al-Hasan MN, Baddour LM. Resilience of the Pitt Bacteremia Score: 3 Decades and Counting. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1834-6.

10. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. A Predictive Model of Mortality in Patients With Bloodstream Infections due to Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(10):1362-71.
11. Palacios-Baena ZR, Gutierrez-Gutierrez B, De Cueto M, Viale P, Venditti M, Hernandez-Torres A, et al. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(3):906-13.
12. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HLT, Bachman MA. Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(2).
13. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50(1):59-69.
14. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7).
15. Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(10):934-40.
16. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Temporal trends in Enterobacter species bloodstream infection: a population-based study from 1998-2007. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):539-45.
17. 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;112(3):204-11.
18. Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martinez JA, Marco F, et al. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. *QJM.* 2003;96(3):227-34.
19. Marschall J, Zhang L, Foxman B, Warren DK, Henderson JP, Program CDCPE. Both host and pathogen factors predispose to *Escherichia coli*

- urinary-source bacteremia in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1692-8.
20. 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;36(8):592-4.
21. 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;54(10):1406-12.
22. 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;10(4):320-5.
23. McCue JD. Gram-negative bacillary bacteremia in the elderly: incidence, ecology, etiology, and mortality. *J Am Geriatr Soc*. 1987;35(3):213-8.
24. Lee CC, Wu CJ, Chi CH, Lee NY, Chen PL, Lee HC, et al. Prediction of community-onset bacteremia among febrile adults visiting an emergency department: rigor matters. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(2):168-73.
25. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, 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;49(2):760-6.
26. Marschal M, Bachmaier J, Autenrieth I, Oberhettinger P, Willmann M, Peter S. Evaluation of the Accelerate Pheno System for Fast Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing from Positive Blood Cultures in Bloodstream Infections Caused by Gram-Negative Pathogens. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):2116-26.
27. 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;21(12):849-55.

28. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):1163-71.
29. Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, Gupta V, Liu LZ, Kollef MH. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U.S. database. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2588-95.
30. Opal S, Pop-Vicas A. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Elsevier; 2020. p. 222-39.*
31. Gales AC, Stone G, Sahm DF, Wise MG, Utt E. Incidence of ESBLs and carbapenemases among Enterobacterales and carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally: results from ATLAS 2017-2019. *J Antimicrob Chemother*. 2023.
32. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BMJ*. 2016;352:h6420.
33. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
34. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis*. 2018;67(12):1803-14.
35. Huh K, Chung DR, Ha YE, Ko JH, Kim SH, Kim MJ, et al. Impact of Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia on Mortality: Retrospective Analysis of Nationwide Surveillance Data. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):e487-e96.
36. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.

37. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66.
38. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum beta-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):e169-e83.
39. Edward R. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae—Second Update. European Centers for Disease Control and Prevention. 2019;17.
40. Perez-Galera S, Bravo-Ferrer JM, Paniagua M, Kostyanev T, de Kraker MEA, Feifel J, et al. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales: an international matched case-control-control study (EURECA). *EClinicalMedicine.* 2023;57:101871.
41. Organization WH. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data2023.
42. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-247.
43. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC beta-Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis.* 2022;74(12):2089-114.
44. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by

multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-47.

45. Turjeman A, von Dach E, Molina J, Franceschini E, Koppel F, Yelin D, et al. Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia - Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023;55:101750.

46. Heil EL, Bork JT, Abbo LM, Barlam TF, Cosgrove SE, Davis A, et al. Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections: Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(10):ofab434.

47. Buzzalino LG, Mease J, Bernhardt CL, Bork JT, Johnson JK, Claeys KC. Follow-up Blood Culture Practices for Gram-Negative Bloodstream Infections in Immunocompromised Hosts at a Large Academic Medical Center. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(5):ofac173.

48. Elamin A, Khan F, Jagarlamudi R. Follow-up Blood Cultures in Gram-negative Bacteremia: How Do They Impact Outcomes? *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2022;12(6):35-42.

49. Giannella M, Pascale R, Pancaldi L, Monari C, Ianniruberto S, Malosso P, et al. Follow-up blood cultures are associated with improved outcome of patients with gram-negative bloodstream infections: retrospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):897-903.

50. Thaden JT, Cantrell S, Dagher M, Tao Y, Ruffin F, Maskarinec SA, et al. Association of Follow-up Blood Cultures With Mortality in Patients With Gram-Negative Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2232576.

51. Wiggers JB, Daneman N. The culture of follow-up blood cultures. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):811-3.

52. Cain SE, Kohn J, Bookstaver PB, Albrecht H, Al-Hasan MN. Stratification of the impact of inappropriate empirical antimicrobial therapy for Gram-negative bloodstream infections by predicted prognosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):245-50.

53. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis.* 2015;37:129-34.
54. Pascale R, Corcione S, Bussini L, Pancaldi L, Giacobbe DR, Ambretti S, et al. Non-fermentative gram-negative bloodstream infection in northern Italy: a multicenter cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):806.
55. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, Jr., et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis.* 2007;45(3):329-37.
56. Lueangarun S, Leelarasamee A. Impact of inappropriate empiric antimicrobial therapy on mortality of septic patients with bacteremia: a retrospective study. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012;2012:765205.
57. Kadri SS, Lai YL, Warner S, Strich JR, Babiker A, Ricotta EE, et al. Inappropriate empirical antibiotic therapy for bloodstream infections based on discordant in-vitro susceptibilities: a retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and mortality risk in US hospitals. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):241-51.
58. 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;18(6):596.
59. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Pano-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;17(7):726-34.
60. Rodic S, Hryciw BN, Selim S, Wang CQ, Lepage MF, Goyal V, et al. Concurrent external validation of bloodstream infection probability models. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(1):61-9.
61. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and

- guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74.
62. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
63. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
64. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Povoia P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2018;153(3):646-55.
65. Al-Hasan MN, Juhn YJ, Bang DW, Yang HJ, Baddour LM. External validation of bloodstream infection mortality risk score in a population-based cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):886-91.
66. Battle SE, Shuping M, Withers S, Justo JA, Bookstaver PB, Al-Hasan MN. Prediction of mortality in *Staphylococcus aureus* bloodstream infection using quick Pitt bacteremia score. *J Infect.* 2022;84(2):131-5.
67. Henderson H, Luterbach CL, Cober E, Richter SS, Salata RA, Kalayjian RC, et al. The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Nonbacteremic Infections. *Clin Infect Dis.* 2020;70(9):1826-33.
68. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791-7.
69. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control.* 1988;16(3):128-40.
70. Namikawa H, Imoto W, Yamada K, Tochino Y, Kaneko Y, Kakeya H, et al. Predictors of mortality from extended-spectrum beta-lactamase-producing

Enterobacteriaceae bacteremia. *Emerg Microbes Infect.* 2023;12(1):2217951.

71. Quillici MCB, Resende DS, Goncalves IR, Royer S, Sabino SS, Almeida VF, et al. Gram-negative bacilli bacteremia: a 7 year retrospective study in a referral Brazilian tertiary-care teaching hospital. *J Med Microbiol.* 2021;70(1).

72. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care.* 2010;14(2):R27.

73. Gunes H, Yurttutan S, Cobanusagi M, Doganer A. CRP/albumin ratio: A promising marker of gram-negative bacteremia in late-onset neonatal sepsis. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56(1):32-6.

74. Oh TK, Song IA, Lee JH. Clinical usefulness of C-reactive protein to albumin ratio in predicting 30-day mortality in critically ill patients: A retrospective analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):14977.

75. Leth RA, Forman BE, Kristensen B. Predicting bloodstream infection via systemic inflammatory response syndrome or biochemistry. *J Emerg Med.* 2013;44(2):550-7.

76. McNamara JF, Avent M, Stewart A, Kwan C, Paterson DL. Evaluation of quick sequential organ failure assessment and systemic inflammatory response syndrome in patients with gram negative bloodstream infection. *Infect Dis Health.* 2020;25(3):151-7.

77. KIRAN P, BATIREL A, GENÇER S. Gram-negatif Bakteriyemi İlişkili Sepsiste Mortalite Göstergeleri: Pitt Bakteriyemi Skoru, qSOFA, SIRS. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi.* 2021;26(4):663-9.