



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

**HEMATOLOJİK MALİGNENSİSİ OLAN HASTALARDA
KARBAPENEM DİRENÇLİ GRAM NEGATİF
ENFEKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Sare Merve BAŞAĞA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2021



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

**HEMATOLOJİK MALİGNENSİSİ OLAN HASTALARDA
KARBAPENEM DİRENÇLİ GRAM NEGATİF
ENFEKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Sare Merve BAŞAĞA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ**

KAYSERİ – 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tez danışmanlığımı yapan, bilgi ve deneyimlerini paylaştığım, değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül Ulu Kılıç'a, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Pınar Sağıroğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Türe Yüce'ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimin farklı aşamalarında, mikrobiyoloji ve laboratuvar çalışmalarına yardımcı olan Biyolog Pınar Yaşar, Biyolog Kasım Karacagil, Biyolog Dinçer Koç, Biyolog Gülşah Koç, Biyoinformatik ve Sistem Biyolojisi A.B.D doktora öğrencileri Mehmet Hora, İlknur Sarıkaya , Gizem Karış'a , yardımlarını esirgemeyen meslektaşlarım Dr. Mehtap Oskay ve Dr. Merve Ertürk'e teşekkür ederim. Tezin moleküler çalışma kısmında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren sevgili Doç. Dr. Aycan Gündoğdu' ya teşekkür ederim. Tezin zorlu istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Doç.Dr. Gökmen Zararsız ve İlayda Yerlitaş'a teşekkürü borç bilirim. Ayrıca; yaşamım boyunca bana karşılıksız emek veren, büyüten, her daim destek ve teşviklerini sürdüren Sevgili Aileme ve beni evlatları gibi benimseyen eşimin ailesine teşekkür ederim. Severek çalışacağım Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji bölümüne teşvik eden, her daim destekçim olan, hayatın karşıma çıkardığı en büyük şansım sevgili eşim Yaşar Başağa'ya, kızlarım Elif Başağa ve Zeynep Başağa'ya en içten teşekkürlerimi sunmayı mutlu bir görev addederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hematolojik Malignite Tanısı Olan Hastalarda GNBE'ler	3
2.1.1. Hematolojik Malignite Tanısı Olan Hastalarda GNBE'lerin Önemi.....	3
2.1.2. Hematolojik Maligniteler ve Enfeksiyona Yatkınlığın Oluşmasını Etkileyen Faktörler.....	4
2.1.2.1 Nötropeni ve Nötropenik Hastaların Özellikleri.....	5
2.1.3 Hematolojik Malignite Tanısı Olan Hastalarda ÇİD Gram Negatif Enfeksiyonlar	6
2.1.3.1. Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreten Enterobacteriaceae	6
2.1.3.2.AmpC β -laktamaz Üreten Enterobacteriaceae (AmpC-E).....	6
2.1.3.3.Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae.....	7
2.1.3.4. ÇİD Pseudomonas aeruginosa.....	7
2.1.3.5. <i>A. baumannii</i>	8
2.1.3.6.Stenotrophomonas maltophilia.....	8
2.2. Karbapenemler ve Karbapenemlere Karşı Direnç Gelişim Mekanizmaları ..	9
2.2.1. Karbapenemler	9
2.2.1.1 Kimyasal Yapısı	9
2.2.1.2. Etki Mekanizması	11
2.2.1.3 Antibakteriyal Etkinlik ve Klinik Kullanım.....	11
2.2.1.4. Direnç	12
2.2.1.4.1.Porin Değişimleri.....	12
2.2.1.4.2.Eflüks Pompa Sistemlerinin İndüklenmesi	13

2.2.1.4.3.Enzim Aracılı Direnç.....	13
2.2.1.4.3.1. Sınıf A Karbapenemazlar.....	13
2.2.1.4.3.2. Sınıf B Karbapenemazlar.....	14
2.2.1.4.3.3. Sınıf D Karbapenemazlar.....	15
2.3. Türkiye ve Dünya’da Karbapenem Direnci Güncel Durumu ve Genlerin Dağılımı	15
2.4. Karbapenem Dirençli Bakterileri Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri...	17
2.5. ÇİD’li GNBE’lerin Önlenmesi ve Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları.....	18
3.HASTALAR VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışma Planı.....	20
3.2. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	21
3.3.Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	21
3.4. Çalışma Dizaynı	21
3.4.1.Birinci Kol: Karbapenem Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonlar İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi	21
3.4.1.1.Çalışma Değişkenleri:	21
3.4.1.2.Enfeksiyona yatkınlık oluşturabilecek durumlar;	22
3.4.1.3.Verilen antibiyotik tedavisi ile ilişkili takip parametreleri	23
3.4.1.4.Takip Edilen Parametreler.....	23
3.4.1.5.Tanımlar	23
3.4.1.5.1. Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar (SHİE)	23
3.4.1.5.2.Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	24
3.4.1.5.3. Graft-versus-Host Hastalığı (GVHH).....	24
3.4.1.5.4. Nötropeni.....	24
3.4.1.5.5. Kümülatif steroid dozu:.....	24
3.4.1.5.6. Etkin Ampirik Tedavi:.....	25
3.4.1.5.7. Etkin Tedavi:	25
3.4.1.5.8.Karbapenem Direnci.....	25
3.4.1.6. Klinik ve Mikrobiyolojik Yanıtın Değerlendirilmesi:	25
3.4.1.6.1. Klinik yanıtın değerlendirilmesi.....	25
3.4.1.6.2.Mikrobiyolojik yanıtın değerlendirilmesi	25
3.4.1.7.Kemoterapötiklerin Sınıflandırılması.....	26
3.4.1.8. “Karbapenem Direnci Risk Skoru” Oluşturulması	26

3.4.2. İkinci kol: Hematolojik Malignitesi Olan Yatan Hastalarda Kan Kültürlerinden İzole Edilen Karbapenem Dirençli GNB’lerde Karbapenem Direnç Genlerinin Araştırılması	27
3.4.2.1. Karbapenem Dirençli Suşlarının İzolasyonu ve İdentifikasyonu.....	27
3.4.2.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi.....	28
3.4.2.3. Moleküler Çalışmalar	28
3.4.2.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile Karbapenemaz İlişkili Direnç Genlerinin Tespit Edilmesi.....	28
3.4.2.3.2.Elektroforez	30
3.4.2.3.3. Direnç Geni Saptamada Kullanılan Sarf Malzemeler ve Cihazlar	31
3.5.İstatistiksel Analiz	32
4.BULGULAR	33
4.1.İstatistiksel Analizler:.....	33
4.2.Mikrobiyolojik Analizler:.....	53
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	55
KAYNAKLAR	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Aplastik Anemi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AL	: Akut Lösemi
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
AmpC	: Ampisilin kromozomal sefalosporinaz
AmpC-E	: AmpC β -laktamaz-üreten Enterobacteraceae
BKİ	: Beden kitle indeksi
CDC	: Centers for Disease Control
CLSI	: Clinical and laboratory standards institute
ÇİD	: Çoklu ilaca dirençli
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECIL	: European Conference on Infections in Leukemia
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
ESCMID	: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCIC	: The European Committee on Infection Control
FDA	: Food and Drug Administration
GFR	: Glomerular filtration rate
GNB	: Gram Negatif Bakteri
GNBE	: Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyon
GSBL	: Geniş Spektrumlu β -laktamaz
GSBL-E	: Geniş Spektrumlu β -laktamaz- üreten Enterobacteriaceae
GVHH	: Graft versus host hastalığı
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HT	: Hipertansiyon
IDSa	: Infectious Diseases Society of America
IMI	: İmipenem hydrolyzing
IMP	: İmipenemase metallo β laktamaz

ITP	: İmmün Trombositopenik Purpura
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KDE	: Kan dolaşımı enfeksiyonları
KDKP	: Karbapenem dirençli <i>K.pneumoniae</i>
KHN	: Kök Hücre Nakli
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KPC	: <i>K.pneumoniae</i> karbapenemase
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LPS	: Lipopolysakkarit
MBL	: Metallo B Laktamaz
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MM	: Multiple Miyelom
NDM	: New Delhi metallo- β -laktamaz
NDM	: New Delhi metalo β laktamaz
NHL	: Non- Hodgkin Lenfoma
NMC	: Non metalloenzyme karbapenemase
PBP	: Penisilin bağlayan proteinler
PZR	: Polymeraz Zincir Reaksiyonu
ROC	: Receiver Operating Characteristic
SBL	: Serine B Laktamaz
SME	: <i>Serratia marcescens</i> enzim
SPICE	: <i>Serratia marcescens</i> , <i>Providencia species</i> , <i>Indole-positive Proteus spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , ve <i>Enterobacter spp.</i>
TMP-SMX	: Trimethoprim/sulfamethoxazole
TSA	: Trypticase Soy Agar
VIM	: Verona integron kodlu metalo β laktamaz
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Hematolojik malignite tanılı hastalarda enfeksiyona yatkınlık nedenleri [16].....	5
Tablo 2.	Çalışmaya Dahil Edilen Karbapenemaz Direnç Genleri ve Primer Detayları.....	29
Tablo 3.	VIM-tip, SPM-tip ve IMP-tip genleri belirlemek için kullanılan PZR master mix içeriği ve döngü reaksiyonları.....	29
Tablo 4.	AIM-tip gen için yapılan PZR master mix içeriği ve döngü reaksiyonları.....	30
Tablo 5.	KPC-tip, NDM-tip, OXA-48-tip genleri belirlemek için kullanılan multiplex PZR master mix içeriği ve döngü reaksiyonları	30
Tablo 6.	Sarf Malzemeler ve Kullanılan Cihazlar	31
Tablo 7.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların, demografik verileri, yattıkları servis ve başka hastane ya da servisten sevk durumuna göre karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları.....	34
Tablo 8.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların komorbid hastalıklarına göre karşılaştırılması	35
Tablo 9.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların hematolojik hastalıklarına göre karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	35
Tablo 10.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların kök hücre nakli yapılma ve Graft-versus-Host Hastalığı gelişmesi durumu açısından karşılaştırılması, tek değişkenli analiz sonuçları.....	36
Tablo 11.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların enfeksiyon esnasında nötropeni varlığı ve enfeksiyon öncesi nötropeni süresi açısından karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları.....	37
Tablo 12.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastalara verilen kemoterapötikler, tek değişkenli analiz sonuçları ..	37

Tablo 13.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBS'si olan hastaların son 6 ay içinde kullanılan antibiyotikler ve karbapenem direnci açısından diğer risk faktörlerinin karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	38
Tablo 14.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların GNBE öncesi steroid kullanım durumu ve kullanılan kümülatif metilprednizolon dozları açısından karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	39
Tablo 15.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların enfeksiyon öncesi hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları.....	39
Tablo 16.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların girişimsel işlemler açısından karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları	40
Tablo 17.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastalara enfeksiyon öncesi verilen toplam kan ürünü sayısının karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları.....	40
Tablo 18.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların enfeksiyon odağının değerlendirilmesi, tek değişkenli analiz sonuçları	41
Tablo 19.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'lerde verilen tedavilerin karşılaştırılması	42
Tablo 20.	Hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'lerde verilen ampirik tedavi uygunluğunun ve etkin tedaviye ulaşma sürelerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 21.	Hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'lerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı	44
Tablo 22.	Hematolojik malignanitesi olan hastalardan izole edilen karbapenem dirençli ve duyarlı gram negatif mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıkları.....	45
Tablo 23.	Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların 14 ve 30 günlük mortalite açısından karşılaştırılması, tek değişkenli analiz sonuçları	45

Tablo 24.	Hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli GNBE'ler için risk faktörleri çok değişkenli analiz sonuçları.....	46
Tablo 25.	Hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skoru hesaplanması (Model 1).....	47
Tablo 26:	Hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skoru hesaplanması (Model 2).....	48
Tablo 27.	Hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skoru hesaplanması (Model 3).....	48
Tablo 28.	Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hematolojik malignite hastalarında karbapenem direnci risk skoru için oluşturulan modellerin performansının değerlendirmesi ve farklı kesim değerleri için tanı istatistikleri, Model 1	50
Tablo 29.	Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hematolojik malignite hastalarında karbapenem direnci risk skoru için oluşturulan modellerin performansının değerlendirmesi ve farklı kesim değerleri için tanı istatistikleri, Model 2	51
Tablo 30.	Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hematolojik malignite hastalarında karbapenem direnci risk skoru için oluşturulan modellerin performansının değerlendirmesi ve farklı kesim değerleri için tanı istatistikleri, Model 3	52
Tablo 31.	Hematolojik malignitesi olan ve olmayan hastalarda PZR ile gen analizi yapılan kan kültürlerinde üreyen karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin dağılımı.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	Karbapenemin Omurga Yapısı.....	10
Şekil 2:	Karbapenemlerde hidroksietil yan zinciri ve trans konfigürasyonu.....	10
Şekil 3:	Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skoru için oluşturulan modellerin ROC eğrileri.....	49
Şekil 4:	Hematolojik malignitesi olan ve olmayan hastalarda kan kültürlerinden izole edilip PZR ile gen analizi yapılan gram negatif suşların bla-OXA-48, KPC, NDM tip genlerine ait multipleks PZR jel görüntüsü	54
Şekil 5:	Hematolojik malignitesi olan ve olmayan hastalarda kan kültürlerinden izole edilip PZR ile gen analizi yapılan gram negatif suşların IMP, SMP, VIM tip genlerine ait multipleks PZR jel görüntüsü.....	54

HEMATOLOJİK MALİGNENSİSİ OLAN HASTALARDA KARBAPENEM DİRENÇLİ GRAM NEGATİF ENFEKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Giriş ve amaç: Son yıllarda, karbapenemlere karşı bakteriyel dirençte küresel artışlar gözlemlenmiştir [1]. Karbapenem dirençli gram negatif bakteriyel enfeksiyon (GNBE)’lerin kısıtlı tedavi seçenekleri göz önünde alındığında risk faktörlerinin tanımlanması mortalite, hastanede yatış süresi ve ilişkili maliyetleri azaltmak için önemlidir. Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli GNBE’lerin risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır. Risk faktörleriyle oluşturulan ‘karbapenem direnci skoru’ ile yatak başı değerlendirme yapıp karbapenem dirençli enfeksiyon riski yüksek hastalarda erken etkin tedavide doğru antibiyotiği seçmesi için klinisyene yardımcı olmak hedeflenmiştir. Ayrıca karbapenem direnç genleri dağılımı ile ilgili lokal epidemiyolojik veri toplanması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Mehmet Kemal Dedeman Hematoloji Onkoloji Hastanesi ve Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakil ve Kök Hücre Tedavi Merkezinde yatan tüm GNBE gelişen hematolojik maligniteli hastalar dahil edilmiştir. Çalışma iki koldan oluşmaktadır. Çalışmanın ilk kolunda, Şubat 2019-Şubat 2021 tarihleri arasında prospektif, Ocak 2018-Ocak 2019 yılları arasında retrospektif olarak çalışmaya dahil edilen karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE’si olan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Karbapenem direnci risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenlerle aşamalı bir eleme işlemi ile 3 model “karbapenem direnci risk skoru” oluşturulmuştur. Çalışmanın ikinci kolunda Şubat 2019- Şubat 2021 tarihleri arasında hematolojik malignitesi olan ve olmayan yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen karbapenem dirençli bakterilerde retrospektif olarak karbapenem direnci ile ilişkili olduğu bilinen VIM-tip, IMP-tip, NDM-tip, KPC-tip, SPM-tip, AIM-tip, GES tip, SME tip ve OXA-48-tip gen varlığı bakımından Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile test edilmiştir.

Bulgular: Çalışmanın ilk koluna, hematolojik malignitesi ve GNBE’si olan 94 hasta profpektif, 60 hasta retrospektif olarak toplam 154 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların

64'ünde (%42) karbapenem dirençli, 90'nında (%58) karbapenem duyarlı GNB üremesi saptanmıştır. Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların yaş ortalaması karbapenem dirençli grupta 49.3 ± 16.1 , karbapenem duyarlı grupta ise 52.2 ± 13.0 olarak saptanmıştır. Karbapenem dirençli grubunun %53.1'i, duyarlı grubun ise %53.3'ü erkekti. Karbapenem dirençli GNBE'si olan hasta grubunun başka hastane ya da bölümden nakil edilme oranının, duyarlı gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür ($p:0.038$). Tüm hastaların %57.2'sinde Akut lösemi (%49.4'ü Akut Miyeloid Lösemi, %7.8'i Akut Lenfositik Lösemi), %24.7'sinde lenfoma (%21.4'ü Non- Hodgkin Lenfoma, %3.3'ü Hodgkin Lenfoma), %7.1'inde Aplastik Anemi ve %7.1'inde Multiple Myelom primer hematolojik malignite olarak saptanmıştır. Enfeksiyon öncesi son altı ayda karbapenem ($p:0.001$), kinolon ($p:0.009$), B-laktam/B-laktamaz inhibitörü ($p:0.001$) ve kolistin ($p<0.001$) kullanan hastalarda karbapenem dirençli enfeksiyonlar daha sık saptanmıştır. Karbapenem dirençli olan grupta, enfeksiyon esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu ($p<0.001$), son altı ayda karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsü ($p<0.001$) ve YBÜ yatış öyküsü ($p:0.007$) daha fazla saptanmıştır . Karbapenem dirençli GNBE'si olan hastaların enfeksiyon öncesi hastane yatış süresinin (≥ 14 gün, ≥ 21 gün, ≥ 30 gün) karbapenem duyarlı gruba göre daha uzun olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p:0.005$, $p:0.004$, $p:0.001$). Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan grupta, üriner kateter takılma oranı ve GNBE öncesi kullanılan kümülatif steroid dozu daha yüksek bulunmuştur ($p:0.002$ ve $p:0.021$). Karbapenem dirençli üremesi olan hasta grubuna tek ve çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla eritrosit süspansiyonu verildiği tespit edilmiştir ($p<0.001$ ve ($\beta= 1.164$ (%95 GA 1.058-1.280) $p= 0.002$). Hastalar enfeksiyon odakları açısından değerlendirildiğinde, hematolojik malignite tanılı hastalarda en sık KDE (%87, $p:0.002$) görüldüğü saptanmıştır. Aynı anda iki enfeksiyon odağı bulunan hastalarda karbapenem dirençli enfeksiyonların daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ($p:0.024$). Karbapenem dirençli GNBE'si olan hastaların %42'sine, karbapenem duyarlı GNBE'si olan hastaların %16'sına etkin ampirik tedavi başlanmadığı tespit edilmiştir ($p:0.001$). Karbapenem dirençli üremesi olan hastalarda kültürlerde en sık üreyen mikroorganizma *K. pneumoniae* (%43.8), karbapenem duyarlı üremesi olan hastalarda ise *E. coli* (%58.9) olarak bulunmuştur. Aynı anda iki gram negatif mikroorganizma üremesi karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastalarda daha sık saptanmıştır ($p:0.002$).

Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastaların 14 günlük mortalitesi karbapenem duyarlı enfeksiyonu olan hastalara göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre, 30 gün ve üzeri hastane yatışının 2.6 kat, GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu varlığının 11 kat, son 6 ay içinde kolistin kullanım öyküsünün 4 kat, son 6 ayda karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsünün 9 kat, üriner kateter varlığının ise 3.4 kat karbapenem direnç riskini arttırdığı saptanmıştır. Son 6 ayda kinolon kullanımı, GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu, üriner kateter varlığı her üç modelde de risk faktörü olarak yer almıştır. Model 1’de hastane ya da servisten nakil olmak, Model 2’de son 6 ay içinde karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsü, Model 3’de ≥ 30 gün hastane yatışı dördüncü değişkeni oluşturmuştur. Karbapenem direncini öngörerek hazırlanan modellerin EAA’ları Model 1 için 0.830 [%95 güven aralığı (CI), (0.762-0.898; $P<0,001$], Model 2 için 0.826 [%95 güven aralığı (CI), 0.759-0.893; $P<0,001$] ve Model 3 için 0.831 [%95 güven aralığı (CI), (0.764-0.899; $P<0,001$] olarak bulunmuştur. Her üç model için de pozitif ve negatif kestirim değerleri yüksek olan >2.5 kesim değeri karbapenem direnci riski için eşik değer kabul edilmiştir. Eşik değeri geçen hastalar karbapenem dirençli enfeksiyon için yüksek riskli kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan bakterilerin 44 tanesi bla-OXA-48 tip gen varlığı açısından pozitif bulunmuştur. Hematolojik malignitesi olan hastalarının %95.2’sinde (20/21), malignitesi olmayan hastaların ise %92.5’inde (25/27) bla-OXA-48 geni pozitif saptanmıştır. Hematolojik malignitesi olan bir, olmayan dört hastada VIM, bir hastada IMP, bir hastada da SPM geni pozitif bulunmuştur. Gram negatif suşların hiçbirinde AIM, GES, SME, KPC, NDM tip genleri saptanamamıştır.

Sonuç: Bu çalışma hematolojik malignite tanısı ile yatan hastalarda, son altı ayda kullanılan antibiyotikler (karbapenem, piperasilin/tazobaktam, kolistin, kinolon), YBÜ yatışı ve karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyon öyküsü, 30 gün ve üstü hastane yatışı, enfeksiyon esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu, GNBE önceki eritrosit replasmanı almak ve üriner kateteri olması karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonlar için risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada anlamlı çıkan risk faktörleri ile hazırlanan “Karbapenem direnci skoru” ile her hasta yatak başı değerlendirilerek, karbapenem dirençli enfeksiyon riski yüksek hastalarda erken etkin tedavide karbapenem dirençli etkenlerin kapsanması ve en az bir aktif ilaçla kombinasyon tedavisi verilmesi prognoza katkıda bulunarak mortalitenin azaltılmasında

etkili olacaktır. Giderek artan karbapenem direnci nedeni ile daha kapsamlı çalışmalarla karbapenemazların taranması, tespit edilmesi ve yayılımının önlenmesi konularında yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve lokal epidemiyolojik veri toplanması gerekmektedir.

DETERMINATION OF RISK FACTORS FOR CARBAPENEM-RESISTANT GRAM NEGATIVE INFECTIONS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCY

ABSTRACT

Introduction and aim: In recent years, global increases in bacterial resistance to carbapenems have been observed [1]. Considering the limited treatment options of carbapenem resistant gram negative bacterial infections (GNBIs), identifying risk factors is essential to reduce mortality, length of hospital stay, and associated costs. This study aimed to determine the risk factors of carbapenem resistant GNBIs in patients with hematological malignancies. It aims to help the clinician choose the right antibiotic for early effective treatment in patients with a high risk of carbapenem resistant infection by making bedside evaluation with the 'carbapenem resistance score' created by risk factors. In addition, it was aimed to collect local epidemiological data on the distribution of carbapenem resistance genes.

Patients and Methods: In this study, all patients with hematological malignancy who developed GNBI in Erciyes University Mehmet Kemal Dedeman Hematology Oncology Hospital and Şahinur Dedeman Bone Marrow Transplantation and Stem Cell Treatment Center were included. The study consists of two arm. In the first arm of the study, patients with carbapenem resistant and susceptible GNBI were included in the study prospectively between February 2019-February 2021 and retrospectively between January 2018-January 2019 were compared in terms of risk factors. In the univariate and multivariate analyzes performed to determine the risk factors for carbapenem resistance, three models of "carbapenem resistance risk scores" were created by a gradual elimination process with statistically significant variables. In the second arm of the study; VIM-type, IMP-type, NDM-type, KPC-type, SPM-type, AIM-type, GES-type, SME-type, and OXA-48-type genes were tested by PCR which is known to be associated with carbapenem resistance retrospectively in carbapenem-resistant bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients with and without hematological malignancies between February 2019 and February 2021.

Results: A total of 154 patients with hematological malignancies and GNBI were included in the first arm of the study, 94 patients prospectively and 60 patients retrospectively. In 64 (42%) of these patients carbapenem resistant GNB growth, and in 90 (58%) patients, carbapenem sensitive GNB growth was detected. Patients with carbapenem resistant and susceptible GNBI were compared in terms of risk factors. The mean age of the patients was 49.3 ± 16.1 years in the carbapenem resistant group and 52.2 ± 13.0 in the carbapenem sensitive group. 53.1% of the carbapenem resistant group and 53.3% of the susceptible group were males. It was observed that the rate of transfer from another hospital or department in the patient group with carbapenem resistant GNBI was higher than the susceptible group ($p:0.038$). Acute leukemia in 57.2% (49.4% Acute Myeloid Leukemia, 7.8% Acute Lymphocytic Leukemia) of all patients, lymphoma in 24.7% (21.4% Non-Hodgkin Lymphoma, 3.3% Hodgkin Lymphoma), Aplastic Anemia in 7.1%, and Multiple Myeloma in 7.1% were found to be primary hematological malignancies. Carbapenem-resistant infections were found more frequently in patients using carbapenem ($p:0.001$), quinolone ($p:0.009$), B-lactam/B-lactamase inhibitor ($p:0.001$) and colistin ($p<0.001$) in the last six months before infection. In the carbapenem resistant group, rectal *K.pneumoniae* colonization during infection ($p<0.001$), carbapenem-resistant infection history in the last six months ($p<0.001$), and ICU hospitalization history ($p:0.007$) were found to be higher. It was determined that patients with carbapenem resistant GNBI had a longer hospital stay (≥ 14 days, ≥ 21 days, ≥ 30 days) before infection compared to the carbapenem sensitive group ($p:0.005$, $p:0.004$, $p:0.001$ respectively). The rate of urinary catheterisation and the cumulative steroid dose used before GNBI were higher in the group with carbapenem resistant infection ($p:0.002$ and $p:0.021$). It was determined that the patient group with carbapenem resistant growth was given a statistically significant excess of erythrocyte suspension in univariate and multivariate analyzes ($p<0.001$ and $p=0.002$ ($\beta=1.164$ (95% CI 1.058-1.280))). When the patients were evaluated in terms of focus of infection; It was determined that bloodstream infection (BSI) was most common in patients with hematologic malignancy (87%, $p:0.002$). Carbapenem resistant infections were found to be more common in patients with two focus of infection at the same time ($p:0.024$). It was determined that 16% of the patients with carbapenem susceptible GNBI did not receive effective empirical treatment, 42% for carbapenem resistant GNBI respectively ($p:0.001$). In patients with carbapenem resistant group, the most

common microorganism was *K. pneumoniae* (43.8%) and *E. coli* (58.9%) in patients with carbapenem susceptible group. The growth of two gram negative microorganisms at the same time was found more frequently in patients with carbapenem resistant infections ($p:0.002$). The 14 day mortality of patients with carbapenem resistant infection was statistically significantly higher than patients with carbapenem susceptible infection ($p<0.001$). According to the results of multivariate analysis, hospitalization for 30 days or more was 2.6 times, the presence of rectal *K. pneumoniae* colonization during GNBI was eleven times, the history of colistin use in the last six months was four times, the history of carbapenem resistant infection in the last six months was nine times, the presence of urinary catheters 3.4 times increase the risk of carbapenem resistance. Quinolone use in the last six months, rectal *K. pneumoniae* colonization during GNBI, and the presence of a urinary catheter were included as risk factors in all three models. Transfer from another hospital or service in Model 1, history of carbapenem resistant infection in the last six months in Model 2, and hospitalization for ≥ 30 days in Model 3 constituted the fourth variable. AUCs of models prepared to predict carbapenem resistance were 0.830 for Model 1 [95% confidence interval (CI), 0.762-0.898; $P<0.001$], for Model 2 0.826 [95% confidence interval (CI), 0.759-0.893; $P<0.001$] and 0.831 [95% confidence interval (CI), 0.764-0.899; $P<0.001$] for Model 3. Cutoff value >2.5 with high positive and negative predictive values for all three models is the threshold value for the risk of carbapenem resistance. Patients who passed the cutoff value were considered to be at high risk for carbapenem resistant infection. Forty-four of the bacteria included in the study were found to be positive for the presence of bla-OXA-48 type gene. The bla-OXA-48 gene was positive in 95.2% (20/21) of patients with hematological malignancies and 92.5% (25/27) of patients without malignancy. One patient with hematological malignancy and four patients without hematologic malignancy had VIM, one patient had IMP gene positive, and one patient had SPM gene positive. None of the gram-negative strains had AIM, GES, SME, KPC, NDM type genes.

Conclusion: This study was carried out in patients hospitalized with a diagnosis of hematological malignancy, antibiotics used in the last six months (carbapenem, piperacillin/tazobactam, colistin, quinolone), ICU admission and carbapenem resistant gram negative infection history, prolonged hospitalization for 30 days or more, rectal *K. Pneumonia* colonisation during enfection, erythrocyte replacement prior to GNBI, and

urinary catheterization were risk factors for carbapenem resistant gram negative infections. By the help of "Carbapenem resistance score" prepared as a result of this, determination of patients with the high risk factors for carbapenem resistant GNBI, early effective treatment covering carbapenem resistant bacteria contribute to prognosis and reduce mortality. Due to the increasing carbapenem resistance, it is necessary to develop new methods and collect local epidemiological data on the screening, detecting, and preventing carbapenemases with more comprehensive studies.



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hematolojik malignitesi olan hastalar, kemoterapi kaynaklı gastrointestinal mukozit ve uzun süreli nötropeni dönemleri nedeniyle gram negatif bakteri (GNB) kaynaklı enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır. Ne yazık ki, bu grupta çoklu ilaca dirençli (ÇİD) GNB'ler giderek yaygınlaşmaktadır [2]–[6]. GNB'lerde karbapenem direnci dünya çapında bir sorundur. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) bildirdiği patojenlerin küresel öncelik listesinde; karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, karbapenem dirençli *P.aeruginosa* ve karbapenem dirençli *A.baumannii* en yüksek öncelik kategorisindedir [7]. GNB kaynaklı enfeksiyonlarda ciddi morbidite ve mortaliteyi önlemek için erken aktif antibakteriyel tedavi başlanmalıdır. Fakat febril nötropenin güncel rehber ve algoritmalarına göre verilen ampirik tedavisi, kültürle tanımlanması ortalama 2-4 gün süren ÇİD GNB'leri tam olarak kapsamamaktadır [8]. İmmünsupresif bir hastanın uygun tedaviyi almasındaki uzun süreli gecikme kötü prognozla ilişkilidir ve hayati öneme sahiptir.

GNB'lerde geniş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), karbapenemazlar ve çoklu direnç mekanizmaları nedeniyle artan direnç, ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde β laktam antibiyotiklerin rolünü kısıtlamaktadır. Bu global sorun ile baş edebilmek için, yerel sürveyans çalışmaları gereklidir. Çünkü dirençli bakterilerin prevalansı ve antimikrobiyal ajanlara direnç oranları her merkezde değişebilmektedir. Karbapenem dirençli bakteriler ile enfekte olmuş hastaların morbidite ve mortalitesi karbapenem duyarlı bakteriler ile enfekte olmuş hastalara kıyasla daha yüksektir [9], [10]. Beklenen

yüksek morbidite ve mortalite antibiyotiklerin bu bakterilere karşı suboptimal veya etkisiz olmalarından kaynaklanmaktadır [11].

Son yıllarda ÇİD GNB'lerin direnç mekanizmaları arasında karbapenemaz üretimi önemli bir yer tutmaktadır. Karbapenemaz üreten bakterilerin de tıpkı GSBL üreten bakterilerde olduğu gibi kısa bir süre içinde kontrolden çıkmasından ve toplum kökenli enfeksiyonlarda karşımıza giderek artan sıklıkla görülmesinden endişe edilmektedir. Bu durum, dirençli GNB enfeksiyonlarında kullandığımız son basamak ilaçlar olan karbapenem grubu antibiyotiklerin de etkisiz olacağı anlamına gelmektedir. Hayatı tehdit eden ve yüksek mortaliteye sahip bakterilerin aktarılabilir direnç genleri, bu bakterilerin hastaneler ve hatta ülkeler arasında hızla yayılmasına neden olmaktadır [12]. Daha kapsamlı çalışmalarla karbapenemazların taranması, tespit edilmesi ve yayılımının önlenmesi konularında yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve epidemiyolojik veri toplanması gerekmektedir.

Bu nedenle, özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda, karbapenem direnci riskinin tanınması veya spesifik karbapenem direnç mekanizmalarının erken tespiti, mortalite, hastanede yatış süresi ve ilişkili maliyetleri azaltmak için önemlidir [9], [11], [13]–[17]. Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli gram negatif bakteriyel enfeksiyon (GNBE)'lerin risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır. Risk faktörleriyle oluşturulan bir skoreleme sistemi ile yatak başı değerlendirmeyeyle ampirik tedavide doğru antibiyotiği seçmesi için klinisyene yardımcı olmak hedeflenmiştir. Ayrıca hastanemizdeki yatan hematolojik malignitesi olan (n=21) ve olmayan (n=27) hastaların kan kültürlerinden elde edilen karbapenem dirençli bakteriler (n=48) dokuz tip karbapenem direnç geni varlığı bakımından Polymeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile test edilmiştir. Çalışma ile epidemiyolojik veri sağlanması ve fatal seyredebilen nozokomiyal enfeksiyonlar ile mücadelede izlenebilecek stratejilere dair kanıta dayalı bilgi birikiminin artırılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Malignite Tanısı Olan Hastalarda Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonlar

2.1.1. Hematolojik Malignite Tanısı Olan Hastalarda Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonların Önemi

Son 50-60 yıl içerisinde hematolojik malignite tanılı hastalarda enfeksiyona neden olan bakterilerin epidemiyolojisinde bir takım değişiklikler izlenmiştir. Başlıca patojen 1950-1960 yıllarında *S.aureus* iken 1960'lı yılların sonunda gram negatif bakteriyel ajanlar etken olmaya başlamıştır. Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavi Organizasyonu Uluslararası Antimikrobiyal Tedavi Grubu; 1970'li yıllarda gram negatif, 1990'lı yıllara gelindiğinde ise gram pozitif bakteri enfeksiyonlarının daha sık görüldüğünü belirtmiştir [18]. 2000'li yıllardan itibaren gram negatif sıklığı tekrar artmaya başlamıştır [18]. Lösemi ve lenfoma gibi hematolojik malignitesi olan hastalarda, kemoterapiye bağlı uzun süren nötropeni, gastrointestinal mukozit ve hastalığa bağlı immünosupresyon nedeniyle oluşan enfeksiyonlar sık görülmektedir. Solunum sistemi enfeksiyonları, katater ilişkili enfeksiyonlar, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyemi ve febril nötropeni hematolojik malignitesi olan ve tedavi alan hastalarda hem hastalığa hem de kemoterapinin yan etkilerine sekonder gelişen ve en sık görülen enfeksiyonlardır. Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDE) en yaygın invaziv enfeksiyon tiplerinden biridir ve nötropenik hastaların yaklaşık % 20-25'inde görülür [19], [20]. Ayrıca, KDE % 40'a kadar yüksek mortalite ile ilişkilidir [22],[23]. Son yıllarda, KDE'lerde etken bakteri türlerinin gram pozitif bakterilerden

GNB'lere kayması gözlenmiştir [4], [23] ve GNB enfeksiyonlarında mortalite daha yüksektir [23]. Ek olarak, fluorokinolonlara dirençli, GSBL ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* türlerinin ve *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* gibi ÇİD'li nonfermenter bakterilerin artması, özellikle hematolojik hastalarda, endişeleri arttırmıştır [24].

Hematolojik malignitesi olan hastada önerilen ampirik antibakteriyel tedaviler, GSBL, AmpC β -laktamaz ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Stenotrophomonas maltophilia* gibi ÇİD bakterilere karşı sıklıkla etkisizdir. Etkin tedavide gecikme nütropenik hastalarda hayati önem taşır, mortalite ve morbiditeyi artırır[13], [22].

Hematolojik malignitesi olan hastalarda ÇİD GNB kaynaklı enfeksiyonların taraması yapılmalı, tedavi yönetimi iyi bilinmeli ve bu patojenlerin oluşturduğu tehditleri azaltmak için stratejiler geliştirilmelidir [24].

2.1.2. Hematolojik Maligniteler ve Enfeksiyona Yatkınlığın Oluşmasını Etkileyen Faktörler

Hematolojik maligniteler, biyolojileri ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubudur. Son yıllarda hematolojik malignitelerin, hem primer hastalığa hem de destek tedavilerine yönelik oluşan gelişmeler, bu hastaların yaşam sürelerinde olumlu değişiklikler sağlamıştır. Ancak hematolojik malignite tanılı hastalar, hala morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi enfeksiyon problemleri ile karşılaşmaktadır [25].

Hematolojik malignitesi olan hastalar, immün sistemi baskılanmış hastalar olarak ele alınırlar ve gerek hastalıklarının özellikleri gerekse tedavileri ile ilişkili birçok nedene bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlık oluştururlar. Altta yatan hastalığa bağlı olarak gelişen nütropeni ve hastalığın biyolojisi gereği hücrel ve humoral bağışıklık yanıtında yetersizlik, hematolojik malignite tanılı hastalarda enfeksiyon riskini arttıran ana etkenler olarak gösterilebilir. Cilt ve bağırsak anatomik bütünlüğünün bozulması, doğal floranın yeterince dekontamine edilememesi, değişik tipte intravenöz yolların kullanılması, kateter gibi damar yolu açıklıklarının olması, çeşitli nedenlere bağlı olarak hastanede kalış süresinin uzaması ve graft versus host hastalığı (GVHH) bu hastalarda enfeksiyon için diğer risk faktörlerini oluşturur. Lenfoproliferatif hastalığın doğasında

immün yetmezlik bulunmakla birlikte, bu grup hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da immün yetmezlik yapabilmekte veya mevcut immün yetmezliğe katkıda bulunabilmektedir. Ayrıca kök hücre nakli (KHN)'ni takiben ortaya çıkan GVHH'de ve kortikosteroid tedavisi gören hastalarda hücrel immün yetmezlik oluşmaktadır (Tablo 1) [26]. Multiple miyelomada mevcut humoral ve hücrel yetmezlik enfeksiyona yatkınlığın oluşmasına zemin hazırladığı gibi, tedavilere veya hastalığa bağlı gelişen nötropeni ve organ komplikasyonları da (örn. renal yetmezlik) enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur [25].

Tablo 1. Hematolojik malignite tanılı hastalarda enfeksiyona yatkınlık nedenleri [16]

Etkin	Etki
Nötropeni	Ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyon riski
İmmünsüpresyon	İnfectif ajanlara karşı tepki yetersizliği (özellikle mantar ve virüs)
Mukozit	Barsak florasının yayılma riski, Clostridium difficile enfeksiyonunda artış riski
Yatış süresi	Hastane enfeksiyonları riski
Uzamış antibiyotik kullanımı	Antibiyotiğe dirençli mikroorganizma oluşması riski
Damar yolu açıklığı	Deri bütünlüğünün bozulması, kolonizasyon, bakteriyel sepsis
Parenteral beslenme	Fungal enfeksiyonlara yatkınlık
Graft versus host hastalığı	Mukozal savunmada yetersizlik: Fungal, bakteriyel ve viral enfeksiyon riski
Trombositopeni	Transfüzyon ile ilişkili bakteriyel sepsis riski
Anemi	Transfüzyon ile ilişkili viral enfeksiyon riski

2.1.2.1 Nötropeni ve Nötropenik Hastaların Özellikleri

Nötropeni, nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olması veya nötrofil sayısının 500-1000/mm³ arasında olup 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durum olarak tanımlanır. Derin nötropeni (< 100/mm³), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü ve nötropenin 10 günden daha uzun sürmesi, nötropenik hastalarda enfeksiyon gelişme olasılığını artıran faktörlerin başında gelir [27].

Nötropenik hastaların tanı ve tedavisinde çeşitli zorluklar söz konusudur. Bu hastaların genel özellikleri;

- a. İnflamasyon yanıtı yetersizliği nedeniyle silik klinik tablolar olması,
- b. Etkenlerin sıklıkla endojen kaynaklı olması,
- c. Aynı anda birden çok etkenle ikincil enfeksiyonların oluşabilmesi,
- d. Tanısal güçlüklerin olması,
- e. Tedavi seçeneklerinin fazla olmaması,
- f. Nüksün sık olması.

2.1.3. Hematolojik Malignite Tanısı Olan Hastalarda Çok İlaç Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonlar

2.1.3.1. Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* (GSBL-E)

Enterobacteriaceae, gastrointestinal sistem florasında bulunan ve hematolojik maligniteleri olan hastalarda gram negatif bakteriyeminin en yaygın nedenlerinden olan bir bakteri ailesidir [14] . Bu ailede öne çıkan patojenler arasında *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Enterobacter spp.* bulunur. Beta laktamazlar, β laktam antibiyotiklerini hidrolize ederek etkisiz hale getiren, *Enterobacteriaceae* ailesinin β laktam direncinin en yaygın sebebidir. GSBL'ler, penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler (örn. Seftriakson, seftazidim ve bazen sefepim) ve aztreonamı hidrolize edebilen (karbapenem hariç) spesifik β laktamazlardır. GSBL'ler en yaygın olarak *E. coli* ve *K.pneumoniae* türlerinde tanımlanır.

Son yıllarda, hematolojik malignitesi olan hastalarda GSBL-E'nin bu popülasyondaki *Enterobacteriaceae*'ye bağlı tüm bakteremilerin % 17-37'sini oluşturduğunu ve bu insidansın giderek arttığını göstermektedir [3], [5].

2.1.3.2. AmpC β -laktamaz Üreten *Enterobacteriaceae* (AmpC-E)

AmpC β -laktamazlar GSBL'ler gibi karbapenemler hariç penisilinler ve çoğu sefalosporinleri inaktive edebilir. GSBL'lerin aksine, klavulanat ve tazobaktam gibi β laktamaz inhibitörleri tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmezler [28]. En yaygın olarak AmpC β laktamazları barındıran *enterobacteriaceae* ailesi, genellikle SPICE organizmaları (*Serratia marcescens*, *Providencia*, indol pozitif *Proteus*, *Citrobacter* ve

Enterobacter türleri) olarak adlandırılır. Bu organizmalar, özellikle *Enterobacter* türleri, sıklıkla düşük seviyede eksprese edilen kromozomal AmpC β laktamaz genlerine sahiptir. Bu enzimlerin ekspresyonu, β laktam antibiyotiklere maruz kaldığında belirgin şekilde upregüle edilebilir. Bu nedenle, SPICE organizmaları başlangıçta seftriakson veya seftazidim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlı saptanabilir, ancak daha sonra bu enzimlerin indüklenebilir ekspresyonu nedeniyle tedavi sırasında bu antibiyotiklere direnç geliştirebilir [29], [30].

Son çalışmalara göre AmpC β -laktamaz üreten *Enterobacter spp.*, hematolojik malignitesi olan hastalarda gram negatif bakteriyemilerin %5-8'ine neden olmaktadır. *Enterobacter spp.* bu popülasyonda gram negatif bakteriyeminin en yaygın dördüncü nedenidir [2], [23], [31], [32].

2.1.3.3. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*

Son yıllarda, *Enterobacteriaceae* ailesinde sefalosporinlere ek olarak, karbapenemlere de dirençli olan suşların arttığı dünya çapında bildirilmektedir. Yüksek direnç oranlarının olduğu bölgelerde, en yaygın direnç mekanizması, karbapenemleri ve diğer tüm β laktam ajanlarını hidrolize ve inaktive edebilen bir enzim olan bir karbapenemazın varlığıdır [33], [34]. Bu enzimler ayrıca tazobaktam gibi yaygın olarak kullanılan β laktamaz inhibitörlerine karşı da stabildir ve en yaygın olarak *K.pneumoniae*'da bulunur. Karbapenemazları kodlayan genler tipik olarak plazmidler üzerinde bulunur ve bu genler hem bakteri türleri içinde hem de farklı türler ve cinsler arasında transfer edilebilir. Bu plazmidler sıklıkla, florokinolonlar ve aminoglikozitler gibi diğer antibiyotik sınıflarına direnç kazandıran genleri de taşır ve tedavi seçeneklerini sınırlandırır.

2.1.3.4. Çok İlaç Dirençli *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa, hematolojik maligniteleri olan hastalarda baktereminin en yaygın ikinci veya üçüncü nedeni olmaya devam etmektedir [1,7,15,26,59]. Ne yazık ki, birçok *P. aeruginosa*, ateş ve nötropeni için önerilen anti psödomonal β laktam antibiyotiklerine karşı direnç geliştirmiştir. Bu direnç, β laktamaz üretimi, β laktamların bakteriyel dış membrandan geçişine izin veren porinlerdeki değişiklikler ve β laktamları ve diğer ajanların ajanlarını uzaklaştıran efluks pompaları dahil olmak üzere bir dizi mekanizma aracılığıyla eder.

2.1.3.5. *A. baumannii*

A. baumannii, esas olarak hastanede yatan ve immün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyona neden olan gram negatif bir kokobasildir [35]. Klasik olarak hastane kaynaklı pnömoni ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda kan dolaşımı, deri, idrar yolu ve karın içi enfeksiyonlarda da bulunabilir. Hematolojik maligniteleri olan hastalarda *A. baumannii* enfeksiyonunun prevalansı büyük ölçüde coğrafi konuma bağlıdır. Farklı ülkelerden yapılan çalışmalar, hematolojik malignitesi olan hastalarda gram negatif bakteriyemilerin sırasıyla % 9 ve % 14'ünün *Acinetobacter* türlerinden kaynaklandığını bildirmektedir [36], [37].

A. baumannii sıklıkla ilaca dirençli bir patojendir. *P. aeruginosa* gibi, β laktamazlar, dış zar protein değişiklikleri ve efluks pompaları dahil olmak üzere hem intrinsek hem de kazanılmış direnç mekanizmalarına sahiptir [38]. Uluslararası bir sürveyans çalışmasına dahil edilen 5.000'den fazla *A. baumannii* klinik izolatu içinde sadece % 22'sinin sefepime, % 18'inin piperasilin/tazobaktam'a ve % 36'sının meropeneme duyarlı olduğunu göstermiştir [39].n ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonları için en sık aktif ajanlar minosiklin (% 79 duyarlı) ve kolistin (% 99 duyarlı) olduğu görülmüştür [40].

Hematolojik malignite tanılı hastalarına önerilen ampirik tedavilere karşı geniş direnci göz önüne alındığında, *A. baumannii* enfeksiyonlarında beklenen yüksek mortalite oranları şaşırtıcı değildir. Karbapenem direncinin, enfeksiyon odağı olarak pnömoni olmasının ve uygun olmayan antimikrobiyal tedavinin ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarında mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir [41]. Kolistin bazlı kombinasyon terapileri ve minosiklin, sulbaktam ve tigesiklin potansiyel tedavilerdir [42], [43]. Bununla birlikte, ÇİD *A. baumannii* için optimal tedaviler net değildir.

2.1.3.6. *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia, su, toprak ve bitkiler gibi çevrede sıklıkla bulunan, ÇİD gram negatif bir bakteridir [44]. Hastanede yatan hastalarda, özellikle bağışıklığı baskılanmış konakçılarda solunum yolu ve diğer invaziv enfeksiyonların giderek yaygınlaşan bir nedenidir. Karbapenemlere doğal olarak dirençlidir ve bu nedenle karbapenem tedavisi alırken sepsis gelişen hematolojik malignitesi olan hastalarda potansiyel bir patojen olarak düşünülmelidir. Sıklıkla diğer β laktamlara,

florokinolonlara, aminoglikozitlere ve tetrasiklinlere dirence yol açan diğer genetik yapıları taşır ve vasküler kateterler ve protez materyali üzerinde biyofilm oluşturma eğilimi vardır [45].

S. maltophilia, hematolojik malignitesi olan hastalarda gram negatif bakteriyemilerin %2-7'sine neden olur. Nötropeni varlığı ve hematolojik maligniteye sahip olmak *S. maltophilia* enfeksiyonları için risk faktörleridir. Diğer önemli risk faktörleri hematolojik maligniteleri olan hastalarda sık karşılaşılan; kalıcı bir kateterin varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve uzun süre hospitalizasyondur. Derin nötropeni, pnömoni ve şiddetli sepsis, *S. maltophilia* bakteremisi geliştiren hematolojik maligniteleri olan hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörleridir [23], [24], [46].

Trimetoprim / sülfametoksazol (TMP / SMX), *S. maltophilia* enfeksiyonları için tercih edilen tedavidir ve izolatların yaklaşık % 90'ı duyarlıdır [44], [47], [48]. Florokinolonlar, en yaygın olarak levofloksasin, TMP / SMX tedavisine alternatif olarak kabul edilir. Gözlemsel çalışmalar, *S. maltophilia* enfeksiyonları için levofloksasin ve TMP-SMX arasında benzer sonuçlar göstermiştir. Bununla birlikte, özellikle florokinolon profilaksisi ile artan direnç, levofloksasinin ampirik tedavi olarak kullanımını sınırlar [49], [50]. Diğer potansiyel tedavi seçenekleri arasında tigesiklin ve minosiklin bulunmaktadır [51].

2.2. Karbapenemler ve Karbapenemlere Karşı Direnç Gelişim Mekanizmaları

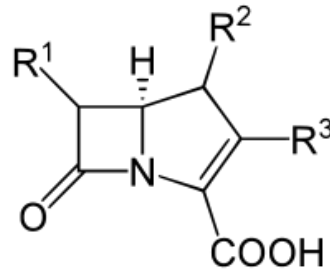
2.2.1. Karbapenemler

Karbapenemler gram pozitif, gram negatif, aerobik, anaeroplara antimikrobiyal aktiviteye sahip, en geniş spektrumlu β laktam antibiyotiklerdir. Bunun nedeni, bakterilerin dış membranından etkili geçişi, birçok penisilin bağlayan proteinler (PBP)'e karşı yüksek afinitesi ve sınıf A geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ve Sınıf C beta laktamazları (AmpC) da içine alan çoğu laktamazlara karşı stabil olmasıdır [52]. Karbapenem grubundan imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem ABD'de klinik kullanım için onay almıştır. Bunun dışında panipenem, biapenem ve tebipenem ise Japonya'da onay almıştır [53].

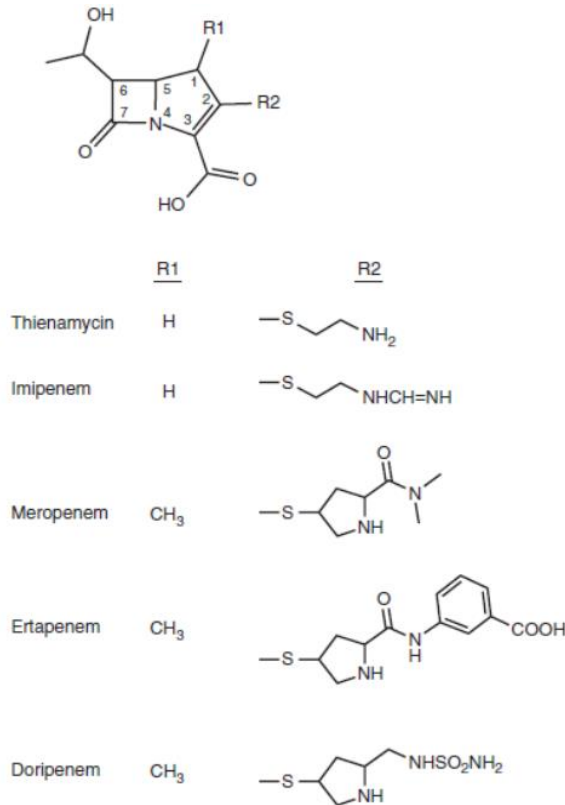
2.2.1.1 Kimyasal Yapısı

Karbapenemler *Streptomyces cattleya* adlı toprak organizmasından üretilen tienamisin derivativesidir. Tienamisin kimyasal olarak kararsızdır dolayısıyla N formimidol türevidir.

imipenem geliştirilmiştir. Karbapenemler, penisilinlerden 1. pozisyonundaki sülfür yerine karbon atomu olması ve beş üyeli tiazolidin halkasında C2 ve C3 arasında çift bağ bulunması ile farklıdır (Şekil 1). Altıncı karbonun hidroksi etil yan zincirinin trans konfigürasyonu, çoğu karbapenemin beta laktamazlara karşı direncini ve dolayısıyla geniş aktivite spektrumunu sağlar. İmipenem memeli böbrek dihidropeptidaz (DHP-1) ile indirgendiğinden bu enzimin seçici antagonisti silastatin ile birlikte uygulanmalıdır. Meropenem, ertapenem ve doripenem imipenemden 1-B-metil ve 2- tiyopirolidinil halkasının eklenmesi ile farklılaşır (Şekil 2). Birinci karbondaki B-metil eki DHP-1 enzimine karşı stabiliteyi sağladığı düşünülmektedir ve imipenem gibi DHP-1 inhibitörü ile birlikte kullanılması gerekmez [52], [54].



Şekil 1. Karbapenemin Omurga Yapısı



Şekil 2. Karbapenemlerde hidroksietil yan zinciri ve trans konfigürasyonu

2.2.1.2. Etki Mekanizması

Karbapenemler bakterilerin hücre duvarından kolaylıkla diffüze olamamaktadırlar. Hücre duvar sentezini en yüksek molüküler ağırlıklı PBP'leri bağlayarak inhibe ederler. GNB'lerde, porin olarak bilinen spesifik proteinler vasıtası ile dış membranını geçerek periplazmik aralığa ulaşırlar. Periplazmik aralıktan geçtikten sonra PBP'leri kalıcı olarak açilleyerek antibakteriyel etki gösterirler. Spesifik ajana göre varyasyonlar olsa da daha çok PBP 1a, 1b, 2 ve 4'e bağlanmayı tercih ederler. Daha az olarak PBP3'e bağlanır. Karbapenemlerin birçok bakterinin çeşitli PBP'lerine afinitesinin olması bu ajanların geniş spektrumuna katkıda bulunur [55].

2.2.1.3 Antibakteriyel Etkinlik ve Klinik Kullanım

Karbapenemler genel olarak benzer antibakteriyel spektruma sahiptir. Yeni bir sınıflamaya göre karbapenemler iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta yer alan ertapenemin non-fermentatif GNB'lere etkinliği sınırlıdır ve daha çok toplum kökenli enfeksiyonlarda önerilir, grup 2'de yer alan imipenem, meropenem ve doripenem ise non-fermentatiflere karşı etkilidir ve hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Üçüncü bir grup yeni geliştirilen razupenem (PZ- 601) metisilin dirençli *S.aureus* izolatına karşı etkilidir [55].

Karbapenemler gram pozitif, gram negatif ve anaerobik bakterileri de içeren geniş spektrumlu bir aktivite gösterir. Dolayısıyla, bakteriyemi, hastane ilişkili pnömoni, intraabdominal enfeksiyonlar, komplike idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, obstetrik ve jinekolojik enfeksiyonlar dahil birçok orta ve şiddetli enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Bakteriyel menenjitin tedavisinde FDA tarafından onaylanan tek karbapenem meropenemdir. İmipenemin kullanımından nöbetlere neden olması nedeniyle kaçınılmalıdır. Karbapenemler, sefalosporinlere dirençli GSBL ve AmpC beta laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*'ya etkiliyken, KPC beta laktamazlara karşı etkili değildir. Ertapenemin *enterokoklara* ve *P. aeruginosa*'yı da içeren non-fermentasyon gram negatiflere karşı etkinliği sınırlıdır. Ertapenem dışındaki karbapenemler, çoklu ilaç direnci olan karbapeneme duyarlı *A. baumannii* suşlarına karşı seçilecek ilaçlardır, fakat karbapenemlere de direnç hızla artmaktadır. Imipenem, meropenem ve doripenemin klinik kullanım alanları benzerdir. İmipenemin

gram pozitif etkinliği (ozellikle *E. faecalis*) daha fazla iken, meropenem ve doripenemin de gram negatiflere etkinliği daha fazladır [55].

İmipenem, meropenem ve doripenem anti-pseudomonal aktiviteleri nedeniyle hepsinin hastane ilişkili enfeksiyonların tedavisinde kullanımı uygundur [56]. *S. maltophilia*, *E. meningoseptica*, ve *Chryseobacterium indologenes* kromozomal metallobeta laktamaz üretimi nedeni ile karbapenemlere intrinsik olarak dirençlidir.

Ertapenem diğer karbapenemlerden iki açıdan farklıdır: uzun yarı ömrü nedeniyle tek doz kullanılabilir ve *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye karşı etkinliği zayıftır [57].

Diğer karbapenemler gibi anaeroblara karşı etkinliği oldukça iyidir ve polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisinde tek doz kullanımı ile özellikle faydalıdır. Ertapenem GSBL ve AmpC üreten *Enterobacteriaceae*'ya karşı etkilidir ve bunların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir.

2.2.1.4. Direnç

Karbapenemlere karşı gelişen direnç mekanizmaları; β laktamazların üretimi, efluks pompaları, porin kaybı ve penisilin bağlayıcı proteinlerin fonksiyonlarını ve sayılarını değiştiren mutasyonlar olarak özetlenebilir. Bakterilerde bu mekanizmaların birkaçının birlikte görölmeleri yüksek düzey karbapenem direncine yol açabilmektedir. Düşük antibiyotik alımı veya artmış efluks genellikle karbapenemler için zayıf afinitelere sahip olan β laktamazların aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir [58], [59].

2.2.1.4.1. Porin Değişimleri

Bakteriler karbapenemlerin PBP'lerin bulunduğu periplazmik boşluğa girişini sınırlayabilir. Altta yatan mekanizma, porin ekspresyonunun modifiye edilmesi veya porin kodlayan gendeki mutasyonlar ile ilgili porinde tam bir kayıp veya kusurlara yol açmaktır [60]. Örneğin, *P. aeruginosa* izolatlarındaki karbapenemlere karşı ana direnç mekanizması, OprD porinini kodlayan genin down regülasyonudur [61]. Benzer şekilde *K. pneumoniae*'deki ertapeneme karşı yüksek direnç, OmpK35 ve OmpK36'nın değişen ekspresyonuna bağlıdır [62]. *Acinetobacter spp.*'de yer alan porinler karbapenem direnci ile ilişkili dış zar proteini (CarO) ve Omp33-36'dır [63].

2.2.1.4.2.Efluks Pompa Sistemlerinin İndüklenmesi

Efluks pompaları, substratların yapısal özelliklerinden çok fizyokimyasal özelliklerine (örn. elektrik yükü, aromatik veya hidrofobik özellikler) afiniteleri nedeni ile çok sayıda substratı tanıyabilir. Bu, ÇİD efluks pompalarının yapısal olarak ilgisiz birçok antimikrobiyalı dışarı atabilmesini açıklamaktadır [64]. *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri gibi GNB, efluks aracılı β laktam dirençleri ile iyi bilinir [65]. Karbapenemler üzerine aktif olan efluks pompalarının aşırı ekspresyonu karbapenem direncine yol açabilir [66], [67].

2.2.1.4.3.Enzim Aracılı Direnç

Çoğu durumda direnç, karbapenemleri ve diğer beta laktam antimikrobiyalleri hidrolize edebilen β laktamazların üretiminden kaynaklanır. Etki mekanizması nedeni ile karbapenemaz olarak adlandırılırlar. Bu direnç mekanizması en büyük tehdidi oluşturur, çünkü bu enzimler β laktamların çoğunu inaktive edebilir ve transpozonlar, plazmidler veya diğer bakteriyel türlere yatay olarak aktarılabilen mobil genetik elementler üzerinde taşınan genler tarafından kodlanır [66].

Moleküler yapılarına dayalı yapılan sınıflandırmaya göre, karbapenemazlar üç β laktamaz sınıfına aittir; A, B ve D sınıfları. A ve D sınıflarının, aktif bölgesinde serin iyonu bulunur, bu nedenle serin β laktamazlar (SBL) olarak adlandırılırlar [68]. B Sınıfı, aktif bölgesinde çinko iyonlarını kullanan metalo β laktamazları (MBL) içerir [65]. Klavulanik asit, sulbaktam ve / veya tazobaktam gibi β laktamaz inhibitörleri SBL'leri inhibe edebilir. Öte yandan, MBL'ler bu tür inhibitörlerden etkilenmez, ancak dipikolinik asit, EDTA ya da o-fenantrolin gibi metal iyon şelatörleri ile inhibe olurlar. Fakat hiçbirinin klinik kullanım için onayı yoktur [69].

2.2.1.4.3.1. Sınıf A Karbapenemazlar

Sınıf A karbapenemazlar arasında *K.pneumoniae* karbapenemazlar (KPC), imipenem-hidrolize β laktamaz (IMI), Guiana geniş spektrumlu karbapenemaz (GES), *Serratia fonticola* karbapenemaz, *Serratia marcescens* enzimi ve nonmetallo karbapenemaz A bulunur[70]. KPC'ler, tüm β laktamları hidrolize eder ve bla_{KPC} genini taşıyan suşları genellikle aminoglikozitler, florokinolonlar ve TMP / SMX gibi diğer

antimikrobiyallere karşı da dirençlidir ve bu da onları ÇİD yapar. Şu ana kadar 13 KPC varyantı tanımlanmıştır [71]. En sık bildirilenler KPC-2 ve KPC-3'tür [72], [73]. bla_{KPC} genleri plazmid kodludur ve bu nedenle türler arası yatay geçiş eğilimlidir [74].

IMI üreten izolatlar, alışılmadık antimikrobiyal resistans profilleri nedeniyle nadiren tespit edilebilir, bu tür izolatlar genellikle imipeneme karşı dirençlidir, ancak ertapeneme karşı orta direnç gösterir ve geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı duyarlıdır. IMI-1 karbapenemazlar kromozom olarak kodlanmıştır ve bu nedenle klinik olarak anlamlı değildir [75].

bla_{GES} geninin bazı genotipleri bir nokta mutasyonu (G493A) ile, karbapenemaz aktivitesi gösterebilir. GES karbapenemazların raporları nadirdir ancak giderek artmaktadır [76].

2.2.1.4.3.2. Sınıf B Karbapenemazlar

İlk sınıf B enzimi *Bacillus cereus* MBL (BCII) Sabath ve Abraham tarafından 1966'da keşfedilmiştir [77]. İlerleyen yıllarda, sadece dört MBL keşfedilmiş ve hepsi kromozomal olarak kodlanması nedeni ile klinik olarak önemsiz kabul edilmiştir. Plazmid kodlu imipenem dirençli *Pseudomonas* tipi karbapenemazlar (IMP) 'ın saptanması ile , bu gruba klinik ilgi artmaya başlamıştır [78]. Günümüzde MBL'ler esas olarak plazmid kodludur ve mikrobiyal patojenler arasında iletimi kolaydır [79]. Sınıf B karbapenemazlar, moleküler olarak en farklı karbapenemaz sınıfıdır ve monobaktamlar hariç β laktamların çoğunu inaktive edebilirler [80]. Yeni Delhi MBL (NDM), *K. pneumoniae* ve *E. coli* gibi enterik patojenlere direnç kazandırabilen ve onları karbapenemler de dahil olmak üzere tüm β laktamlara (aztreonam hariç) dirençli hale getiren bir MBL'dir [81], [82]. Verona integron kodlu MBL (VIM) ilk olarak 1999 yılından Verona, İtalya'da bir *P. aeruginosa* izolatından tanımlanmıştır. VIM'in hidrolitik profili, aztreonam hariç çoğu β -laktamları hidrolize etmesi ile, bu sınıfın diğer üyeleri gibidir [79]. SBL'leri ve MBL'leri birlikte eksprese eden bakterilerin aztreonam'ı hidrolize edebildiklerini belirtmek gerekir [83].

2.2.1.4.3.3. Sınıf D Karbapenemazlar

Sınıf D karbapenemazlar, adlandırıldıkları oksasilini etkin bir şekilde hidrolize etme yeteneğine sahip olan OXA enzimlerini içerir [84]. OXA-2 β -laktamaz ilk keşfedilen D sınıfı enzimdir [85]. Karbapenemleri hidrolize eden OXA-48 enzimi penisiline karşı yüksek; karbapenemlere karşı düşük hidroliz aktivitesine sahiptir [104]. OXA-48 β -laktamaz inhibitörlerinden de etkilenmez [86]. OXA-23, OXA-24/40 ve OXA-58 gibi diğer OXA β -laktamazlar, *Acinetobacter* türlerinde sıklıkla bulunur, ancak nispeten zayıf karbapenemaz aktivitesine sahiptir [87].

2.3. Türkiye ve Dünya’da Karbapenem Direnci Güncel Durumu ve Genlerin Dağılımı

A sınıfı karbapenemazlardan NmcA, Sme, IMI-1, SFC-1 kromozom kodlu iken, KPC, IMI-2, GES-1, GES-2, GES-4 ve GES-5 gibi GES türevleri, plazmid kodludur. KPC’ler bu grupta en sık karşılaşılan enzimlerdir [71], [72]. Bu karbapenemaz grubu çoğunlukla *K. pneumoniae* izolatları tarafından taşınır ve eksprese edilir, ancak *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*’de, *Acinetobacter spp* ve *P.aeruginosa* gibi birçok GNB’de bulunabilir. [88] KPC üreten *K. pneumoniae* 1996’da Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde de izole edildiği ilk rapordan sonra, hızla tüm Dünya’ya yayılmış, Yunanistan ve İtalya gibi bazı Avrupa ülkelerinde endemik hale gelmiştir [1].

B Sınıfı MBL’ler çoğunlukla VIM ve IMP tipleridir, ancak son zamanlarda NDM-tipi karbapenemazların oranı artmaktadır [88]. İlk olarak 1991 yılında, IMP-1 Japonya’da *Serratia marcescens*’te rapor edilmiştir [34]. Şu anda 30’den fazla IMP türevi vardır ve Asya kıtasında sporadik salgınlara neden olan baskın MBL’dir [80]. IMP tipi MBL çoğunlukla Çin, Japonya ve Avustralya’daki GNB’de ve *Acinetobacter baumannii*’de tespit edilmiştir. En yaygın bulunan B sınıfı karbapenemazlar, tüm kıtalarda tanımlanmış olan VIM tipidir [71]. Otuzdan fazla türü olan VIM enzimleri ilk olarak *P. aeruginosa*’da tanımlanmış, daha sonra *Enterobacteriaceae*’de de ortaya çıkmıştır. En çok İtalya ve Yunanistan’da (*Enterobacteriaceae*) ve Rusya’da (*P.aeruginosa*) bulunmaktadır. MBL üretimi ÇİD^{li} *K. pneumoniae*’de yaygındır ancak *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* türlerinde de saptanmıştır [38]. Ondan fazla varyantı olan New-

Delhi MBL (NDM-1), 2008 yılında Hindistan'da ortaya çıkan ve takip eden birkaç yıl içinde Hindistan alt kıtasına hızla yayılan bir başka MBL'dir ve yayılmasında uluslararası seyahatin önemli bir etkisi vardır [89], [90].

NDM-1 ana tiptir. Yayılma genellikle blaNDM-1 geninin plazmitler ve klonal salgınlar ile transferini içerir. NDM-1 içeren bakteriler tipik olarak tüm antibiyotiklere dirençlidir. blaNDM-1'in **Enterobacteriaceae**'lar arasında tüm dünyada hızla yayıldığını gösteren çalışmalar, sürveyansın öneminin her geçen gün arttığını destekler niteliktedir[91].

Birçoğu kromozomal genler tarafından kodlanan Sınıf D karbapenemazları ilk olarak 1993 yılında tanımlanmıştır [88]. OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae* ilk olarak 2001 yılında Türkiye'de tanımlanmıştır ve 2004'ten beri ülkemizde endemik hale gelmiş, daha sonra Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Avrupa'daki birçok ülkeden rapor edilmiştir [92]. OXA-48 β laktamazların on varyantı kabul edilmekte ve dünya çapında özellikle hastane kökenli *K. pneumoniae* ve toplum kaynaklı *E.coli* izolatları arasında giderek daha fazla rapor edilmektedir [93]. OXA-181, OXA-48'in bir nokta mutant analogu olup, benzer karbapenemaz aktivitesine sahip olup, Hindistan'dan veya Hint kökenli suşlarda tespit edilmiştir [34] .

Son yirmi yılda, ÇİD *A. baumannii* tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir sorundur. Çoğunlukla karbapenemazlar karbapenem direncinin ana nedenidir. İki merkezde yürütülen SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programına göre, Türkiye'de 2000–2006 yılları arasında *A. baumannii* izolatları arasında karbapenem direncinde önemli bir artış (%20–60) tespit edilmiştir [94]. Türkiye'de 2005 yılına kadar karbapeneme dirençli *A. baumannii* suşları sadece sporadik olarak izole edilirken, son yıllarda, ÇİD klonlarının çoklu salgınları bildirilmektedir [88].

2006'dan itibaren OXA-23 ve OXA-58 karbapenemaz üreten suşlar Türkiye'de tanımlanmış ve giderek artan oranlarda bildirilmiştir [88].

Türkiye'de *Enterobacteriaceae* izolatlarında da çoğu OXA-48 tipi karbapenemazların aracılık ettiği karbapenem direnci bildirilmiştir [95].Enterobacteriaceae suşlarında yaygın görülen MBL'ler VIM, IMP ve NDM-1 tip enzimlerdir. IMP tipi

karbapenemazlar ülkemizde sporodiktir. Türkiye NDM-1 için bölgesel yayılımın rapor edildiği bir ülkedir [88].

2.4. Karbapenem Dirençli Bakterileri Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri

Karbapenem dirençli GNB'ler, özellikle karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, genellikle β laktamlara, aminoglikozidlere ve florokinolonlara da dirençli olmaları nedeni ile sınırlı tedavi seçeneklerine sahiptir [96], [97]. Dirençli enfeksiyonlarda bazı karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'ların amikasinine duyarlı olduğu varsayılarak tedaviye eklenmesi tartışılmalıdır. Bu gibi durumlarda, etkililik ve toksisite endişeleri nedeniyle geçmişte nadiren uygulanan eski antibiyotikler, fosfomisin, kolistin ve tigesiklin tedavide denenebilir. [98], [99]. Tüm antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonlarında ikili karbapenem kombinasyon tedavisi düşünülebilir; fakat, bu tedaviye ilişkin veriler de sınırlıdır [100], [101]. Bazı antibiyotik kombinasyonları in vitro sinerjistik etkilerinden dolayı karbapenem dirençli GNB'lerin tedavisinde önerilmektedir. Bu sinerjistik kombinasyonlar arasında rifampisin ile kolistin [102], [103], sulbaktam ile karbapenem [103], karbapenem ile kolistin [104] ve bir aminoglikozid ile karbapenem [105] bulunmaktadır. Bununla birlikte, klinik çalışmalar bu kanıyı desteklememektedir [106], [107]. Plazomisin yeni nesil bir aminoglikozittir [108]. Rodríguez-Avial ve ark. tarafından yapılan çalışmada, plazomisin, subinhibitör konsantrasyonlarında fosfomisin, meropenem ve kolistin ile kombinasyon şeklinde kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* izolatlarına karşı bakterisidal etki göstermiştir [109].

Vaborbactam, avibactam ve relebactam gibi yeni β laktamaz inhibitörleri, KPC ve GSBL'lerin etkisini azaltabilir [110]. Son zamanlarda, yeni β -laktam / β -laktamaz inhibitör kombinasyonları, yani meropenem / vaborbactam, seftazidim / avibactam ve imipenem / Silastatin / relebactam, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'ların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için onaylanmıştır [14], [99], [111]. Dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yeni antimikrobiyal ajan geliştirilmektedir, bunlardan biri siderofor koldur. Bu siderofor sefalosporin, aktif taşıma ile periplazmik boşluğa ulaşır ve GNB'nin PBP3'üne bağlanır ve bakteri hücre duvarı sentezinin inhibisyonuna neden olur [112], [113]. Eravasiklin, karbapenem dirençli

Enterobacteriaceae'ları içeren geniş bir aktivite spektrumuna sahip yeni bir tetrasiklidir [114].

2.5. Çok İlaça Dirençli Gram Negatif Bakteriyel Enfeksiyonların Önlenmesi ve Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları

Hematolojik malignitesi olan hastalarda ÇİD gram negatif bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi, sınırlı terapötik seçenekler ve yüksek mortalite oranları nedeniyle çok önemlidir. ÇİD gram negatif enfeksiyonlarını önlemek için önerilen en uygun enfeksiyon kontrol stratejileri; el hijyenine, çevresel temizlik ve dekontaminasyon uygulamalarına sıkı sıkıya bağlılığın sağlanması, ÇİD GNB'ler ile kolonize veya enfekte olduğu bilinen hastalar için temas izolasyon önlemlerinin kullanılması ve HKHN alıcıları gibi özellikle yüksek riskli hastaları özel odalara yerleştirmektir [115], [116]. Hastaların dirençli bakterilerle kolonizasyon açısından tarandığı ve daha sonra kolonize olduğu tespit edilirse temas önlemlerinin alınması şeklinde aktif sürveyans, bulaşmayı azaltmak için başka bir araçtır [117], [118] . Birçok çalışma, ÇİD *Enterobacteriaceae* ile kolonize olan hematolojik malignite tanılı hastaların, bu organizmalar nedeniyle daha sonra enfeksiyon geliştirme riskinin yüksek olduğunu desteklemektedir [119], [120]. Bu nedenle, MDR *Enterobacteriaceae*'ye bağlı yüksek enfeksiyon oranlarına sahip hematolojik onkoloji merkezleri, bu organizmalarla gastrointestinal kolonizasyon için bir tarama programı uygulamayı ve kolonize hastaların ampirik tedavisini değiştirmeyi düşünebilir. Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların, özellikle β laktamların kullanımı, bu hasta grubunda ÇİD gram negatif enfeksiyonlar için bağımsız bir risk faktörüdür [33], [121]. Bu nedenle antimikrobiyal yönetim de enfeksiyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar. Etkili antimikrobiyal yönetim, hematologlar, enfeksiyon hastalıkları doktorları, mikrobiyologlar, klinik eczacıların işbirliğini gerektirir [122]. Yerel epidemiyolojilere göre febril nötropeni veya sepsis için protokoller ve tedavi algoritmaları geliştirilmelidir. Diğer önerilen uygulama, ÇİD olmayan bir patojen belirlendikten sonra geniş spektrumlu antibakteriyel tedavinin daraltılması, antibakteriyel dozların optimizasyonu ve tedavi sonlandırılması için günlük değerlendirmelerdir [115].

Bir diğer önemli strateji, bu patojenleri daha hızlı tanımlamak için klinik mikrobiyoloji laboratuvarında yeni teknolojiler uygulamaktır. Bu da etkili antimikrobiyal tedavinin

uygulanmasında daha kısa gecikmelere yol açabilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde çeşitli bakteri ve mayaların yanı sıra önemli direnç belirleyicilerini doğrudan pozitif kan kültürü şişelerinden tespit eden iki gerçek zamanlı multipleks PZR sistemi onaylandı. Her iki sistem de Verigene® Gram-Negatif Kan Kültürü Testi ve FilmArray Kan Kültürü Tanımlama Paneli, en yaygın gram negatif patojenleri tespit eder (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* dahil). Her iki sistem de KPC genini tespit eder. Ek olarak, Verigene platformu diğer karbapenemaz genlerini ve en yaygın GSBL geni olan CTX-M'yi tespit eder. Bu sistemlerin kullanımı, patojenlerin çoğunun tanımlanma süresini 2 saate düşürerek, hastalara en kısa sürece uygun tedavinin başlanma olanağını sağlar [24], [123]

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Mehmet Kemal Dedeman Hematoloji Onkoloji Hastanesi ve Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakil ve Kök Hücre Tedavi Merkezinde yatan GNBE gelişen hematolojik maligniteli hastalar dahil edilmiştir. Çalışma iki koldan oluşturuldu.

Çalışmanın ilk kolunda, Şubat 2019-Şubat 2021 tarihleri arasında profpektif, Ocak 2018-Ocak 2019 yılları arasında retrospektif olarak GNBE'si ve hematolojik malignitesi olan yatan hastalar dahil edilmiştir. Klinik örneklerde gram negatif bakteri üremesi olan ve enfeksiyon düşünülen hastalar takibe alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandıkları antibiyotikler, antibiyotik süreleri, tedaviye klinik ve mikrobiyolojik yanıtları tedavi sonlandırılana kadar kayıt altına alınmıştır. Hastaların verileri, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve enfeksiyon kontrol komitesi hasta izlem formlarından elde edilmiştir. Karbapenem dirençli ve duyarlı gram negatif bakteriyal enfeksiyonu olan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın ikinci kolunda Şubat 2019- Şubat 2021 tarihleri arasında hematolojik malignitesi olan yatan hastaların karbapenem dirençli gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen bakteriyal izolatlarda retrospektif olarak VIM tip, IMP tip, NDM tip, KPC tip, SPM tip, AIM tip, GES tip, NDM tip ve OXA-48 tip karbapenemaz direnç genleri varlığı araştırılmıştır. Mikrobiyolojik çalışmalar ve moleküler analizler, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gülser- Dr. Mustafa Gündoğdu Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Erciyes Üniversitesi Betül Ziya Eren Genom ve Kök Hücre merkezinde yürütülmüştür.

3.2. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Erciyes Üniversitesi Mehmet Kemal Dedeman Hematoloji Onkoloji Hastanesi ve Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakil ve Kök Hücre Tedavi Merkezinde yatan, hastanede gelişen GNBE'si olan hematolojik maligniteli hastalar
- >18 yaş olan hastalar,

3.3. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- ≤18 yaş olan hastalar,
- Kolonizasyon düşünülen üremeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Çalışma Dizaynı

3.4.1. Birinci Kol: Karbapenem Dirençli Gram Negatif Enfeksiyonlar İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Çalışmanın bu kolunda karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan tüm hastalar dahil edilmiştir. Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE olan hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Önceden hazırlanan hasta takip formları ile aşağıda belirtilen hasta verileri ve değişkenler kayıt altına alınmıştır.

3.4.1.1. Çalışma Değişkenleri:

Demografik verileri;

- Cinsiyet
- Yaş

Hastaya ait özellikler;

- Altta yatan hastalıklar (Diyabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği ve diğer hastalıklar),

- Hastaların vücut kitle indeksi (kg/m²),
- Malignite türü :
 - ✓ Akut Lösemi (AL): Akut Miyeloid Lösemi (AML) ve Akut Lenfositik Lösemi (ALL)
 - ✓ Lenfoma: Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non- Hodgkin Lenfoma (NHL),
 - ✓ Kronik Lenfositik Lösemi (KLL),
 - ✓ Kronik Miyeloid Lösemi (KML),
 - ✓ Myelodisplastik Sendrom (MDS),
 - ✓ Multiple Miyelom (MM),
 - ✓ Aplastik Anemi (AA),
 - ✓ İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)
- Primer enfeksiyon bölgesi,
- Ayrıntılı medikal anamnez;
 - ✓ Son 6 ayda hastanede yatış
 - ✓ GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyon varlığı
 - ✓ Son 6 ayda karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsü
 - ✓ Son 6 ayda YBÜ yatış öyküsü
- Kök hücre nakli (KHN) uygulanma durumu ve nakil türü (Allojenik KHN, Otolog KHN)
- Graft-versus-Host Hastalığı (GVHH) varlığı ve türleri (cilt, gastrointestinal)
- GNBE öncesi hastanede yatış süresi (≥ 14 gün , ≥ 21 gün , ≥ 30 gün)
- Toplam yatış süresi

3.4.1.2.Enfeksiyona yatkınlık oluşturabilecek durumlar

- Santral venöz katater varlığı,
- Üriner katater varlığı,
- Hemodiyaliz,

- Drenaj katateri varlığı,
- Enfeksiyon saptanmadan önceki yatışı boyunca hastaya verilen eritrosit, taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyon sayısı,
- Hastada nötropeni varlığı,
- GNBE öncesi nötropeni varsa nötropeni süresi,
- Bronkoskopi, endoskopi veya cerrahi işlem yapılma durumu,
- GNBE öncesi steroid kullanımı varlığı ve kümülatif steroid dozu,
- GNBE öncesi almış olduğu kemoterapötikler
- Son altı ayda kullandığı antibiyotikler
- Son altı ayda üçten fazla antibiyotik kullanımı

3.4.1.3.Verilen antibiyotik tedavisi ile ilişkili takip parametreleri

- Tedavi süresi (gün)
- Etkin tedavi alana kadar geçen süre (gün)
- Etkin tedavinin süresi (gün)

3.4.1.4.Takip Edilen Parametreler

- Hastaların etkin antibiyotik tedavisi başlandıktan sonraki 1. gün ve tedavi sonu CRP değerleri
- Hastaların tedavi sonu klinik ve mikrobiyolojik yanıtları
- Hastaların on dört ve otuz günlük mortaliteleri kaydedilmiştir.

3.4.1.5.Tanımlar

3.4.1.5.1. Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar (SHİE)

Hastaya bir sağlık kurumunda bakım ya da sağlık hizmeti sunulması sırasında gelişen ve o kuruma başvuru sırasında var olmayan ya da kuluçka döneminde olmayan,

hastanın hastaneye yatışının 3. günü veya daha sonraki günlerinde oluşan enfeksiyonlardır. [124]

3.4.1.5.2.Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik kök hücrelerinin bir kaynak veya vericiden alınması ve kemik iliğinin yeniden yapılanması amacıyla uygun koşullarda alıcıya nakil edilmesidir [125].

Allojenik KHN: İnsan lökosit antijeni (HLA) doku grubu uygun kardeş, akraba ya da akraba olmayan vericilerden (mümkünse HLA doku grubu tam uyumlu) kemik iliği ürününün ,steril koşullar altında toplanarak veya periferik kandan aferez işlemi ile kök hücre toplaması yapıldıktan sonra hastaya intravenöz yoldan verilmesi işlemidir [125].

Otolog KHN: Hastanın kendisinden kriyoprezervasyon yolu ile toplanan HKH'lerin yüksek doz myeloablatif kemoterapi/radyoterapi sonrasında hastaya geri verilmesidir [125].

3.4.1.5.3. Graft-versus-Host Hastalığı (GVHH)

Allojenik KHN uygulanan donörden alınıp hastaya kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu oluşan organ fonksiyon bozukluğu ile giden kompleks bir klinik sendromdur. Hastalık daha ziyade cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organları tutar. Daha az olarak gastrointestinal sistem, akciğer ve eklemler etkilenir [126].

3.4.1.5.4. Nötropeni

Nötropeni; mutlak nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altında olan veya nötrofil sayısı $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup, ancak 48 saat içinde nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik olarak kabul edilir. [27].

3.4.1.5.5. Kümülatif steroid dozu

Bakteriyemi öncesi aldığı toplam steroid dozu prednizolon dozuna çevrilip kilograma bölünerek hesaplandı. Elde edilen mg/kg cinsi doz her hasta için kaydedildi [127], [128].

3.4.1.5.6. Etkin Ampirik Tedavi:

Klinik kültür örneğinin alındığı gün hastanın almakta olduğu antibiyotiğe, olası enfeksiyon nedeni olarak kabul edilen patojen in vitro duyarlı ise, ilk ampirik tedavi etkin olarak tanımlandı.

3.4.1.5.7. Etkin Tedavi:

Enfeksiyon nedeni olarak kabul edilen bir patojenin in vitro duyarlılığına göre en az bir aktif antibiyotik alan hastalar etkin tedavi alıyor olarak kabul edildi.

3.4.1.5.8. Karbapenem Direnci

Hematolojik malignite tanılı hastaların kültür ve antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre, meropenem, ertapenem ve imipenem ‘orta derece duyarlı’ ya da ‘dirençli’ olan mikroorganizmalar ‘karbapenem dirençli’ olarak kabul edilmiştir.

3.4.1.6. Klinik ve Mikrobiyolojik Yanıtın Değerlendirilmesi

3.4.1.6.1. Klinik yanıtın değerlendirilmesi

- **Klinik yanıt:** Enfeksiyona ait tüm belirti ve bulguların düzelmesi veya enfeksiyon öncesi duruma dönmesi
- **Klinik başarısızlık:** Ölüm de dahil, enfeksiyona ait belirti ve bulguların gerilemesinde yetersizlik veya belirsizlik (herhangi bir sebepten dolayı değerlendirmenin mümkün olmaması)

3.4.1.6.2. Mikrobiyolojik yanıtın değerlendirilmesi

- **Mikrobiyolojik başarı:** Tedavinin 7.gününde bakteriyel eradikasyon sağlanması
- **Mikrobiyolojik başarısızlık:** Tedavinin 7.gününde; klinik başarı olup olmadığına bakılmaksızın başlangıçta etken olan mikroorganizmanın aynı odaktan alınan kültürlerde persistansı

Hastaların tamamından farklı sebeplerden dolayı kültür kontrolü alınmadığı görüldü. Bu nedenle mikrobiyolojik yanıt değerlendirmesi tam yapılamadı. Kontrol kültür alınan hastalar kendi içinde değerlendirildi.

3.4.1.7.Kemoterapötiklerin Sınıflandırılması

Hastaların son hastane yatışında gram negatif enfeksiyon oluşmadan önce aldığı kemoterapötikler tek tek belirtildi. İstatistiksel değerlendirmede çeşitliliği azaltmak için kemoterapötikler etki mekanizmasına göre yapılan sınıflandırmaya dahil edildi.

1. Alkilleyici Ajanlar ve Benzerleri: Siklofosamid, İfosamid, Melfalan, Busulfan, Tiyo-tepa

2. Platin Kompleksleri: Sisplatin

3.Antimetabolitler

Folat antagonistleri: Metotreksat

Pirimidin Analogu: Azasitidin, Sitarabine

Pürin Analogu: Fludarabin

4.Topoizomera-z İnhibitörleri: Etoposid

5.Antibiyotikler: Doksorubisin (adriamisin), Daunorubisin, İdarubisin, Mitoksantron

6.Tübülün İnhibitörleri (Antimikrotübül Ajanlar)

Vinka alkaloidleri: Vinkristin, Vinblastin

7.Hormonlar ve Hormon Antagonistleri

8.Monoklonal Antikorlar: Rituksimab

3.4.1.8. “Karbapenem Direnci Risk Skoru” Oluşturulması

Karbapenem direnci için yapılan tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olan ve yapılan çalışmalarda dirençli GNBE’lerde risk faktörü olarak tanımlanan tüm risk faktörlerinin çok değişkenli analizleri yapılmıştır. Karbapenem direnci için yapılan tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenlerle aşamalı bir eleme işlemi ile 3 model “karbapenem direnci skoru” oluşturuldu. Her üç modelde dört değişkenden oluşturuldu. Eleme işlemi ile geriye

kalan 4 değişken için çıkan katsayı (β) değerleri yuvarlanarak 1 ile 2.5 arası puanlama yapıldı. Model 2'in toplam puanlaması 5.5 puan, Model 1 ve 3 'ün 6 puan üzerinden yapıldı.

Bu skorun ayırt etme gc, "Receiver Operating Characteristic" (ROC) eğri altında kalan alan (EAA) ve %95 güven aralığı (GA) ile değerlendirildi. Her üç skorda da pozitif ve negatif kestirim değerleri yüksek olan bir puan karbapenem direnci için eşik değer kabul edildi. Eşik değeri geçen hastalar karbapenem dirençli enfeksiyon için yüksek riskli kabul edildi.

3.4.2. İkinci kol: Hematolojik Malignitesi Olan Yatan Hastalarda Kan Kültürlerinden İzole Edilen Karbapenem Dirençli Gram Negatif Bakterilerde Karbapenem Direnç Genlerinin Araştırılması

3.4.2.1. Karbapenem Dirençli Suşlarının İzolasyonu ve İdentifikasyonu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde şubat 2019- şubat 2021 tarihleri arasında hematoloji servislerinde yatan (n=21) ve diğer kliniklerde yatıp malignitesi olmayan (n=27) hastalardan alınan kan kültürlerinde karbapenem dirençli GNB üremesi olan 48 bakteri çalışmaya dahil edilmiştir. Karbapenem dirençli etkenlerin izolasyonu ve identifikasyonu; Erciyes Üniversitesi Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarın'da rutinde kullanılan konvansiyonel yöntemler ve otomatize sistemler kullanılarak yapılmıştır. Alınan kan örnekleri hasta başı BacT/Alert kültür şişelerine ekilerek BacT/Alert 3D otomatize ticari tanımlama sisteminde 5 gün süresince inkübe edilmiştir. İnkübasyon sırasında pozitif sinyal veren şişelerden Eosin-Methylene Blue Agar, %5 koyun kanlı agar ve çikolata agar besi yerlerine pasajlar yapılmıştır. Örnekler 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmaların identifikasyonu, koloni morfolojileri ve gram boyanma özelliklerine göre konvansiyonel yöntemlerle (triple sugar iron agar, üre agar, hareket besiyeri, indol ve sitrat reaksiyonları ve oksidaz testi) ve otomatize identifikasyon sistemi (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık testi otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık test sonucu orta derecede duyarlı bulunan bakteriler dirençli olarak kabul edildi. Karbapenem dirençli olarak tanımlanan izolatlar %15 gliserol içeren Trypticase Soy Broth (TSB) (Merck, Almanya) içinde -80 C°'de saklanmıştır.

3.4.2.2. Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

-80 C° stoktan çıkarılan suşlar önce saflık ve karbapenem direnç doğrulaması için Carba Agara ekildi. Bir gece inkübasyonun ardından saf koloniler Trypticase Soy Agar' a (TSA) ekildi. TSA'da üreyen her bir suş için antimikrobiyal duyarlılık testleri çalışılmıştır. Karbapenem dirençli kökenlerinin antibiyotik duyarlılıkları ve GSBL üretimi EUCAST (EUCAST, 2018 - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-) standartlarına göre belirlenmiştir.

3.4.2.3. Moleküler Çalışmalar

3.4.2.3.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Karbapenemaz İlişkili Direnç Genlerinin Tespit Edilmesi

-80 C° stoktan çıkarılan suşlar önce saflık ve karbapenem direnç doğrulaması için Carba Agara ekilmiştir. Bir gece inkübasyonun ardından saf koloniler TSA'ya (Triptik Soy Agar) ekilmiştir. TSA'da bir gece inkübe edilen saf koloniler agardan toplanarak içerisinde 50 mikrolitre steril su bulunan 0.2 ml PZR tüpünde 95 C°'de 20 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyonun ardından tüpler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant takip eden bütün PZR çalışmalarında, DNA template olarak kullanılmıştır. Çalışma kapsamında hastanemizde yatan hematolojik malignitesi olan (n=21) ve olmayan (n=27) hastaların kan kültürlerinden elde edilen karbapenem dirençli toplam 48 bakterileri karbapenem direnciyle ilişkili olduğu bilinen VIM-tip, IMP-tip, NDM-tip, KPC-tip, SPM-tip, AIM-tip, GES tip, SME tip ve OXA-48-tip gen varlığı bakımından PZR ile test edilmiştir [129]. Her bir reaksiyon için pozitif ve negatif kontroller kullanılmıştır (Tablo 2) .

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Karbapenemaz Direnç Genleri ve Primer Detayları

Bla	Primer	Sekans (5'-3')	Bç	Referans
blaVIM	Pan_VIM_Fw	GATGGTGTTCGGTCGCATA	390 Bç	[129]
	Pan_VIM_Rev	CGAATGCGCAGCACCAG		
	Pan_IMP_Fw	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC	232 Bç	
blaIMP	Pan_IMP_Rev	GGTTTAAYAAAACAACCACC	621 Bç	[129]
blaNDM	NDM_Fw	GGTTTGGCGATCTGGTTTTTC		[129]
	NDM_Rev	CGGAATGGCTCATCACGATC	798Bç	
blaKPC	KPC_Fw	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG	271Bç	[129]
	KPC_Rev	CTTGTCATCCTTGTTAGGCG	322 Bç	
blaSPM	SPM_Fw	AAAATCTGGGTACGCAAACG	438 Bç	[129]
	SPM_Fw	ACATTATCCGCTGGAACAGG		
blaAIM	AIM_Fw	CTGAAGGTGTACGGAAACAC		[129]
	AIM_Fw	GTTCGGCCACCTCGAATTG		
blaOXA-48	OXA_Fw	GCGTGGTTAAGGATGAACAC		[129]
	OXA_Rev	CATCAAGTTCAACCCAACCG		

Her bir reaksiyon ile ilgili master miks içeriği ve döngü reaksiyonları Tablo 3, Tablo 4 ve Tablo 5'de yer almaktadır. PZR çalışması tabloladaki koşullar altında Biorad T100 termal döngü cihazı ile gerçekleştirildi.

Tablo 3. VIM-tip, SPM-tip ve IMP-tip genleri belirlemek için kullanılan PZR master mix içeriği ve döngü reaksiyonları

Master	Mix Hacim/Reaksiyon (µl)	Döngü reaksiyonlar
Taq buffer	3	94 C° 10 dk
25 mM MgCl ₂	1,5	94 C° 30 sn X36
10 mM dNTPs	0,4	52 C° 40 sn X36
10 mM Primer ler	0,25	72 C° 50 sn X36
	0,25	72 C° 5 dk
Taq pol	0,2	
d H ₂ O	19,4	

Tablo 4. AIM-tip gen için yapılan PZR master mix içeriği ve döngü reaksiyonları

Master	Mix Hacim/Reaksiyon (μ l)	Döngü reaksiyonlar
Taq buffer	3	94 C° 10 dk
25 mM MgCl ₂	1,5	94 C° 30 sn X36
10 mM dNTPs	0,4	52 C° 40 sn X36
10 mM Primer ler	0,25	72 C° 50 sn X36
	0,25	72 C° 5 dk
Taq pol	0,2	
d H ₂ O	19,3	

Tablo 5. KPC-tip, NDM-tip, OXA-48-tip genleri belirlemek için kullanılan multiplex PZR master mix içeriği ve döngü reaksiyonları

Master	Mix Hacim/Reaksiyon (μ l)	Döngü reaksiyonlar
Taq buffer	3	94 C° 10 dk
25 mM MgCl ₂	1,5	94 C° 30 sn X36
10 mM dNTPs	0,3	52 C° 40 sn X36
10 mM Primer ler	0,25	72 C° 50 sn X36
	0,25	72 C° 5 dk
Taq pol	0,2	
d H ₂ O	19,5	

3.4.2.3.2.Elektroforez

Amplifiye edilen her bir örnekten 5 μ l alınıp 2 μ l 6x Gel Loading Dye solüsyonu (New England BioLabs) ile karıştırılarak, 3,5 μ l 'lik etidyum bromidle boyanmış 20 cm 'lik %1,5 agaroz (sigma) içeren jelle yüklendi. Jeldeki birinci göze 3 μ l DNA ladder (Promega 100bç) konularak 1 saat boyunca 100 voltta 400 mA'da elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Elektroforez sonrası jel Bio-Rad chemidoc Mp Jel ile görüntülendi ve ilgili gen için beklenen baz çifti uzunluğundaki bantlar pozitif kabul edilerek görüntüler kaydedildi.

3.4.2.3.3. Direnç Geni Saptamada Kullanılan Sarf Malzemeler ve Cihazlar

Çalışmada kullanılan sarf malzemeler ve cihazlar Tablo 3 ve Tablo 4’ de gösterilmiştir.

Tablo 6. Sarf Malzemeler ve Kullanılan Cihazlar

Sarf Malzemeler	Kullanılan Cihazlar
•dNTP karışımı (2mM, Neb-Biolabs, Amerika) • Etidyum Bromid (Amresco, Amerika) •Magnezyum klorür, MgCl₂ (25mM, Neb-Biolabs, Amerika) •Taq DNA Polimeraz (Neb-Biolabs, Amerika) •Taq Polimeraz Buffer (10x, Biolabs, Amerika) • Steril pipet uçları (Axygen, İsveç) • Otomatik pipetler (Eppendorf, Almanya) • PZR tüpü 0.2'lik/8'li strip ve kapakları • 96 kuyucuklu plak (İsolab, Türkiye) •Eppendorf tüpleri 1.5 ml (İsolab, Türkiye) •Petri (Fıratpen- Türkiye) • Agaroz (Sigma, Amerika) • 50X TAE (Biorad, Amerika) •Primerler (Macrogen, Güney Kore) • 100bp DNA Ladder (Promega, Amerika) %70 'lik Alkol • McFarland tüpü (Biosan, Türkiye) •Eosin Metilen Blue Agar (Biolife, İtalya) • Koyun kanlı agar (Merck, Almanya) • DNA/RNA free steril su (Neb-Biolabs, Amerika) • Tek kullanımlık öze (1ul -10ul) • %70'lik Etanol • Gliserol • Eküvyon çubuğu	•Mikrodalga fırın (Arçelik, Türkiye) • Etüv (Nüve, Türkiye) •PZR cihazı (t100 thermal cyclers Biorad, Amerika) •BacT/Alert 3D cihazı (bioMérieux, Fransa) •BacT/Alert Kültür Şişeleri (bioMérieux, Fransa) •Elektroforez güç kaynağı (Biorad, Amerika) • Elektroforez tankı (Biorad, Amerika) •Biogüvenlik kabin-2 (Clean air, Hollanda) •Spectrometer nanodrop 2000c (Thermofisher scientific, Amerika) • Tartı (Dhaus adventurer pro, Almanya) •Jel görüntüleme cihazı (Biorad, Amerika) • Mini spin cihazı (Biosan, Türkiye) • Otoklav (Alp, Türkiye) • McFarland cihazı (Biosan, Türkiye) • -20 °C buzdolabı (Beko, Türkiye) • +4 °C buzdolabı (Siemens, Almanya) • -80 °C soğutucu (Panasonic, Japonya)

Araştırma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu’ndan 22 Mayıs 2019 tarihinde 2019/402 onay numarası etik kurul onayı alınmıştır.

3.5.İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, histogram ve q-q grafikleri ile değerlendirilmiştir. İkili grup karşılaştırmalarda nicel veriler için bağımsız iki örneklem *t* testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Fisher-Freeman-Halton's kesin, Pearson kıkare ve Fisher Kesin kıkare testinden yararlanılmıştır. Karbapenem grupları için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenler modele dahil edilmiş ve aşamalı bir eleme işleme ile “karbapenem direnci skoru” olarak adlandırılan sonuç elde edilmiştir. Bu skorun ayırt etme gücü, “Receiver Operating Characteristic” (ROC) eğri altında kalan alan (EAA) ve %95 güven aralığı (GA) ile değerlendirilmiştir. Duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri istatistikleri belirlenen kesim değerlerine dayalı olarak %95 GA’ları ile hesaplanmıştır. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.İstatistiksel Analizler

Bu çalışmaya, hematolojik malignitesi ve GNBE'si olan 154 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 64'ünde (%42) karbapenem dirençli, 90'nında (%58) karbapenem duyarlı GNB üremesi saptanmıştır.

Çalışmanın ilk koluna, Şubat 2019-Şubat 2021 tarihleri arasında yatan toplam 94 GNBE'si olan hasta dahil edilmiştir. Ayrıca Ocak 2018-Ocak 2019 yılları arasında hastane kaynaklı GNBE'si olan 60 hastanın bilgileri retrospektif toplanarak çalışmaya dahil edilmiştir. Prospektif ve retrospektif olarak dahil edilen toplam 154 hasta arasında karbapenem dirençli (n=64) ve duyarlı (n=90) GNBE'si olan hastalar karbapenem dirençli enfeksiyon risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan her hastanın bir epizodu dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması karbapenem dirençli grupta 49.3 ± 16.1 , karbapenem duyarlı grupta ise 52.2 ± 13.0 olarak saptanmıştır. Karbapenem dirençli grubunun %53.1'i, duyarlı grubun ise %53.3'ü erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Tüm hastaların %50.6'sının hematoloji servisinde, %49.4'ünün kök hücre nakli servislerinde yatmakta olduğu tespit edilmiştir. Karbapenem dirençli GNBE'si olan hasta grubunun başka hastane ya da bölümden nakil edilme oranının (%15.6, n=10), duyarlı gruba göre ((%5.6, n=5) daha yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.038$). Tablo 7'de hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların demografik

verileri, yattıkları servis ve başka hastane ya da servisten nakil durumuna göre karşılaştırması sunulmuştur.

Tablo 7. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların, demografik verileri, yattıkları servis ve başka hastane ya da servisten sevk durumuna göre karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	p	Çok Değişkenli Analiz p OR (95% CI)
Yaş (ortalama $\pm$ SD), yıl	49.3 $\pm$ 16.1	52.2 $\pm$ 13.0	50.99 $\pm$ 14.35	0.232	0.214 0.986(0.964-1.008)
Cinsiyet, n (%), erkek	34(53.1)	48(53.3)	82(53.2)	0.980	0.980 1.008(0.531-1.917)
Yattığı servis Hematoloji Servisi Kök Hücre Nakli Servisi	38(59.4) 26(40.6)	40(44.4) 50(55.6)	78(50.6) 76(49.4)	0.068	
Başka hastane ya da servisten nakil	10(15.6)	5(5.6)	15(9.7)	0.038	0.046 3.148(1.021-9.711)

Veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ya da n (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon OR; odd ratio, CI; confidence interval

En sık eşlik eden komorbid hastalıklar sırası ile; hipertansiyon (%23.4), diyabetes mellitus (%20.8), kronik böbrek yetmezliği (%9.7) ve koroner arter hastalığı (%8.4) olarak saptanmıştır. İki grup komorbid hastalıklar açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması karbapenem dirençli grupta 24.6 $\pm$ 5.3 (kg/m²); karbapenem duyarlı grupta 26.1 $\pm$ 4.7 (kg/m²) olarak hesaplanmıştır (p:0.056). Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların komorbid hastalıklarına göre karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların komorbid hastalıklarına göre karşılaştırılması

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	P
Hipertansiyon	15(23.4)	21(23.3)	36(23.4)	0.988
Diyabetes mellitus	16(25.0)	16(17.8)	32(20.8)	0.276
Kronik Böbrek Yetmezliği	8(12.5)	7(7.8)	15(9.7)	0.330
Koroner Arter Hastalığı	4(6.2)	9(10.0)	13(8.4)	0.409
Konjestif Kalp Yetmezliği	4(6.3)	3(3.3)	7(4.5)	0.450
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	3(4.7)	4(4.4)	7(4.5)	1.000
Peptik Ülser	0(0.0)	2(2.2)	2(1.3)	0.511
Kronik Hepatit B	0(0.0)	2(2.2)	2(1.3)	0.511

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Tüm hastaların %57.2'sinde AL (%49.4'ü AML, %7.8'i ALL), %24.7'sinde lenfoma (%21.4'ü Non- Hodgkin Lenfoma, %3.3'ü Hodgkin Lenfoma), %7.1'inde AA ve %7.1'inde MM primer hematolojik malignite olarak saptanmıştır. Her iki grupta da en sık hematolojik hastalığın AL olduğu tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların hematolojik hastalıklarına göre karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	p	Çok Değişkenli Analiz p OR (95% CI)
Akut Lösemi					
Akut Miyeloid Lösemi	38(59.4)	50(55.6)	88(57.2)		
Akut Lenfositik Lösemi	32(50.0)	44(48.9)	76(49.4)	0.637 0.912	0.637 0.855(0.447-1.637)
Lenfoma					
Non-Hodgkin Lenfoma	16(25.0)	22(24.4)	38(24.7)		
Hodgkin Lenfoma	13(20.3)	20(22.2)	33(21.4)	0.937	
Multiple Miyelom	3(4.7)	8(8.9)	11(7.1)		
Aplastik Anemi	4(6.3)	7(7.8)	11(7.1)		
Myelodisplastik Sendrom	1(1.6)	2(2.2)	3(1.9)		
İmmün Trombositopenik Purpura	1(1.6)	1(1.1)	2(1.3)		
Kronik Lenfositik Lösemi	1(1.6)	0(0.0)	1(0.6)		

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon OR;odd ratio, CI;confidence interval

Tüm hastaların %37'sinin, karbapenem dirençli üremesi olan hastaların %32.8'inin, karbapenem duyarlı hastaların ise %40'ının kök hücre nakli yapılmış hastalardan oluştuğu saptanmıştır. Kök hücre nakli yapılan hematolojik malignite tanılı hastaların %10.4'ünde GNBE öncesi GVHH geliştiği tespit edilmiştir. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı üremesi olan gruplar arasında GVHH organ tutulumu ve kök hücre nakli yapılma durumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların kök hücre nakli yapılma ve Graft-versus-Host Hastalığı gelişmesi durumu açısından karşılaştırılması, tek değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	<i>p</i>
Kök hücre nakli	21(32.8)	36(40.0)	57(37.0)	0.363
Allojenik Kök Hücre Nakli	14(66.7)	23(63.9)	37(64.9)	0.832
Otolog Kök Hücre Nakli	7(33.3)	13(36.1)	20(35.1)	0.560
Graft-versus-Host Hastalığı	4(6.3)	12(13.3)	16(10.4)	0.156
Cilt	2(50.0)	6(50.0)	8(50.0)	1.000
Gastrointestinal Sistem	2(50.0)	6(50.0)	8(50.0)	1.000

Veriler *n* (%) olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli üremesi olan hastaların %76.6'sının, karbapenem duyarlı üremesi olan hastaların ise %72.2'sinin GNBE esnasında nötropenik olduğu saptanmıştır (*p*:0.545). Enfeksiyon öncesi nötropeni süresi ortancası karbapenem dirençli grupta 8 gün (3.50-17.50 gün, 1.-3. çeyrek), karbapenem duyarlı grupta 9 gün (3.00-15.50 gün, 1.-3. çeyrek) olarak bulunmuştur. Hastaların GNBE esnasında nötropeni varlığı ve GNBE öncesi nötropeni süresi açısından karşılaştırılması Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların enfeksiyon esnasında nötropeni varlığı ve enfeksiyon öncesi nötropeni süresi açısından karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	p	Çok Değişkenli Analiz p OR (95% CI)
GNBE esnasında nötropeni varlığı	49(76.6)	65(72.2)	114(74.0)	0.545	0.545 1.256(0.600-2.633)
GNBE öncesi nötropeni süresi	8.00(3.50-17.50)	9.00(3.00-15.50)	8.50(3.00-16.25)	0.989	
≥7 gün nötropeni	28(57.1)	36(55.4)	64(56.1)	0.851	0.851 1.074(0.508-2.269)
≥14 gün nötropeni	15(30.6)	20(30.8)	35(30.7)	0.986	0.986 0.993(0.444-2.218)

Veriler ortanca (1. – 3. Çeyrek) ya da n (%) olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon, OR;odd ratio, CI;confidence interval

Hastaların %79.9'unun GNBE öncesi kemoterapi aldığı tespit edilmiştir. Verilen kemoterapötiklerin alt grup incelemesinde, kemoterapötiklerin hiçbirisi ile karbapenem dirençli üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hematolojik malignite tanılı hastalara verilen kemoterapötikler Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastalara verilen kemoterapötikler, tek değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	P
Anti-metabolitler	40(62.5)	56(62.2)	96(62.3)	0.972
Alkilleyici ajanlar	21(32.8)	22(24.4)	43(27.9)	0.254
Sitotoksik antibiyotikler	19(29.7)	24(26.7)	43(27.9)	0.680
Topoizomeraz inhibitörleri	12(18.8)	15(16.7)	27(17.5)	0.738
Rituksimab	9(14.1)	11(12.2)	20(13.0)	0.738
Vinka alkaloid	7(10.9)	7(7.8)	14(9.1)	0.501

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Enfeksiyon öncesi son altı ayda karbapenem ($p:0.001$), kinolon ($p:0.009$), B-laktam/B-laktamaz inhibitörü ($p:0.001$) ve kolistin ($p<0.001$) kullanan hastalarda karbapenem dirençli enfeksiyonlar daha sık saptanmıştır. Karbapenem dirençli olan grupta, enfeksiyon esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu ($p<0.001$), son altı ayda karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsü ($p<0.001$) ve YBÜ yatış öyküsü ($p:0.007$) daha

fazla saptanmıştır . Yapılan çok değişkenli analizlerde rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonun 11 kat, kolistin kullanım öyküsünün 4 kat, daha önce karbapenem dirençli enfeksiyon geçirmiş olmasının 9 kat karbapenem direnci riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Hastaların son 6 ay içindeki antibiyotik kullanımı ve karbapenem direnci açısından diğer risk faktörlerinin karşılaştırılması Tablo 13’de sunulmuştur.

Tablo 13. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBS’si olan hastaların son 6 ay içinde kullanılan antibiyotikler ve karbapenem direnci açısından diğer risk faktörlerinin karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	p	Çok Değişkenli Analiz p OR (95% CI)
Son 6 ay içinde kullanılan antibiyotikler					
B-laktam/B-laktamaz inhibitörü	63(98.4)	73(81.1)	136(88.3)	0.001	0.010 14.671(1.899-113.368)
Aminoglikozid	51(79.7)	59(65.5)	110(71.4)	0.056	
Kinolon	48(75.0)	49(54.4)	97(63.0)	0.009	0.010 2.510(1.245-5.063)
Karbapenem	47(73.4)	42(46.7)	89(57.8)	0.001	0.001 3.160(1.581-6.314)
Trimetoprim/Sulfametoksazol	33(51.6)	40(44.4)	73(47.4)	0.383	
Kolistin	25(39.1)	12(13.3)	37(24.0)	<0.001	<0.001 4.167(1.894-9.166)
3.Jenereasyon sefalosporin	12(18.7)	17(18.9)	29(18.8)	0.983	
Diğer sefalosporinler	3(4.7)	6(6.7)	9(5.8)	0.736	
3’den fazla antibiyotik kullanımı	64 (71.1)	57(89.1)	121 (78.6)	0.007	0.010 3.308(1.335-8.199)
Son 6 ayda					
Hastane yatış öyküsü	55(85.9)	70(77.8)	125(81.2)	0.202	
Karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsü	19(29.7)	4(4.4)	23(14.9)	<0.001	0.001 9.078(2.912-28.297)
YBÜ yatış öyküsü	19(29.7)	11(12.2)	30(19.5)	0.007	0.009 3.032(1.325-6.939)
GNBE esnasında rektal <i>K.pneumoniae</i> kolonizasyonu	39(60.9)	11(12.2)	50(32.5)	<0.001	<0.001 11.204(5.003-25.090)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir.

GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, OR; odd ratio, CI; confidence interval

Hastaların %84.4’ünün GNBE öncesi dönemde steroid kullandığı tespit edilmiştir. Kullanılan toplam steroid dozları her iki grupta kümülatif metilprednizolon dozuna (mg/kg) göre karşılaştırıldığında, karbapenem dirençli üremesi olan gruptaki hastaların kümülatif olarak daha yüksek dozlarda steroid aldığı saptanmıştır ($p:0.021$). GNBE öncesi kullanılan kümülatif metilprednizolon dozu ortancası karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastalarda 13 mg/kg (7-22 mg/kg, 1.– 3. çeyrek) iken, karbapenem duyarlı enfeksiyonu olan grupta 7.9 mg/kg (3.65-16.5 mg/kg, 1.– 3. çeyrek) olarak bulunmuştur. Hastaların steroid kullanım durumu ve kümülatif metilprednizolon dozu açısından karşılaştırılması Tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların GNBE öncesi steroid kullanım durumu ve kullanılan kümülatif metilprednizolon dozları açısından karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	p	Çok Değişkenli Analiz p OR (95% CI)
GNBE öncesi steroid kullanım durumu	56(87.5)	74(82.2)	130(84.4)	0.374	0.379 1.514(0.605-3.786)
Kümülatif metilprednizolon dozu (mg/kg)	13.00(7.00-22.00)	7.90(3.65-16.50)	10.00(4.26-20.00)	0.021	0.227 1.009(0.995-1.023)

Veriler ortanca (1. – 3. Çeyrek) ya da *n* (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir.

GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon, OR; odd ratio, CI; confidence interval

Enfeksiyon öncesi hastane yatış süresi (≥ 14 gün, ≥ 21 gün, ≥ 30 gün) ile karbapenem direnci arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Karbapenem dirençli GNBE'si olan hastaların enfeksiyon öncesi hastane yatış süresinin karbapenem duyarlı gruba göre daha uzun olduğu saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların enfeksiyon öncesi hastanede yatış süreleri açısından karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	p	Çok Değişkenli Analiz p OR (95% CI)
GNBE öncesi hastanede yatış süresi	29.50(17.25-46.50)	19.00(12.00-26.75)	22.00(14.00-38.00)	<0.001	
≥ 14 gün yatış süresi	56(87.5)	61(67.8)	117(76.0)	0.005	0.006 3.328(1.404-7.885)
≥ 21 gün yatış süresi	46(71.9)	44(48.9)	90(58.4)	0.004	0.005 2.672(1.348-5.294)
≥ 30 gün yatış süresi	32(50.0)	21(23.3)	53(34.4)	0.001	0.001 3.286(1.645-6.563)

Veriler ortanca (1. – 3. Çeyrek) ya da *n* (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir.

GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon, OR; odd ratio, CI; confidence interval

Hastaların enfeksiyon öncesi yapılan girişimsel işlemler açısından karşılaştırılması Tablo 16'da verilmiştir. Tüm hastaların %94.8'inde santral venöz kateter olduğu tespit edilmiştir. Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan grupta, üriner kateter takılma oranı daha yüksek ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.002$).

Tablo 16. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların girişimsel işlemler açısından karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	p	Çok Değişkenli Analiz p OR (95% CI)
Santral venöz kateter	61(95.3)	85(94.4)	146(94.8)	1.000	
Üriner kateter	22(34.4)	12(13.3)	34(22.1)	0.002	0.003 3.405(1.534-7.556)
Hemodiyaliz	6(9.4)	5(5.6)	11(7.1)	0.527	
Dren kateteri	3(4.7)	1(1.1)	4(2.6)	0.308	
Cerrahi	8(12.5)	8(8.9)	16(10.4)	0.469	
Bronkoscopi	7(10.9)	4(4.4)	11(7.1)	0.202	
Kolonoscopi	3(4.7)	4(4.4)	7(4.5)	1.000	
Endoscopi	1(1.6)	2(2.2)	3(1.9)	1.000	

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon, OR;odd ratio, CI;confidence interval

Hastalara GNBE öncesi verilen toplam kan ürünü sayısının karşılaştırılmasında, karbapenem dirençli üremesi olan hasta grubunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla eritrosit ve trombosit süspansiyonu aldığı saptanmıştır. Eritrosit süspansiyonu verilmesi çok değişkenli analizlerde de anlamlı bulunmuştur (Tablo 17).

Tablo 17. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastalara enfeksiyon öncesi verilen toplam kan ürünü sayısının karşılaştırılması, tek ve çok değişkenli analiz sonuçları

Verilen Kan Ürünü	Karbapenem Dirençli GNBE (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE(n=90)	Toplam (n=154)	p	Çok Değişkenli Analiz p OR (95% CI)
Trombosit	10.00(4.00-19.00)	5.00(2.00-13.25)	8.00(3.00-18.00)	0.023	0.066 1.023(0.999-1.048)
Eritrosit	6.00(3.00-12.00)	3.00(2.00-5.00)	4.00(3.00-8.00)	<0.001	0.002 1.164(1.058-1.280)
Taze donmuş plazma	4.00(2.00-13.00)	2.50(2.00-6.00)	4.00(2.00-9.00)	0.216	

Veriler ortanca (1. – 3. Çeyrek) ya da n (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon, OR;odd ratio, CI;confidence interval

Hastalar enfeksiyon odakları açısından değerlendirildiğinde, hematolojik malignite tanılı hastalarda en sık KDE (%87, p:0.002) görüldüğü saptanmıştır. Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastaların %96.9'unda, karbapenem duyarlı enfeksiyonu olan hastaların ise %80'inde KDE tespit edilmiştir. Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan

hastalarda kateter enfeksiyonu ($p:0.042$) ve KDE sıklığı ($p:0.002$) karbapenem duyarlı enfeksiyonu olan hastalara göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Karbapenem duyarlı enfeksiyonu olan hastalarda ise üriner sistem enfeksiyonu karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastalara göre daha fazla saptanmıştır ($p:0.002$). Aynı anda iki enfeksiyon odağı bulunan hastalarda karbapenem dirençli enfeksiyonların daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ($p:0.024$). Hastalardaki enfeksiyon odaklarının karşılaştırılması Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE’si olan hastaların enfeksiyon odağının değerlendirilmesi, tek değişkenli analiz sonuçları

Odak	Karbapenem Dirençli GNB (%) (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNB (%) (n=90)	Toplam (%) (n=154)	p
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu	62(96.9)	72(80.0)	134(87.0)	0.002
Bakteremi	50(78.1)	67(74.4)	117(76.0)	0.598
Katater Enfeksiyonu	13(20.3)	8(8.9)	21(13.6)	0.042
Pnömoni	14(21.9)	12(13.3)	26(16.9)	0.163
Üriner Sistem Enfeksiyonu	1(1.6)	15(16.7)	16(10.4)	0.002
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	5(7.8)	6(6.7)	11(7.1)	1.000
Batın Enfeksiyonu	4(6.3)	0(0.0)	4(2.6)	0.028
Kemik Eklem Enfeksiyonu	1(1.6)	0(0.0)	1(0.6)	0.416
Aynı anda iki enfeksiyon odağı olan hastalar	25(39.1)	20(22.2)	45(29.2)	0.024
Diğer enfeksiyonlar	1(1.6)	2(2.2)	3(1.9)	1.000

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon, OR;odd ratio, CI;confidence interval Diğer enfeksiyonlar: Akciğer mantar enfeksiyonu ($n=2$), Santral sinir sistemi enfeksiyonu ($n=1$)

Hastalara GNBE için verilen tedaviler değerlendirildiğinde her iki grupta da en fazla kullanılan antibiyotiğin karbapenem grubu olduğu saptanmıştır (%76.6-%58.9). Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastalarda, karbapenem duyarlı enfeksiyonu olan hastalara göre daha fazla kolistin ($p<0.001$), karbapenem ($p:0.022$), karbapenem ve kolistin kombinasyonu ($p<0.001$) ve tigesiklin ($p:0.045$) kullanıldığı tespit edilmiştir. Karbapenem duyarlı enfeksiyonu olan hastaların daha fazla B laktam /B-laktamaz inhibitörü ($p:0.020$), B-laktam ve aminoglikozid kombinasyonu ($p:0.011$) ve aminoglikozid ($p:0.005$) kullandığı saptanmıştır. Hastalara verilen tedaviler Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE’lerde verilen tedavilerin karşılaştırılması

Tedavi	Karbapenem Dirençli GNBE (%) (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (%) (n=90)	Toplam (%) (n=154)	P
Karbapenem	49(76.6)	53(58.9)	102(66.2)	0.022
Aminoglikozid	19(29.7)	47(52.2)	66(42.9)	0.005
Kolistin	41(64.1)	8(8.9)	49(31.8)	<0.001
Karbapenem + Kolistin	36(56.3)	8(8.9)	44(28.6)	<0.001
B-laktam+B-laktamaz inhibitörü	10(15.6)	29(32.2)	39(25.3)	0.020
B-laktam + Aminoglikozid	7(10.9)	25(27.8)	32(20.8)	0.011
Kinolon	9(14.1)	9(10.0)	18(11.7)	0.439
Sefalosporin	3(4.7)	7(7.8)	10(6.5)	0.524
Tigesiklin	5(7.8)	1(1.1)	6(3.9)	0.045
Fosfomisin	3(4.7)	1(1.1)	4(2.6)	0.308

Veriler *n* (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Antibiyotik duyarlılık testleri sonuçlarına göre karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastaların %42’sine etkin ampirik tedavi başlanmadığı tespit edilmiştir. Bu oran karbapenem duyarlı gruba göre (%16) daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.001$). Hastaların etkin tedaviye ulaşma süreleri ortancası karbapenem dirençli hastalarda 4 gün (2-5 gün, 1.-3. çeyrek), karbapenem duyarlı hastalarda ise 3.5 gün (2-4.25 gün, 1.-3. çeyrek) olarak bulunmuştur ($p:0.524$). Karbapenem duyarlı GNBE’si olan hastalarda verilen antibiyotik tedavilerine karbapenem dirençli gruba göre daha iyi klinik ve mikrobiyolojik yanıt alındığı saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. Hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE’lerde verilen ampirik tedavi uygunluğunun ve etkin tedaviye ulaşma sürelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Karbapenem Dirençli GNBE (%) (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (%) (n=90)	Toplam (%) (n=154)	p
Uygun ampirik tedavi alanlar	32(58.2)	74(84.1)	106(74.1)	0.001
Etkin tedaviye ulaşma günü	4.00(2.00-5.00)	3.50(2.00-4.25)	4.00(2.00-5.00)	0.524
Etkin tedaviye ulaşanlar	56(96.6)	88(100.0)	144(98.6)	0.156
Toplam tedavi süresi	12.71±6.77	11.76±4.72	0.97±1.95	0.360
Klinik yanıt	24(39.3)	64(73.6)	88(59.5)	<0.001
Mikrobiyolojik yanıt	32(62.7)	71(92.2)	103(80.5)	<0.001

Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma, ortanca (1. – 3. Çeyrek) ya da *n* (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Hastalardan izole edilen karbapenem dirençli ve duyarlı gram negatif mikroorganizmalar Tablo 21’de sunulmuştur. Karbapenem dirençli üremesi olan hastalarda kültürlerde en sık üreyen mikroorganizma *K. pneumoniae* (%43.8), karbapenem duyarlı üremesi olan hastalarda ise *E. coli* (%58.9) olarak bulunmuştur. Hastaların klinik örneklerinde karbapenem dirençli üremesi olan hastalarda *K.pneumoniae* (*p*:0.012) ve *Acinetobacter spp.* (*p*:0.009), karbapenem duyarlı üremesi olan hastalarda ise *E. coli* istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla izole edilmiştir (*p* <0.001). Aynı anda iki gram negatif mikroorganizma üremesi karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastalarda daha sık saptanmıştır (*p*:0.002).

Tablo 21. Hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE’lerde izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

İzole Edilen Etken	Karbapenem Dirençli GNBE (%) (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (%) (n=90)	Toplam (n= 154)	P
<i>E.coli</i>	19(29.7)	53(58.9)	72(46.8)	<0.001
<i>K. pneumoniae</i>	28(43.8)	22(24.4)	50(32.5)	0.012
<i>P.aeruginosa</i>	13(20.3)	9(10.0)	22(14.3)	0.071
<i>Acinetobacter</i>	7(10.9)	1(1.1)	8(5.2)	0.009
<i>Enterobacteriaceae</i>	2(3.1)	3(3.3)	5(3.2)	1.000
Aynı anda iki gram negatif bakteri üremesi olan hastalar	14(21.9)	5(5.6)	19(12.3)	0.002
Diğer mikroorganizmalar	9(14.1)	7(7.8)	14(9.1)	0.215

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon Diğer Mikroorganizmalar: *S. maltophilia* (n=3), *Proteus mirabilis* (n=3), *Aeromonas spp.* (n=3), *Ralstonia picketti* (n=1), *Brevundimonas diminuta* (n=1), *Citrobacter Freundii* (n=2), Gram negatif basil (n=1)

Çalışmada karbapeneme direnç tespit edilen mikroorganizmalarda amikasin’e %35.1, sefepim’e %74.5, siprofloksasin’e %72.1, ertapenem’e %100, piperasilin/tazobaktam’a %86.2, meropenem’e %71.8 ve tigesiklin’e %40 oranında direnç tespit edilmiştir. Karbapenem duyarlı mikroorganizmaların ise amikasin’e %10, sefepim’e %27.5, siprofloksasin’e %50.6, piperasilin/tazobaktam’a %27.8 dirençli olduğu saptanmıştır. Karbapenem dirençli 64 suştan 45’inin kolistin duyarlılığı çalışılmıştır. Kolistin duyarlılığı çalışılan 45 suşun %86.7’sinin (39/45) kolistin duyarlı, %13.3’ünün (6/45) dirençli olduğu saptanmıştır (Tablo 22).

Tablo 22. Hematolojik malignanitesi olan hastalardan izole edilen karbapenem dirençli ve duyarlı gram negatif mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılıkları

Antimikrobiyal direnç oranları	Karbapenem Dirençli GNBE (%) (n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (%) (n=90)	Toplam (n= 154)
Amikasin	20(35.1)	8(10.5)	28(21.1)
Ampisilin/sulbaktam	31(93.9)	27(42.9)	58(60.4)
Sefepim	38(74.5)	14(27.5)	52(51.0)
Seftazidim	35(76.1)	25(44.6)	60(58.8)
Siprofloksasin	44(72.1)	44(50.6)	88(59.5)
Ertapenem	36(100.0)	0(0.00)	36(45.0)
İmipenem	42(79.2)	0(0.0)	42(44.2)
Meropenem	46(71.8)	0(0.0)	46(42.6)
Piperasilin/Tazobaktam	50(86.2)	22(27.8)	72(52.6)
Trimetoprim sulfametaksazol	30(73.2)	29(56.9)	59(64.1)
Levofloksasin	29(82.9)	32(74.4)	61(78.2)
Gentamisin	22(43.1)	15(28.8)	37(35.9)
Kolistin	6(13.3)	1(20.0)	7(14.0)
Tigesiklin	10(40.0)	5(41.7)	15(40.5)

Veriler *n* (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastaların 14 günlük mortalitesi karbapenem duyarlı enfeksiyonu olan hastalara göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hematolojik malignite tanılı karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hastaların 14 ve 30 günlük mortalite açısından karşılaştırılması, tek değişkenli analiz sonuçları

	Karbapenem Dirençli GNBE(n=64)	Karbapenem Duyarlı GNBE (n=90)	Toplam (n=154)	<i>p</i>
14 günlük mortalite	20(33.9)	5(5.7)	25(17.1)	<0.001
30 günlük mortalite	5(8.5)	3(3.4)	8(5.5)	0.269

Veriler *n* (%) olarak ifade edilmiştir. Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli GNBE'ler için risk faktörleri çok değişkenli analiz sonuçları Tablo 25' de sunulmuştur. Hastaların karbapenem direnç riskini; 30 gün ve üzeri hastane yatışının 2.6 kat, GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu varlığının 11 kat, son 6 ay içinde kolistin kullanım

öyküsünün 4 kat, son 6 ayda karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsünün 9 kat, üriner kateter varlığının ise 3.4 kat arttırdığı saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. Hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli GNBE’ler için risk faktörleri çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	OR (%95CI)	P
Yaş (ortalama $\pm$ SD), yıl	0.986(0.964-1.008)	0.214
Cinsiyet , n (%), erkek	1.008(0.531-1.917)	0.980
Akut Lösemi	0.855(0.447-1.637)	0.637
Enfeksiyon öncesi hastanede yatış süresi	1.023(1.008-1.038)	0.003
≥ 14 gün yatış süresi	3.328(1.404-7.885)	0.006
≥ 21 gün yatış süresi	2.672(1.348-5.294)	0.005
≥ 30 gün yatış süresi	3.286(1.645-6.563)	0.001
Son 6 ay içinde kullanılan antibiyotikler		
Karbapenem	3.160(1.581-6.314)	0.001
Kinolon	2.510(1.245-5.063)	0.010
Kolistin	4.167(1.894-9.166)	<0.001
B-laktam/B-laktamaz inhibitörü	14.671(1.899-113.368)	0.010
3’den fazla antibiyotik kullanımı	3.308(1.335-8.199)	0.010
GNBE esnasında rektal <i>K.pneumoniae</i> kolonizasyonu	11.204(5.003-25.090)	<0.001
Son 6 ayda		
Yoğun bakımda yatış öyküsü	3.032(1.325-6.939)	0.009
Karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsü	9.078(2.912-28.297)	0.001
GNBE esnasında nötropeni durumu	1.256(0.600-2.633)	0.545
≥ 7 gün nötropeni	1.074(0.508-2.269)	0.851
≥ 14 gün nötropeni	0.993(0.444-2.218)	0.986
GNBE öncesi steroid kullanım durumu	1.514(0.605-3.786)	0.379
Kümülatif metilprednizolon dozu (mg/kg)	1.009(0.995-1.023)	0.227
Başka hastane ya da servisten nakil durumu	3.148(1.021-9.711)	0.046
Eritrosit replasmanı	1.164(1.058-1.280)	0.002
Trombosit replasmanı	1.023(0.999-1.048)	0.066
Aynı anda iki enfeksiyon odağı olan hastalar	2.244(1.107-4.547)	0.025
Üriner kateter varlığı	3.405(1.534-7.556)	0.003

Önemli sonuçlar kalın olarak ifade edilmiştir. GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon , OR;odd ratio, CI;confidence interval

Karbapenem direnci risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı olan değişkenlerle aşamalı bir eleme işlemi ile 3 model “karbapenem direnci risk skoru” oluşturulmuştur. Tablo 25’te Model-1 sunulmuştur. Model 1 karbapenem direnci risk skoru, son 6 ayda kinolon kullanımı,

GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu, üriner kateter varlığı ve başka hastane ya da servisten nakil olmak değişkenlerinden oluşturulmuştur.

Tablo 25. Hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skoru hesaplanması (Model 1)

Değişkenler	Katsayı (β)	Standart Hata	Wald χ ²	p
Son 6 ayda kinolon kullanımı	1.321	0.461	8.219	0.004
GNBE esnasında rektal <i>K. pneumoniae</i> kolonizasyonu	2.427	0.448	29.374	<0.001
Başka hastane ya da servisten nakil olmak	1.244	0.634	3.845	0.050
Üriner kateter varlığı	0.999	0.486	4.220	0.040

Model 1: Karbapenem direnci risk skoru = 1.321 x (son 6 ayda kinolon kullanımı) + 2.427 x (GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu) + 0.999 x (üriner kateter varlığı) + 1.244 x (başka hastane ya da servisten nakil olmak) (Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 3.309$, $p = .652$; Cox-Snell $R^2 = .314$).

Model 1: Karbapenem direnci risk skoru (yuvarlanmış) = 1.5 x (son 6 ayda kinolon kullanımı) + 2.5 x (GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu) + 1 x (üriner kateter varlığı) + 1 x (başka hastane ya da servisten nakil olmak).

GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Model 2 ve modeli oluşturan değişkenler Tablo 26'da sunulmuştur. Model 2'ye göre yuvarlanmış puanlama; son 6 ayda kinolon kullanımı 1 puan, GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu 2.5 puan, üriner kateter varlığı 1 puan, son 6 ay içinde karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsü 1 puan verilerek hesaplanmıştır.

Tablo 26: Hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skoru hesaplanması (Model 2)

Değişkenler	Katsayı (β)	Standart Hata	Wald χ^2	P
Son 6 ayda kinolon kullanımı	1.110	0.453	5.885	0.015
GNBE esnasında rektal <i>K. pneumoniae</i> kolonizasyonu	2.325	0.448	26.949	<0.001
Üriner kateter varlığı	1.086	0.498	4.761	0.029
Son 6 ay içinde karbapenem dirençli enfeksiyon görülmesi	0.819	0.420	3.799	0.051

Model 2: Karbapenem direnci risk skoru = 1.110 x (son 6 ayda kinolon kullanımı) + 2.325 x (GNBE esnasında rektal *K. pneumoniae* kolonizasyonu olması) + 1.086 x (üriner kateter varlığı) + .819 x (son 6 ay içinde karbapenem dirençli enfeksiyon görülmesi) (Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 5,703$ $p = .575$; Cox-Snell $R^2 = 0.313$).

Model-2: Karbapenem direnci risk skoru (yuvarlanmış) = 1 x (son 6 ayda kinolon kullanımı) + 2.5 x (GNBE esnasında rektal *K. pneumoniae* kolonizasyonu olması) + 1 x (üriner kateter varlığı) + 1 x (son 6 ay içinde karbapenem dirençli enfeksiyon görülmesi).

GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Model 3 dört değişken ile oluşturulmuştur. Yuvarlanmış puanlama ile modelin toplam skor puanı 6 olarak hesaplanmıştır. Model-3 değişkenleri ve karbapenem direnci risk skoru hesaplaması Tablo 27’de sunulmuştur.

Tablo 27. Hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skoru hesaplanması (Model 3)

Değişkenler	Katsayı (β)	Standart Hata	Wald χ^2	p
Son 6 ayda kinolon kullanımı	1.258	0.454	7.676	0.006
GNBE esnasında rektal <i>K. pneumoniae</i> kolonizasyonu	2.247	0.449	25.087	<0.001
Üriner kateter varlığı	1.075	0.496	4.702	0.030
≥30 gün hastane yatışı	0.814	0.422	3.723	0.054

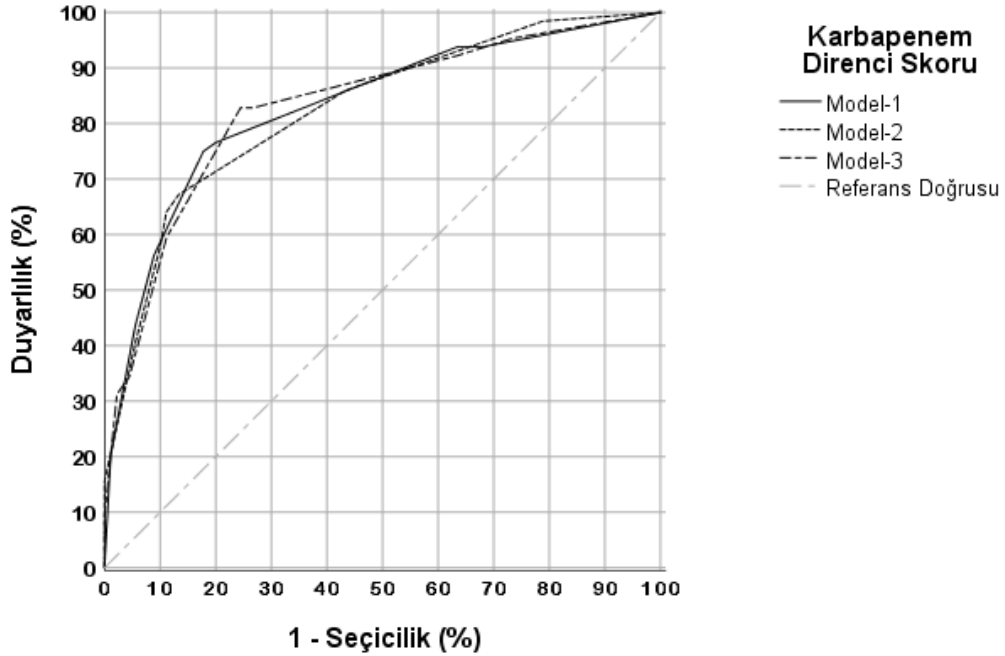
Model 3: Karbapenem direnci risk skoru = 1.258 x (son 6 ayda kinolon kullanımı) + 2.247 x (GNBE esnasında rektal *K. pneumoniae* kolonizasyonu olması) + 1.075 x

(üriner kateter varlığı + .814 x (30 gün ve üzeri hastane yatışı) (Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 4.439$, $p = .618$; Cox-Snell $R^2 = 0.312$).

Model-3: Karbapenem direnci risk skoru (yuvarlanmış) = 1.5 x (son 6 ayda kinolon kullanımı) + 2.5 x (GNBE esnasında rektal *K. pneumoniae* kolonizasyonu olması) + 1 x (üriner kateter varlığı) + 1 x (30 gün ve üzeri hastane yatışı).

GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Bu skorun ayırt etme gücü, “Receiver Operating Characteristic” (ROC) eğri altında kalan alan (EAA) ve %95 güven aralığı (GA) ile değerlendirilmiştir. “Karbapenem direnci risk skoru” için oluşturulan modellerin ROC eğrileri şekil 3’te gösterilmiştir. Karbapenem direncini öngörerek hazırlanan modellerin EAA’ları Model 1 için 0.830 [%95 güven aralığı (CI), (0.762-0.898; $P < 0.001$], Model 2 için 0.826 [%95 güven aralığı (CI), 0.759-0.893; $P < 0.001$] ve Model 3 için 0.831 [%95 güven aralığı (CI), (0.764-0.899; $P < 0.001$] olarak bulunmuştur.



Şekil 3. Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE’si olan hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skoru için oluşturulan modellerin ROC eğrileri

Karbapenem duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri istatistikleri belirlenen kesim değerlerine dayalı olarak %95 güven aralıkları ile hesaplanmıştır.

Model 1 kesim değerleri ve tanı istatistikleri Tablo 28’de sunulmuştur. Model 1 için pozitif ve negatif kestirim değerleri yüksek olan >2.5 kesim değeri karbapenem direnci riski için eşik değer kabul edilmiştir.

Tablo 28. Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE’si olan hematolojik malignite hastalarında karbapenem direnci risk skoru için oluşturulan modellerin performansının değerlendirmesi ve farklı kesim değerleri için tanı istatistikleri, Model 1

Model	Modellerin Tümel Performansı		Kesim Değeri ve Tanı İstatistikleri				
	EAA (%95 GA)	p	Kesim Değeri	DUY(%95 GA)	SEÇ(%95 GA)	PKD(%95 GA)	NKD(%95 GA)
Model-1	.830(.762-.898)	<0.001	>0.5	.938(.848-.983)	.322(.228-.429)	.496(.404-.588)	.879(.718-.966)
			>1.0	.938(.848-.983)	.367(.268-.475)	.513(.419-.606)	.892(.746-.970)
			>1.5	.766(.643-.863)	.800(.703-.877)	.731(.609-.832)	.828(.732-.900)
			>2.0	.750(.626-.850)	.822(.727-.895)	.750(.626-.850)	.822(.727-.895)
			>2.5	.563(.433-.686)	.911(.832-.961)	.818(.673-.918)	.746(.654-.824)
			>3.0	.563(.433-.686)	.911(.832-.961)	.818(.673-.918)	.746(.654-.824)
			>3.5	.438(.314-.567)	.944(.875-.982)	.849(.610-.949)	.703(.613-.782)
			>4.0	.203(.113-.322)	.989(.940-1.000)	.929(.661-.998)	.636(.550-.715)
			>4.5	.203(.113-.322)	.989(.940-1.000)	.929(.661-.998)	.636(.550-.715)
			>5.0	-	-	-	-
			>5.5	-	-	-	-

EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, DUY: Duyarlılık, SEÇ: Seçicilik, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Model 2 ‘ye göre pozitif ve negatif kestirim değerleri yüksek olan >2.5 kesim değeri karbapenem direnci riski için eşik değer kabul edilmiştir. Belirlenen kesim değerlerinin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri Tablo 29’da sunulmuştur.

Tablo 29. Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hematolojik malignite hastalarında karbapenem direnci risk skoru için oluşturulan modellerin performansının değerlendirmesi ve farklı kesim değerleri için tanı istatistikleri, Model 2

Model	Modellerin Tümel Performansı		Kesim Değeri ve Tanı İstatistikleri				
	EAA (%95 GA)	p	Kesim Değeri	DUY(%95 GA)	SEÇ(%95 GA)	PKD(%95 GA)	NKD(%95 GA)
Model-2	.826(.759-.893)	<0.001	>0.5	.984(.916-1.000)	.211(.132-.310)	.470(.383-.558)	.950(.751-1.000)
			>1.0	.859(.750-.934)	.567(.458-.671)	.585(.479-.686)	.850(.734-.929)
			>1.5	.859(.750-.934)	.567(.458-.671)	.585(.479-.686)	.850(.734-.929)
			>2.0	.672(.543-.784)	.867(.779-.929)	.782(.650-.882)	.788(.694-.864)
			>2.5	.641(.511-.757)	.889(.805-.954)	.804(.669-.902)	.777(.684-.853)
			>3.0	.578(.448-.701)	.900(.819-.953)	.804(.661-.906)	.750(.658-.828)
			>3.5	.406(.285-.536)	.944(.875-.982)	.839(.663-.946)	.691(.601-.771)
			>4.0	.406(.285-.536)	.944(.875-.982)	.839(.663-.946)	.691(.601-.771)
			>4.5	.156(.078-.269)	1.000(.960-1.000)	1.000(.692-1.000)	.625(.541-.704)
			>5.0	.156(.078-.269)	1.000(.960-1.000)	1.000(.692-1.000)	.625(.541-.704)
			>5.5	-	-	-	-

EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, DUY: Duyarlılık, SEÇ: Seçicilik, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

Model 3'e göre pozitif ve negatif kestirim değerleri yüksek olan >2.5 kesim değeri karbapenem direnci riski için eşik değer kabul edildi. Belirlenen kesim değerlerinin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri Tablo 30'da belirtildiği gibidir.

Tablo 30. Karbapenem dirençli ve duyarlı GNBE'si olan hematolojik malignite hastalarında karbapenem direnci risk skoru için oluşturulan modellerin performansının değerlendirmesi ve farklı kesim değerleri için tanı istatistikleri, Model 3

Model	Modellerin Tümel Performansı		Kesim Değeri ve Tanı İstatistikleri				
	EAA (%95 GA)	p	Kesim Değeri	DUY(%95 GA)	SEÇ(%95 GA)	PKD(%95 GA)	NKD(%95 GA)
Model-3	.831(.764-.899)	<0.001	>0.5	.953(.869-.990)	.267(.176-.370)	.480(.391-.571)	.889(.708-.977)
			>1.0	.923(.827-.974)	.367(.268-.475)	.509(.414-.603)	.868(.719-.956)
			>1.5	.828(.713-.911)	.733(.630-.821)	.688(.573-.789)	.857(.759-.927)
			>2.0	.828(.713-.911)	.756(.654-.840)	.707(.590-.806)	.861(.765-.928)
			>2.5	.594(.464-.715)	.889(.805-.945)	.792(.650-.895)	.755(.662-.833)
			>3.0	.594(.464-.715)	.889(.805-.945)	.792(.650-.895)	.755(.662-.833)
			>3.5	.469(.343-.598)	.922(.846-.968)	.811(.648-.920)	.709(.618-.790)
			>4.0	.344(.230-.473)	.956(.890-.988)	.846(.651-.956)	.672(.583-.752)
			>4.5	.313(.202-.441)	.978(.922-.997)	.909(.708-.989)	.667(.579-.746)
			>5.0	.094(.035-.193)	1.000(.960-1.000)	1.000(.541-1.000)	.608(.525-.687)
			>5.5	.094(.035-.193)	1.000(.960-1.000)	1.000(.541-1.000)	.608(.525-.687)

EAA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, DUY: Duyarlılık, SEÇ: Seçicilik, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, GNBE: Gram negatif bakteriyel enfeksiyon

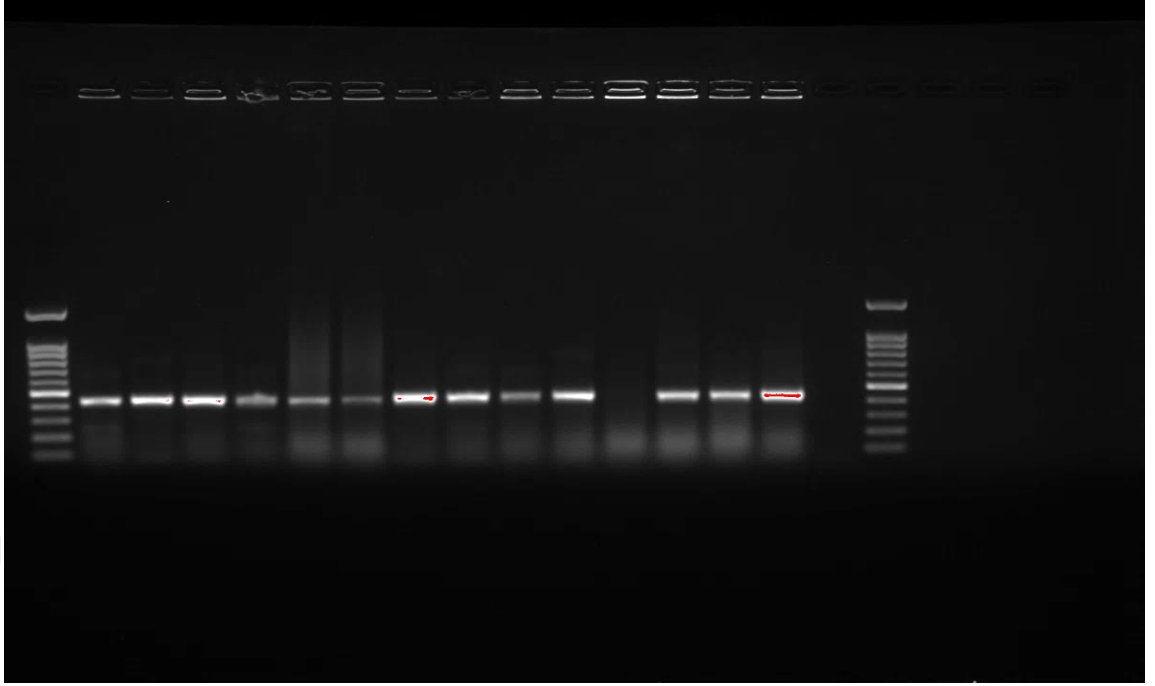
4.2.Mikrobiyolojik Analizler

Çalışmanın ikinci kolunda Şubat 2019- Şubat 2021 tarihleri arasındaki Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde yatan hastalardan Merkez Laboratuvarları'na gelen kan kültürlerinde üreyen ve karbapenem direnci tespit edilen toplam 48 suş, karbapenem direnciyle ilişkili olduğu bilinen 9 gen (VIM, IMP, NDM, KPC, SPM, AIM, OXA-48, GES, SME) varlığı bakımından PZR ile test edilmiştir. Kırk sekiz suşun 21 tanesi hematolojik malignitesi olan hasta iken, 27 tanesi servis ve yoğun bakımlarda yatarken karbapenem dirençli üremesi olan hematolojik malignitesi olmayan hastalardan oluşmaktadır. PZR ile çalışılan etkenler ve hasta grupları Tablo 31'de sunulmuştur.

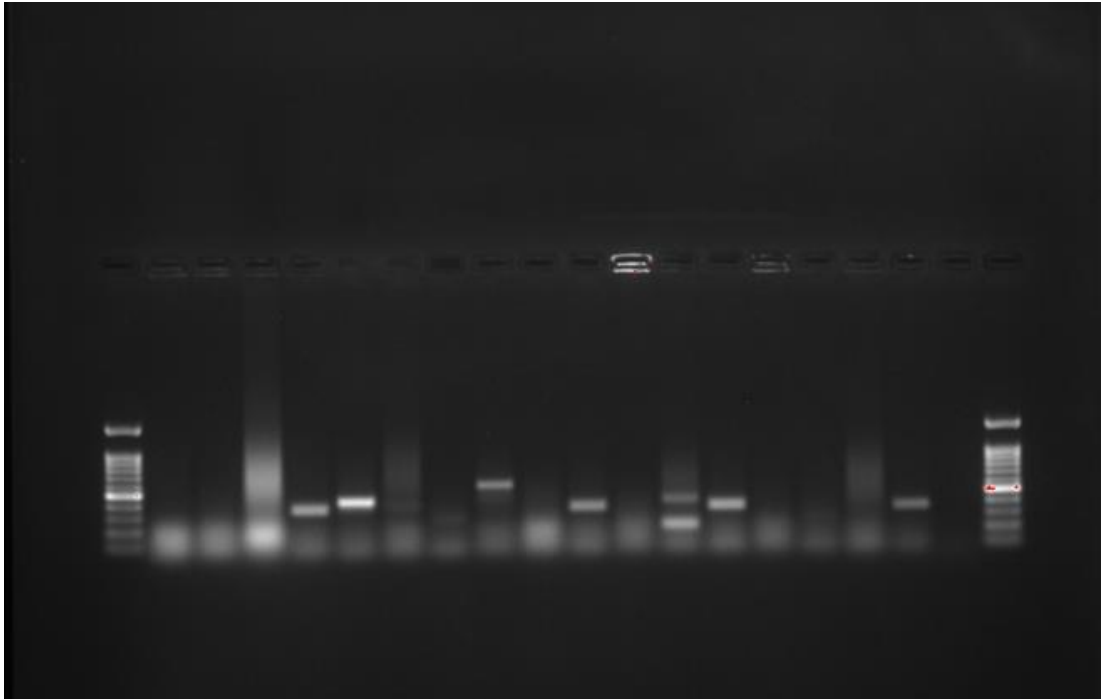
Tablo 31. Hematolojik malignitesi olan ve olmayan hastalarda PZR ile gen analizi yapılan kan kültürlerinde üreyen karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin dağılımı

Etken Mikroorganizma	Hematolojik Malignite Hastası (n =21)	Hematolojik Malignitesi Olmayan Hastalar (n =27)	Toplam (n =48)
<i>K. pneumoniae</i>	7	11	18
<i>E.coli</i>	6	1	7
<i>Acinetobacter spp</i>	3	10	13
<i>P. aeruginosa</i>	5	5	10

Çalışmaya alınan bakterilerin 44 tanesi *bla*-OXA-48 tip gen varlığı açısından pozitif bulunmuştur. Hematolojik malignitesi olan hastalarının %95.2'sinde (20/21), malignitesi olmayan hastaların ise %92.5'inde (25/27) *bla*-OXA-48 geni pozitif saptanmıştır. Hematolojik malignitesi olan bir, olmayan dört hastadan izole edilen *Acinetobacter spp* suşlarında VIM geni pozitif bulunmuştur. IMP ve SPM geni hematolojik malignitesi olmayan birer hastada, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp* suşlarında pozitif bulunmuştur. Dokuz gen varlığı bakımından PZR ile test edilen toplam 48 bakterinin sadece yedi tanesinde iki gen aynı anda pozitif saptanmıştır. Hematolojik malignitesi olan ve olmayan hastalarda kan kültürlerinden izole edilip PZR ile gen analizi yapılan gram negatif suşların hiçbirinde AIM, GES, SME, KPC, NDM tip genleri saptanamamıştır. PZR ile gen analizi pozitif çıkan gram negatif suşların *bla*-OXA-48, VIM, IMP tip genlerine ait multiplex PZR jel görüntüsü Şekil 4 ve Şekil 5'de sunulmuştur.



Şekil 4. Hematolojik malignitesi olan ve olmayan hastalarda kan kültürlerinden izole edilip PZR ile gen analizi yapılan gram negatif suşların *bla*-OXA-48, KPC, NDM tip genlerine ait multipleks PZR jel görüntüsü



Şekil 5. Hematolojik malignitesi olan ve olmayan hastalarda kan kültürlerinden izole edilip PZR ile gen analizi yapılan gram negatif suşların IMP, SMP, VIM tip genlerine ait multipleks PZR jel görüntüsü

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelerde, yıllık yeni kanser tanılarının %8 ila %10'unu hematolojik maligniteler oluşturur ve hematolojik malignitesi olan hastalarının üçte birinde hastalığa bağlı ölüm görülmektedir [130]. Altta yatan hematolojik hastalığın tipi ve evresinin yanı sıra, araya giren enfeksiyonlar da prognozu önemli ölçüde değiştirebilir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda enfeksiyona bağlı mortalite, zayıf bağışıklık sistemleri ve nötropeni, yüksek doz veya tekrarlanan kemoterapiler, uzun hastanede kalışlar ve hastane kaynaklı dirençli enfeksiyonlar gibi birçok faktöre bağlı olarak yüksektir.

Lösemi ve lenfoma gibi hematolojik maligniteleri olan hastalarda, kemoterapiye bağlı uzun süren nötropeni, gastrointestinal mukozit ve hastalığa bağlı oluşan immünosupresyon nedeniyle enfeksiyonlar sık görülmektedir. Santral venöz kateterlerin sık kullanımı, uzun süre hastaneye yatış ve HKHN enfeksiyon riskini daha da artırır [131]. Hematolojik malignitesi olan hastalarında solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, KDE, kateter ilişkili enfeksiyonlar gibi birçok enfeksiyon türü görülebilir. KDE %11 ila %38 arasında değişen bir insidans ve %40'a varan mortalite oranlarıyla en yaygın ve en şiddetli enfeksiyöz komplikasyonlardır [132]. İngiltere'de bölgesel bir kanser merkezinde yürütülen 14 yıllık prospektif bir sürveyans çalışmasında, hematolojik malignitesi olan hastalarda diğer kanserli hastalara göre üç kat daha yüksek KDE saptanmıştır [1]. Hematolojik malignitesi olan hastalarda KDE'lerden sorumlu gram negatif veya gram pozitif patojenler toplumların epidemiyolojik özelliklerine göre bölgesel farklılık gösterebilir. İngiltere'de hematolojik

malignite tanılı hastalarındaki KDE'lerin %62'sinden gram pozitif bakterilerin sorumlu olduğu bildirilmiştir [2]. Benzer şekilde Kuzey Avrupa ve ABD'de de gram pozitif mikroorganizmalar daha yaygın bildirilmiştir [2], [3]. Son yıllarda şiddetli enfeksiyonlarda, özellikle KDE'lerde hematolojik malignitesi olan hastalarda enfeksiyon etkeni mikroorganizmalarda gram pozitif bakterilerden gram negatif bakterilere bir kayma gösterilmiştir [132]. Ayrıca, hematolojik malignite tanılı hastalarda gram negatiflerde endişe verici ve yaygın bir antimikrobiyal direncin ortaya çıktığı bildirilmiştir [132]. Özellikle; İtalya [4], Türkiye [5], Mısır [6] ve Çin'den [7] bildirilen çalışmalara göre hematolojik malignite hastalarında KDE'lerin %50'sinden fazlasında gram negatif bakteriler sorumludur. Ülkemizde yapılan çalışmalara ve hastanemiz süveyans verilerine göre de gram negatif bakterilerin daha yaygın olarak görüldüğü ve çoklu antibiyotik direnci olduğu bildirilmiştir [133].

Bu çalışmada karbapenem duyarlı ve dirençli gram negatif enfeksiyonu olan hastaların demografik verileri, primer hematolojik maligniteleri, alt hastalıkları, nakil türü, GVHD ve nötropeni varlığı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Literatürde 50 yaş üzeri, AML ve nötropeni varlığı, ya da erkek cinsiyetin risk faktörü olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur [134] [135]–[137] Bu çalışmaya dahil edilen vaka sayısının literatürdeki benzer çalışmalar göre kısıtlı olması, bu parametrelerin anlamlı çıkmaması için bir faktör olabilir. Hasta sayıları artırılarak yapılan çalışmalarda anlamlı sonuçlar bulunabilir.

Kurtarma kemoterapisi alan hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem dirençli bakteriyel enfeksiyon görülme riski artmıştır [13]. Kemoterapötik ajanlar, enfeksiyonları önleyen doğal bariyer olan mikrobiyomlar üzerine etki ederek, bakteriyel kolonizasyonu olan hastalarda endoinvazif enfeksiyonlara neden olmaktadır. Fakat bu ilişki çalışmamız verilerince desteklenmemiş, alınan kemoterapötik tedavi ile karbapenem direnci arasında ilişki saptanmamıştır.

Hematolojik malignite tanılı hastalar tedavi yenilikleri ve sağlık hizmetlerindeki iyileşmelerle beklenen yaşam süreleri artmıştır. Bu nedenle hastalar uzun dönem kemoterapi tedavisi almakta, tekrarlayan hastane ve YBÜ yatışları ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküleri olmaktadır. Uzun süreli antibiyotik maruziyeti allerji, renal veya hepatik toksisite ve seçici antimikrobiyal baskıya bağlı bakteriyel

direnç gibi yan etkileri tetikleyebilir. Antibiyotikler hem yüksek hem de düşük konsantrasyonlarda bakteri üzerine seçici baskı yaparak karbapenem dirençli enfeksiyonların riskini arttırmaktadır [138]. Antibiyotikler, duyarlı bakteri gruplarını baskılayıp, antibiyotik dirençli genleri olan bakterilerin seçilmesine bağlı olarak bakteri yoğunluğunu değiştirir [138]. Bu durum baskın hale gelen dirençli bakterilerin enfeksiyona sebep olmasını kolaylaştırır. Ayrıca antibiyotikler, antibiyotik direnç genlerinin farklı bakteriler arasında yatay gen transferini kolaylaştırır [138]. İndüklenmiş KPC enzimleri karbapenem direncine yol açan mekanizmalardan biridir. Karbapenemlerin uzun süreli kullanımı, edinilmiş KPC enzimlerinin üretimini indükleyebilir [139]. Bizim çalışmamızda son altı ayda kinolon, karbapenem, kolistin, B-laktam + B-laktamaz inhibitörü kullanım öyküsü ve üçten fazla antibiyotik kullanım öyküsünün olması karbapenem direnci gelişmesi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu bulgular güncel literatür verileri ile de desteklenmektedir [140]–[142]. Otuz iki çalışmanın metaanalizi sonucunda, karbapenem maruziyetinin 4 kat, kinolon maruziyetinin 2 kat karbapenem dirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonları için riski arttırdığı bulunmuştur [141]. Akgul F. ve ark.'ları 2010 -2014 yılları arası hastane kaynaklı enfeksiyon gelişen karbapenem dirençli *K.pneumoniae* üremesi olan ($n = 95$) ve dirençli üremesi olmayan ($n = 100$) hastaları karbapenem direnci risk faktörleri açısından karşılaştırıldığı vaka kontrol çalışmasında, kontrol grubunun %82'si, vaka grubunun ise %91.6'sının üreme öncesinde antibiyotik kullanım öyküsü olduğu saptanmıştır [140]. Karbapenem, glikopeptit, kolistin ve piperasilin/tazobaktam kullanımı vaka grubunda kontrol grubuna göre çok daha yaygın olarak kullanıldığı belirtilmiştir [140]. Benzer şekilde, nötropenik hastalardaki karbapenem direncini araştıran 30 çalışmanın meta-analizinde, daha önce karbapenemlere maruz kalmak direnç ile ilişkilendirilmiştir [142]. Yirmi beş çalışma ve 4459 vakayı içeren meta-analizin sonuçlarına göre, direnç için belirlenen tüm risk faktörleri arasında karbapenem maruziyetini en yüksek risk olarak tanımlanmıştır (OR 3,99 (%95 GA 2,86-5,56)) [143]. Karbapenemler hematolojik malignite tanılı hastalarda sık kullanılan bir antibiyotiktir. Febril nötropeni hastalarında önerilen ampirik tedaviler arasındadır [144]. Karbapenemler klinisyenlerin çoğu tarafından enfeksiyon şüphesi olan malignite tanılı hastalarda ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Ayrıca nötropenik ateş nedeni ile başlanan karbapenem tedavisini hasta nötropenik dönemden çıkana kadar devam eden yaklaşımlarda mevcuttur. Direnç oluşumuna sebep olamamak için, karbapenemler

doğru endikasyonlarda verilmeli, de eskalasyon yapılmalı ve endikasyonu yoksa kısa sürede kesilmelidir. ECIL-4 kılavuzu, özellikle karbapenem direncinin yüksek olduğu merkezlerde hematolojik malignitesi olan hastalara başlanan ampirik tedavinin nötropeni varlığı veya beklenen süresinden bağımsız olarak 48 saat veya daha uzun süre ateşsiz dönem sonrası kesilmesini önermektedir [145].

Hematolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapi ve nakil sonrası profilakside yaygın olarak kullanılan antibiyotik gruplarından bir tanesi kinolonlardır. Kinolonlar çoklu ilaç akış pompası MexEF-OprN'nin upregülasyonuna ve karbapenem direncinde rol oynayan porin OprD'nin downregülasyonuna yol açarak hem florokinolonlara hem de karbapenemlere karşı direnç oluşturabilir [141]. Yirmi çalışma ve 3715 vakadan oluşan kapsamlı bir metaanaliz kinolon maruziyetinin karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonları riskini 1.75 kat arttırdığını göstermiştir [139]. Başka bir New York çalışması, KDE esnasında kinolon profilaksisi alan hematolojik tanıli hastalarda 7.7 kat daha fazla oranda karbapenem dirençli enfeksiyon görüldüğünü bildirmiştir [135]. İtalya'da hematolojik malignite tanıli 161 (57.9%) karbapenem dirençli ve 117 (%42.1) karbapenem duyarlı *K.pneumoniae*'ya bağlı KDE'si olan hastanın karşılaştırıldığı çalışmada, dirençli grubun mortalitesi daha yüksek bulunmuştur. Karbapenem dirençli grup, daha yaşlı, çoğunlukla AML tanıli, daha önce kinolon profilaksisi almış hastalar olarak belirtilmiştir [132]. ECIL-1 klavuzu 2007 yılında, beklenen nötropeni süresi 7 günden uzun olan yüksek riskli nötropenik hastalar için kinolonlarla antibakteriyel profilaksi önermiştir [146]. ECIL grubu araştırmacıların da aralarında olduğu çalışma grubu, 2018 yılında dünya çapında antibiyotik direncindeki artışı göz önüne alarak, nötropeni sırasında kinolon profilaksisini yeniden değerlendirmişlerdir. Yapılan meta-analiz sonuçlarına göre 2005'ten sonra yayınlanan çalışmalarda, kinolon profilaksisinin mortalite üzerine hiçbir etkisi olmadığı, ancak KDE ve ateş ataklarının oranını azalttığı gösterilmiştir [146]. Kinolon profilaksisinin yalnızca düşük veya orta direnç oranlarına sahip bölgelerde (direnç oranı %27'nin altında) uygulanabileceği belirtilmiştir [146]. Bu nedenle kinolon profilaksisinin rutin kullanımı, ulusal antimikrobiyal kullanım politikasına ve yerel epidemiyolojik verilere bağlı olmalıdır.

Bu çalışmada son altı ay içinde kolistin kullanımının karbapenem dirençli enfeksiyon riskini 4.1 kat arttırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Akgül ve ark.'nın karbapenem dirençli *K.pneumoniae* üremesi olan 95 hasta ile dirençli üremesi olmayan 100 hastayı

karşılaştırdığı vaka kontrol çalışması enfeksiyon öncesi dönemde kolistin kullanımının karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonların riskini arttırdığı bulunmuştur [140]. Kolistin, ülkemizde hastanede yatan hastaları tedavi etmek için giderek daha fazla oranda kullanılmaktadır ve son yıllarda kolistine dirençli patojenler bildirilmektedir [147], [148]. Kolistin kullanımının kolistin dirençli enfeksiyon riskini arttırdığı bildirilmiştir [148]. Kolistin karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonlara karşı aktif olan birkaç ajandan biridir, çoğu zaman 'son çare' antibiyotiklerdendir. Kolistin, karbapenem tedavisine cevap vermeyen nötropenik hastalarda da ampirik tedavide düşünülen bir antibiyotiktir. Fakat sık görülen nefrotoksisite, nörotoksisite ve artan direnç oranları kullanımını kısıtlamaktadır.

Karbapenem dirençli mikroorganizma kolonizasyonun, hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem dirençli KDE oluşumu için önemli bir risk olduğu bildirilmiştir [13] [132], [149]. Dirençli bakterilerle rektal kolonizasyonu olan hematolojik malignite tanılı hastalarda hastalığa bağlı immünsupresyon, nötropeni ve verilen geniş spektrumlu tedaviler ile barsak mikrobiyota homeostazında bozulma ve mukozal hasar nedeni ile invazif enfeksiyon riski artmaktadır [134]. Jaiswal ve ark.'ının yaptığı çalışmada, hematolojik malignitesi olan 225 hastanın 28 ay boyunca karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* rektal kolonizasyon sürveyansı yapılmıştır. Karbapenem dirençli izolat ile kolonizasyonu saptanan 94 hastanın 17'sinin (%18) nötropenik dönemlerinde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'ya bağlı KDE geliştirdiği gösterilmiştir [149]. Bir nakil ünitesinde 241 HKHN alıcısının, ÇİD gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların 3 yıllık sürveyans programının sonuçlarının sonuçlarına göre, ÇİD gram negatif bakterileri enfeksiyonlarının kümülatif insidansı %10,5 bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde, nakil ünitesine kabul sırasında ÇİD gram negatif bakteriler ile kolonizasyonun, dirençli enfeksiyonların riskini arttırdığı bildirilmiştir [150]. Bu çalışmada, rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonun karbapenem dirençli enfeksiyon görülme sıklığını on bir kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenlerle hematolojik malignite ve diğer kritik hasta gruplarında sürveyans ile kolonizasyonun belirlenmesi ve ampirik tedavi seçiminde kolonizasyonun da göz önünde bulundurulması önemlidir.

Bu çalışmada başka hastane ya da servisten nakil karbapenem dirençli enfeksiyonlar için risk faktörü olarak bulunmuştur. Hastaların farklı servis ya da sağlık kuruluşlarında

antibiyotik kullanımı, girişimsel işlemler ve nakil ile artan çapraz bulaş riskinin dirençten sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ülkemizde hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonunun araştırıldığı bir çalışmada hastanın başka hastaneden naklinin kolonizasyon riskini 6.5 kat arttırdığı görülmüştür [151]. Cevahir F. ve ark.'nın yaptığı bu çalışma, KİT üniteleri'nde yatan 18 yaşın üzerindeki hastalardan haftada bir kez alınan rektal sürüntü örnekleri kullanılarak yapılmış, toplam 125 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 18 (%14,4)'inde rektal sürüntü kültürü örneğinde karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu saptanmıştır. Çoklu lojistik regresyon analizlerinde, dış merkezden nakil alınmak karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonunu için risk faktörü olarak bulunmuştur [151]. Ulu Kılıç A. ve ark.'nın pediatri hastalarında yaptığı çalışmada başka bir sağlık kuruluşundan nakil olma öyküsü, karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu için bir risk faktörü olarak bulunmuştur [152]. Hastanemizde hastanede yatan erişkin hastalarda yapılan başka bir çalışmada, servisler arası nakil vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* kolonizasyonu için risk faktörü olarak belirlenmiştir [153]. Başka servis ve hastanelerden nakil öyküsü olan hastalarda dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon riski artar ve dirençli mikroorganizmalarla kolonize hematolojik malignitesi olan hastalarda, invaziv enfeksiyon riski daha yüksektir.

Bu çalışmada, enfeksiyon öncesi 30 gün ve üzeri hastane yatışı ve son altı ayda YBÜ yatış öyküsü olmasının karbapenem dirençli enfeksiyon gelişim riskini üçer kat arttırdığı görülmüştür. Hastane yatışının uzunluğu (özellikle YBÜ), karbapenem dirençli *K.pneumoniae* kolonizasyonu ile yakından ilişkilidir ve hasta YBÜ'de daha uzun süre kaldıkça hem kolonizasyon hem de enfeksiyon riski artar [140]. YBÜ'de karbapenem dirençli gram negatiflerle kolonizasyon ve enfeksiyon oranları daha yüksektir ve YBÜ, ÇİD bakterilerinin başlıca hastane rezervuarlarıdır [143]. Hasta sayısının çokluğu, sağlık personeli yetersizliği, girişimsel işlemler, sık ve uzun süre geniş spektrumlu antimikrobiyal kullanımı klonal suşların çapraz bulaşını kolaylaştırır ve antibiyotik direncinin yayılmasına sebep olur [31], [154]. Akgul F. ve ark.'nın yaptığı karbapenem dirençli *K.pneumoniae* risk faktörlerini araştıran çalışmada YBÜ ve hastanede kalış süresinin uzaması direnç gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur [140]. 2008 ve 2014 yılları arasında kemoterapi için hematoloji, onkoloji ve kemik iliği nakil ünitelerinde yatırılan yetişkin hastaların dahil edildiği retrospektif

kohort çalışmasında, karbapenem duyarlı (320 hasta) ve dirençli (103 hasta) gram negatif bakteri ile KDE olan hastalar karşılaştırılmıştır. Karbapenem dirençli KDE olan hastaların istatistiksel anlamlı şekilde enfeksiyon öncesi daha uzun hastane yatışı olduğu bildirilmiştir [13]. Dirençli enfeksiyonları tespit etmek ve çapraz bulaşı önlemek için YBÜ'den servislere nakli yapılan hastalarda rektal kolonizasyon taraması yapılmalıdır. Karbapenem dirençli kolonizasyon veya enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda tarama sonuçları çıkana kadar temas izolasyon önlemleri alınmalıdır. Hastane koşullarına göre karbapenem dirençli kolonizasyonu veya enfeksiyonu olan hastalar için kohort bölgesi oluşturulmalıdır. Birbirine domino taşı gibi bağlı dirençli enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü için en önemli önlemlerden biri personel eğitimidir. Bu nedenle kolonizasyon tespiti ve temas önlemleri açısından personel bilgilendirilmeli, tekrarlayan eğitimler yapılmalı ve denetlenmelidir.

Bu çalışmada son altı ayda karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyon öyküsü olmasının karbapenem dirençli enfeksiyon riskini 9 kat arttırdığı gösterilmiştir. Satlin M. ve ark.'larının yaptığı çalışmaya 2008-2012 yılları arasında New York'ta iki onkoloji merkezinde yatan onkolojik maligniteli hastalar dahil edilmiştir. Tüm KDE'lerin (n=1992) 43(%2.2)'ünün karbapenem dirençli Enterobacteriaceae kaynaklı olduğu saptanmıştır. Çalışmada dirençli üremesi olan hastalar, dirençli üremesi olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Dirençli enfeksiyon öncesi son 3 ay içinde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu geçirmiş olmanın karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* kaynaklı KDE'leri 12 kat arttırdığı tespit edilmiştir [135]. Hematolojik malignite tanısı olan hastalarda daha önce karbapenem dirençli enfeksiyon geçirme öyküsü, tek başına ampirik tedaviyi yönlendirmez ama dikkate alınması gereken bir risk faktörüdür.

Bu çalışmada steroid kullanımı ile karbapenem direnci arasında ilişki gösterilememiş ancak artan kümülatif metilprednizolon dozlarının karbapenem dirençli enfeksiyonları riskini arttığı sonucuna varılmıştır. Karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonu olan hastaların kümülatif metilprednizolon dozu ortancası karbapenem duyarlı gruba göre daha yüksek bulunmuştur (13 ve 7.9 mg/kg). Hematolojik malignitesi olan hastalarda steroid kullanımının artan enfeksiyon riski ile ilişkilendiren yayınlar mevcuttur [127], [128]. Amerika'da onkoloji hastalarında yapılan çok merkezli çalışma, KDE esnasında glukokortikoid kullanıyor olmayı karbapenem dirençli bakteriyemi için bağımsız risk

faktörü olarak bulunmuştur [135]. Japonya’da Yayoyi ve ark.’ları grade III ve IV akut GVHH gelişen, ilk dört hafta boyunca ortalama 41 mg / kg kümülatif prednizolon eşdeğeri doz alan 91 hastanın , glukokortikoid tedavisinden 6 ay sonra gram negatif basil enfeksiyonu insidansının, % 20 gibi oldukça yüksek bir oran olduğunu göstermiştir [128]. Kyoto Üniversite Hastanesi’nde 2005 ile 2015 yılları arasında AHKHN uygulanan 226 hasta ile yapılan başka bir çalışmada da nakil sonrası otuz gün içinde verilen yüksek doz kümülatif steroidin (> 7 mg / kg) , bakteremi riskini 2.5 kat arttırdığı gösterilmiştir [127]. Glukokortikoidlerin belirli lenfoid hücre popülasyonlarında programlanmış hücre ölümünü indüklediği düşünülmektedir [155]. Etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamasa da, glukokortikoidler lenfoid kanserlerin tedavisinde büyük klinik öneme sahiptir ve yaygın olarak kullanılırlar. Kanser tedavi rejimleri, kemoterapötikler ve kök hücre nakli sonrası yan etkilerin tedavisi ve palyatif tedavi gibi birçok endikasyonda kullanılırlar. Bu çalışmada steroidin daha yüksek dozlarda dirençli enfeksiyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Hematolojik malignitesi olan hastaların uzun dönem ve yüksek dozlarda glikokortikoid kullanım öyküsü olması tek başına ampirik tedaviyi yönlendirmese de dikkate alınması gereken karbapenem direnci risk faktörlerinden biridir.

Girişimsel işlemlerin karbapenem direnci riskini arttırdığını gösteren birçok çalışma vardır [134], [135], [140]. Bu çalışma sonuçlarına göre, üriner kateter varlığı karbapenem direnci için anlamlı risk faktörlerindendir. Üriner kateter olan hastalarda karbapenem dirençli enfeksiyonlar 3.4 kat fazla görülmüştür. Akgül ve ark.’nın çalışmasında, mekanik ventilasyon, trakeostomi, diyaliz, santral venöz kateter, nazogastrik sonda ve üriner kateter varlığı karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur [140]. Girişimsel işlemlerin endikasyonları doğru olmalı, dirençli enfeksiyonların önlenmesi açısından üriner kateter gerekli değilse hemen çıkarılmalıdır.

Kanser hastalarında kan ürünü transfüzyonunun, hastaların immünosupresyonunu indükleyebilen veya derinleştirebilen bir faktör olabileceğini gösteren çalışmalar vardır [156]. Kan bileşenlerine in vitro maruz kalmayla pankreas kanseri hücrelerinin malign davranışlarını inceleyen deneysel ve retrospektif bir klinik çalışmada, kan bileşenlerinin, özellikle trombositlerin, inflamasyonu artırarak kötü prognoza katkıda bulunduğu gösterilmiştir [157]. Dört yıllık prospektif bir çalışmada ÇİD gram negatif

KDE olan kanser hastaları duyarlı bir kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Yediyüz kırk yedi KDE'nin 372'sine (%49.7) GNB'ler, gram negatif bakterilerin 51 tanesine (%13,7) ÇİD bakterilerin neden olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon öncesi beş gün içinde kan transfüzyonunun dirençli enfeksiyon riskini 1.5 kat arttırdığı gösterilmiştir[158]. Bizim çalışmamızda kan ürünleri tranfüzyonu ile karbapenem direnci ilişkisi araştırılmıştır. Trombosit ve eritrosit transfüzyonunun karbapenem dirençli GNBE'ler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda enfeksiyon öncesi dönemde yatışı sırasında hastalara verilen tüm kan ürünleri hesaplanmış, belli bir zaman aralığı belirtilmemiştir. Uzun hastane yatışı olan hastalarda daha fazla sayıda kan ürünü verilmesi ve yüksek dirençli enfeksiyon oranının biasa sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Hematolojik malignite tanılı hastalarda KDE sık görülmektedir ve etken çoğu zaman GNB'dir. [132]. Mert D.ve ark.'nın ülkemizde hematolojik malignitesi olan hastalarda yaptıkları retrospektif bir çalışmada, nötropenik ateş ataklarında alınıp pozitif üremesi olan kan kültürlerinde; örneklerin %58,'inde *E.coli* ve %22,9'unda *K.pneumoniae* izole edilmiştir [8]. Benzer şekilde Montassier ve ark.'ları da hematolojik malignitesi olan hastalarda gram negatifleri KDE'nin en sık nedeni olarak bulmuştur [4]. Aynı çalışmada; *E.coli* ve *K.pneumoniae* en sık izole edilen GNBolarak gösterilmiştir [4]. Ülkemizde Kara ve ark.'nın hematolojik malignitesi olan hastalarda yaptığı çalışmada da KDE'de en sık izole edilen gram negatif bakteriler *E.coli* ve *K.pneumoniae* olarak gösterilmiştir [5]. *K.pneumoniae* , hematolojik malignite tanılı hastalarda GNBE etiyolojisinde en sık sorumlu tutulan fırsatçı patojenlerdendir [135], [149], [159]. Bu hasta grubunda, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* en sık rektal kolonizasyon şeklinde ya da KDE'den sorumlu patojen olarak karşımıza çıkmaktadır [135], [149], [159]. Bizim çalışmamızda hematolojik malignitesi ve GNBE'si olan hastalarda en sık saptanan enfeksiyon KDE'dir. Tüm hastalarda *E.coli* (%46.8) ve *K.pneumoniae* (%32.5) en sık izole edilen GNB olarak gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastalarda, *K. pneumoniae*'nin *E.coli*'ye göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur. *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının sık görülmesi ve karbapenem direncinin yaygın olması nedeni ile karbapenem dirençli *K.pneumoniae* için rektal kolonizasyon taramaları yapılması ve nötropenik atakların ampirik tedavisinde göz önünde bulundurulması önemlidir .

Karbapenem dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisi zordur ve tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastalarda en sık uygulanan tedavi karbapenem ve kolistin kombinasyonu olmuştur. Kolistin karbapenem dirençli grupta duyarlı gruba göre daha fazla kullanılmıştır.

Literatürde, karbapenem dirençli mikroorganizmalarda önerilen “hedefe yönelik ” antibiyotik tedavisi, izolata en az biri in vitro aktif olmak şartı ile kolistin, tigesiklin ve gentamisinden en az ikisinin kombinasyonudur [160], [161]. Hematolojik malignitesi olan hastalarda karbapenem dirençli bakteriyel enfeksiyonlar için önerilen kombinasyonlar: tigesiklin-gentamisin, kolistin-gentamisin, kolistin-tigesiklin-gentamisin, kolistin- tigesiklin, tümü $\pm$ meropenem şeklindedir [7]. Ampirik tedavide en çok tercih edilen piperasilin/tazobaktam ya da meropenem karbapenem dirençli enfeksiyonlarda tedavide etkisizdir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda etkin tedaviyi almadaki gecikme mortalite ile ilişkilendirilmiştir [135], [158]. Bu sebeple çalışma sonuçları ile oluşturulan karbapenem direnç skoru ile hastaların hızlı ve kolay bir şekilde hasta başı değerlendirilmesi ve direnç riski yüksekse tedaviye aktif ajan eklenmesi uygun olacaktır. Böylece her hastaya karbapenem dirençli mikroorganizmalara aktif ampirik tedavi gereksiz yere başlanmamış ve ilaçların toksik etkisinden kaçınılmış olur. Daha önemlisi ise hasta başı skor değerlendirmesi sayesinde aktif ampirik tedavi hızlı başlanmış ve karbapenem dirençli enfeksiyonlarda beklenen yüksek mortalitenin önüne geçilmiş olunur.

Çalışmamıza dahil edilen karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin meropenem direnci %71.8 olarak bulunmuştur. Altmış dört şusun herbiri için tüm antibiyotik duyarlılık verileri olmaması nedeni ile, çalışılan duyarlılıklara göre kolistin direnci %13.3 (6/45), tigesiklin direnci %40 (10/25), gentamisin %43.1 (22/51) olarak saptanmıştır. Lalaoui R. ve ark.’ının 2020 yılında yayınladığı derleme sonuçlarına göre, hematolojik malignitesi olan hastalarda tespit edilen karbapenem dirençli türlerin antimikrobiyal duyarlılıkları kolistin için %80-100, tigesiklin için %60-80, gentamisin için ise %10-60 arasında değiştiği gösterilmiştir [134]. İtalya’da hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada izole edilen karbapenem dirençli *K.pneumoniae* suşlarının %54’ünün kolistine , %27’sinin tigesikline duyarlı olduğu saptanmış ve hepsi gentamisine dirençli bulunmuştur [137]. Ülkemizde Yıldız S. ve ark.’nın yaptığı yüz kırk yedi *ÇİD Enterobacteriaceae* suşu ile yapılan çalışmada, suşların %76’sının

kolistine ve %67'sinin fosfomisine dirençli olduğu görülmüştür [162]. Kolistine duyarlı olan suşların birçoğunun fosfomisine de duyarlı olduğu bulunmuştur. Bu çalışma kolistin ve fosfomisin direnç oranlarının ülkemizde de yüksek olduğunu göstermiştir [162]. İntavenöz fosfomisin tedavisini, karbapenem dirençli üremesi olan hastalardan üç, karbapenem duyarlı üremesi olan hastalardan ise sadece bir hasta almıştır. Kısıtlı tedavi seçeneklerinden olan fosfomisinin duyarlılık çalışması dirençli her suшта rutin yapılmadığı için değerlendirilememiştir. Fosfomisin duyarlılık çalışması çoklu dirençli bu enfeksiyon etkenlerinde mutlaka yapılmalı, tedavi alternatifi olarak akılda tutulmalıdır.

Kolistin ve fosfomisin gibi eski ajanlar ÇİD GNB'lere bağlı enfeksiyonların tedavisinde etkili yeni ajanların eksikliği nedeniyle, yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Fosfomisin, *E. coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus* ve vankomisin dirençli *Enterococcus* dahil olmak üzere gram negatif ve gram pozitif organizmalara karşı in vitro aktiviteye sahip sentetik, geniş spektrumlu, bakterisidal bir antibiyotiktir [163]. Fosfomisin ayrıca GSBL, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'ya karşı aktiviteye sahiptir. Geniş etki spektrumu fosfomisini nötropenik hastalar için istenen bir ajan haline getirebilir [163]. Fosfomisini kinolon allerjisi olan yüksek riskli nötropenik hastalarda profilakside öneren çalışmalar vardır [163]. İntravenöz fosfomisin ile ilgili en büyük belirsizlik üriner sistem enfeksiyonları haricindeki sistemik enfeksiyonlarda monoterapinin etkisinin bilinmemesidir [164]. Tek başına ampirik tedavide sonuçlarının bilinmemesi nedeni ile fosfomisinin febril nötropenik hastalarda kombinasyon tedavisinde tercih edilmesi daha doğru olacaktır. Kolistin *Enterobacteriales* (*Serratia marcescens*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella morganii* ve *Hafnia* türleri hariç), *P.aeruginosa*, *A. baumannii* suşlarına etkili siklik polipeptit yapıda bir antibiyotiktir [164]. Belirgin nörotoksisite ve nefrotoksisite nedeni ile kullanımı kısıtlanırsa da ÇİD bakteriler kaynaklı enfeksiyonlarda son çare antibiyotiklerden olması nedeni ile sık kullanılmaktadır[164]. Fakat kalıcı böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkileri ve kolistin maruziyetiyle karbapenem ve kolistin direncini artırması nedeni ile hematolojik malignite hastalarının ampirik tedavine rutin olarak eklenmesi uygun bir yaklaşım değildir. Karbapenem dirençli enfeksiyon riski yüksek hastaların seçilmesi ve bu hastalarda ampirik tedaviye erken eklenmesi enfeksiyon kaynaklı beklenen mortaliteyi düşürecektir [160].

Karbapenem dirençli bakteriler ile enfeksiyon riski yüksek hastalarda ampirik tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve dirençli suşlara karşı aktif yeni antibiyotiklere ihtiyaç vardır. Yeni β -laktamaz inhibitörleri avibaktam, relebaktam ve vaborbactam, KPC *K.pneumoniae*'nın aktivitesini inhibe edebilir. Yeni aktif ajanlardan, Seftazidim-avibaktam hematolojik maligniteli hastalarda iyi tolere edilmiş ve karbapenem dirençli enfeksiyonlarda daha yüksek klinik kür oranları ile ilişkilendirilmiştir [165]. Seftazidim-avibaktam ve meropenem-vaborbactam MBL'ye karşı (NDM ve VIM) aktivitesi azdır [99]. Yeni bir siderofor sefalosporin olan Sefiderokol (S-649266) MBL, KPC ve OXA-48-grubu karbapenemazlara karşı etkilidir [134].

Plazomisin ve eravasiklin non-betalaktam yeni tedavi seçeneklerindendir. Plazomisin yeni nesil bir aminoglikozittir. KPC üreten bakterilere karşı in vitro etkinliği varken , karbapenem dirençli bakterilerin NDM grubuna karşı sınırlı bir aktiviteye sahiptir ve sadece idrar yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için tavsiye edilmektedir [166], [167]. Eravasiklin yapısal olarak tigesikline benzer yeni bir florosiklidir, tetrasiklin direncine neden olan çoğu mekanizmadan etkilenir ve ESBL, KPC ve OXA üreten *Enterobacteriaceae*'lara ve ÇİD *A. baumannii* ve *S. maltophilia*'ya karşı aktif olduğu gösterilmiştir [29]. Bu çalışmada karbapenem dirençli enfeksiyonların tedavisinde önerilen bu yeni antibiyotikler, birçok ilacın ülkemizde olmaması ve seftazidim-avibaktam gibi bazı preparatların Sağlık Uygulama Tebliği'nce geri ödenmemesi nedeni ile hiçbir hastada kullanılamamıştır. Ülkemiz için bu yeni ajanların tedavideki başarılarını test edecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastaların %58.2'si etkene karşı etkin ampirik tedavi alırken, bu oran karbapenem duyarlı üremesi olan hastalarda %84.1 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem dirençli suşlar için etkin ampirik tedavi nadiren uygulanmaktadır [134]. Bir İsrail çalışmasında ampirik tedavinin karbapenem dirençli suşları kapsama oranı %34 iken [13], başka bir İtalya çalışmasında %24 olarak bulunmuştur [161]. Karbapenem dirençli enfeksiyonlarda etkin olmayan ampirik tedaviyi mortalite için bağımsız risk faktörü olarak rapor eden çalışmalar vardır [132], [161]. İtalya'da HKHN uygulanan 112 hastayla yapılan retrospektif çok merkezli çalışmada karbapenem dirençli *K.pneumoniae* kaynaklı KDE'de etkene karşı etkin

ampirik tedavi almayan hastalarda mortalitenin etkin ampirik tedavi alan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (HR 2.67, 95% CI 1.43-4.99; p=0.002) [181].

Bizim çalışmamızda hastalara en sık verilen kombinasyon tedavisinin karbapenem ve kolistin (%56.3) ve B-laktam/B-laktamaz inhibitörü ve aminoglikozit (%10.9) olduğu gösterilmiştir. Yüksek riskli nötropenik hastalar için, tüm kılavuzlarda, monoterapiye *P. aeruginosa*'ya karşı aktif bir beta laktam (piperacilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, sefepim, seftazidim) ve klinik olarak stabil olmayan ve dirençli gram negatif veya gram pozitif enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ikinci bir ajanla kombinasyon tedavisi önerilir [168]. Ancak duyarlılık verilerinden sonra bile, az sayıda hematolojik malignite hastası optimal antibiyotik tedavisi aldığı gösterilmiştir [169]. Tofas P. ve ark.'nın karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kaynaklı KDE olan 50 hasta ile yaptığı dört yıllık retrospektif çalışmada dirençli enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisinin mortaliteye etkisi araştırılmıştır [169]. Elli hastanın , 30'una kombinasyon tedavisi (iki veya daha fazla aktif ilaç), 10'una monoterapi (bir aktif ilaç) ve 4 hastaya aktif ilaç içermeyen tedavi verilmiştir. Altı hasta bakteriyemi başlangıcından 48 saat sonra ölmüştür. Tüm nedenlere bağlı 14 günlük mortalite oranı bir, iki veya üç aktif ilaç alanlar için sırasıyla %50, %38 ve %33 olarak saptanmıştır [169]. Uygun olmayan tedavi ve aktif ilaç kombinasyonunun yokluğunda nötropenik hastalarda %90'a varan mortalite riski olduğunu göstermiştir [169]. Duyarlılık verilerine ulaşıldıktan sonra verilen tedaviler değerlendirildiğinde hastaların %80'i en az bir aktif ilaç ve sadece %60'ının bir kombinasyon tedavisi aldığı görülmüştür [169]. Benzer şekilde New York çalışmasında, hastaların sadece %33'ü (5/15) iki etkin ajanlı tedavi almıştır [170]. Bu veriler kombinasyon tedavisinin mortaliteyi azalttığını destekler niteliktedir. Karbapenem dirençli enfeksiyon riski yüksek hastalarda hem tedavi etkinliğini arttırmak hem de mortaliteyi azaltmak için ampirik tedavide kombinasyon tedavisi düşünülmelidir. En az bir aktif ilaçla kombinasyon tedavisi verilmesi açısından ampirik tedaviyi yönlendirecek hasta başı yapılan bir skorlama ile mortalitenin azaltılması mümkün olabilir.

Bu çalışmada karbapenem dirençli enfeksiyonların 14 günlük mortalitesi karbapenem duyarlı enfeksiyonlara göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Wang ve ark.'ları karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *A. baumannii*'yi hematolojik malignite hastalarında 30 günlük mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamışlardır

[171]. Karbapenem dirençli enfeksiyonlarda mortalite özellikle allojenik KHN uygulanan, uzamış nötropeni olan ve ileri yaşlı hastalarda yüksek bulunmuştur [132], [170], [172].

Karbapenem direnci çeşitli mekanizmaların tek başına ya da kombinasyonu ile sağlanır. Karbapenemaz enzimleri tüm Dünya’da gram negatif bakteriler arasında karbapenem direnci mekanizmasında ve yayılmasında en yaygın sebep olarak gösterilmektedir [7]. En sık üretilen karbapenemaz enzim çeşidi ve yaygınlığı ülkeler arasında farklılık gösterir. Türkiye karbapenemaz enzimleri üretimi açısından endemik bölge olarak kabul edilmektedir [134]. Karbapenemazların küresel dağılımının irdelendiği sistematik bir derlemede, çalışmaların yapıldığı bölgelere göre değişmekle beraber, KPC enzimi en sık karşılaşılan karbapenemaz enzimi olarak gösterilmiştir [134]. Aynı derlemede, diğer sık karşılaşılan karbapenemaz enzimleri ise; IMI, VIM ve NDM olarak bildirilmiştir [134]. Fakat ülkemiz *bla*-OXA-48 geni için endemik bölge kabul edilmektedir ve en sık saptanan karbapenemaz enzimi OXA-48’dir [134]. Türkiye’de artmakta olan NDM-1 üreten bakterilere dikkat çeken çalışmalar vardır [173], [174] .

Çalışmaya alınan bakterilerin 44 tanesi *bla*-OXA-48 tip gen varlığı açısından pozitif bulunmuştur. Hematolojik malignitesi olan hastalarının %95.2’sinde (20/21), malignitesi olmayan hastaların ise %92.5’inde (25/27) *bla*-OXA-48 geni pozitif saptanmıştır. Hematolojik malignitesi olan bir, olmayan dört hastadan izole edilen *Acinetobacter* suşlarında VIM geni pozitif bulunmuştur. IMP ve SPM geni hematolojik malignitesi olmayan birer hastada, pozitif bulunmuştur. PZR ile gen analizi yapılan gram negatif suşların hiçbirinde AIM, GES, SME, KPC, NDM tip genleri saptanamamıştır. Çalışmaya dahil edilen iki *P.aeruginosa* ve bir *K.pneumoniae* izolatında PZR çalışmalarında çalışılan karbapenem direnç genlerinden hiçbirisi pozitif gelmemiştir. Bu durumun nedeni olarak, bu bakterilerde karbapenem direncinin baktığımız genler dışındaki genler ile kalıtıldığı veya tek gen bazlı değil de farklı mekanizmalar ile direncin ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

Türkiye’de 18 merkezden 2014 yılı içinde izole edilen karbapenem dirençli *E.coli* (21) ve *K.pneumoniae* (134) bakterilerinde karbapenemaz varlığının araştırıldığı ve 155 bakteri ile yapılan EuSCAPE projesinde 136 bakteride tek enzim (OXA-48: %84.6;

NDM: %6.3; VIM: %2.8; IMP: %1.4) bulunurken, yedi bakteride iki enzim bir arada (OXA-48 + NDM: %2.1; OXA-48 + VIM: %2.1; VIM + NDM: %0.7) tespit edilmiştir. İzolatların hiç birinde KPC enzimi gözlenmemiştir [175]. Alp ve ark'nın ülkemizde bir yükseköğretim üniversite hastanesinde yaptıkları çalışmada, 94 karbapenem dirençli *K.pneumoniae* bakterisinde %91,5'inde sadece OXA-48, %4.3'ünde sadece NDM-1, %1'inde hem OXA-48 hem de NDM-1 enzimleri gösterilmiştir [173]. Iraz ve ark'nın 2012- 2013 yıllarında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanelerinde yapmış oldukları çalışmada, 37 ÇİD *K.pneumoniae* bakterisinin karbapenem direncinden sorumlu genlerin analizinde PZR ve sekanslama analizleri yapılmış olup buna göre, bakterilerin % 98'inin (36/37) en az bir karbapenemaz geni taşıdığı; % 86'sının *bla*-OXA-48 ve % 19'unun NDM-1 geni taşıdığı belirlenirken, bu iki gen dışında başka hiçbir karbapenemaz geninin tespit edilmediği ifade edilmiştir [174]. Azap ve ark.'nın 2007-2011 yılları arasında Başkent Üniversitesi hastanesinde izole edilen karbapenem dirençli on altı *K. pneumoniae*'nin moleküler epidemiyolojisini araştırdıkları bir çalışmada izolatların tamamında OXA-48 geni bulunurken KPC, NDM, GES, IMP ve VIM genlerine rastlanmamıştır [176].

Gram negatif hastane izolatlarında artan direnç, her geçen gün hastane kaynaklı enfeksiyonların ampirik tedavisini zorlaştırmaktadır. Dirençli suşların prevalansı ve antimikrobiyal ajanlara direnç oranları her merkezde değişebileceğinden, tedaviyi yönlendirmek için yerel sürveyans çalışmaları gereklidir. Bu çalışmada hastaların kan kültürü örneklerinde üreyen hematolojik malignitesi olan 21 bakteri ve hematolojik malignitesi olmayan 27 bakterinin VIM, IMP, NDM, KPC, SPM, AIM, *bla*-OXA-48, GES, SME tip karbapenemaz direnç genleri varlığı araştırılmıştır. Örnek sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır. Her iki grupta da *bla*-OXA-48 geni çoğunlukta saptanmış ve ülkedeki daha önceki yapılan karbapenem direnç geni çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum toplumda yaygın görülen ve artan dirençli bakterilerin hızlı bir şekilde bu kırılgan gruba aktarıldığının göstergesidir. Hematolojik malignitesi olan hastalarının ortak YBÜ ve sağlık hizmeti verilen birimlerde tedavi alması çapraz bulaştıran sorumlu tutulabilir. Hematolojik malignite tanılı hastaların yoğun bakım desteklerini ve sağlık hizmeti sunan kişileri ayırmak bu hasta grubunda karbapenem dirençli bakterilerin çapraz bulaşının ve direncinin yayılımının önüne geçilebilir.

Tüm kılavuzlar hematolojik malignitesi olan yüksek riskli hastalar için, monoterapiye *P.aeruginosa*'ya (piperacillin-tazobaktam, imipenem, meropenem, sefepim, seftazidim) karşı etkinliğe sahip bir beta laktam ile başlamayı önermektedir. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda ve dirençli gram negatif veya gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyon şüphesi olduğunda kombinasyon tavsiye edilmektedir. Vankomisin başlangıç rejimine rutin olarak dahil edilmemesini ve devam eden ateş için ampirik olarak ilave edilmemesini önermektedir. Hemodinamik instabilite, pnömoni, kateterle ilişkili enfeksiyon şüphesi, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, florokinolon profilaksisi ve ampirik olarak seftazidim kullanıldığında şiddetli mukoziti olan hastalar ve metisiline dirençli *S.aureus* ile kolonizasyon durumlarında vankomisin eklenmesi şiddetle tavsiye edilir [8]. Öte yandan, rehberlerin dirençli gram negatif enfeksiyonlar için kombinasyon tedavi önerileri kısıtlıdır [7]. Karbapenem dirençli bakteri enfeksiyonlarının ve buna bağlı mortalitenin giderek artması karbapenem risk faktörlerinin belirlenmesini zorunlu hale getirmektedir. Artan direnç oranları nedeni ile karbapenem dirençli enfeksiyonlar için risk faktörlerini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, hematolojik malignitesi olan hastalarda ampirik tedaviyi yönlendirecek yatak başı uygulabilen bir skorlama çalışması yoktur. Yang D. ve ark.'nın dirençli *K.pneumoniae* kaynaklı enfeksiyonlar için yaş, erkek cinsiyet, kardiyovasküler hastalık, uzun hastanede kalış süresi, YBÜ yatış öyküsü, kalıcı üriner kateter olması, mekanik ventilasyon, antibiyotik maruziyeti (β -laktam- β -laktamaz inhibitörleri, dördüncü kuşak sefalosporinler ve/veya karbapenem tedavisi) ile oluşturulan dirençli öngören modelde, ROC eğrisi altında kalan alan 0.902 [%95 güven aralığı (CI), 0.883-0.920; $P<0,001$] olarak gösterilmiştir [177]. Amerika' da 2007-2010 yılları arasında yapılan çalışmada, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin (16 hasta) neden olduğu KDE'leri, GSBL üreten *Enterobacteriaceae*'dan (166 hasta) ayırt etmek için bir skor geliştirilmiştir. Skor puanı 32 puan ve üzerinde olduğunda, skorun ROC eğrisi altında kalan alan 0.80 (%95 güven aralığı: 0.68-0.92) ve NKD'si %97 olarak bulunmuştur [178]. Risk analizi yapan çalışmaların birçoğu bir gram negatif mikroorganizmaya özgüdür [177]–[179]. Bizim çalışmamızda karbapenem dirençli tüm gram negatif mikroorganizmalar için ortak bir skor oluşturulmuştur. Skorun diğer çalışmalara üstünlüğü tüm gram negatif bakteriler için karbapenem riski belirlemesidir. Skorun güvenilirliği literatürdeki skora benzer ve birçoğundan daha yüksektir. Hazırlanan modellerin tümel performansı Model 1 için 0.83 [%95 güven aralığı (CI),

0.760-0.895; $P<0,001$], Model 2 için 0.826 [%95 güven aralığı (CI), 0.759-0.893; $P<0,001$] ve Model 3 için 0.831 [%95 güven aralığı (CI), 0.764-0.899; $P<0,001$] olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın bir kısmının retrospektif olması ve hastane bilgi sisteminden elde edilen veriler ışığında yapılması nedeni ile kayıtlardaki eksiklikler çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir. Ayrıca hastaların dış merkez yatış bilgilerine ve almış oldukları tedavilere ortak bilgi sistemi olmaması nedeni ile ulaşılamamıştır. Hastaların beyanlarına göre geçmiş tıbbi anamnezler alınmıştır. Çalışmaya gram negatif enfeksiyonu olan karbapenem dirençli 64 ve karbapenem duyarlı 90 hasta alınmıştır. Örneklem sayısı daha da arttırılarak yapılan çalışmalarla oluşturulan yatak başı skorun güvenilirliği arttırılabilir.

Hastanemizde Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından klinik örneklerden sadece kan kültüründe üremesi olan bakteriler saklanmaktadır. Bu nedenle sadece kan kültürlerinde üreyen bakterilerin direnç genleri varlığı açısından çalışılmıştır. Çalışma bütçesi olmaması nedeni ile sadece dokuz adet karbapenemaz geni çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm etkenler için direnç genlerinin çalıştırılamaması ve örneklem sayısının az olması diğer bir kısıtlılıktır.

Sonuç olarak;

1. Bu çalışma hematolojik malignite tanısı olan hastalarda, son altı ayda kullanılan antibiyotikler (karbapenem, piperasilin/tazobaktam, kolistin, kinolon), YBÜ yatışı ve karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyon öyküsü, 30 gün ve üstü uzamış hastane yatışı, enfeksiyon esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu, GNBE önceki eritrosit replasmanı almak ve üriner katateri olması karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonlar için risk faktörü olarak bulmuştur. Çok değişkenli analizler sonucu, 30 gün ve üzeri hastane yatışının 2.6 kat, GNBE esnasında rektal *K.pneumoniae* kolonizasyonu varlığının 11 kat, son 6 ay içinde kolistin kullanım öyküsünün 4 kat, son 6 ayda karbapenem dirençli enfeksiyon öyküsünün 9 kat, üriner kateter varlığının ise 3.4 kat karbapenem direnç riskini arttırdığı saptanmıştır.

2. Hematolojik malignite tanılı hastalarda karbapenem direnci risk skorlaması yapıp etkin ampirik tedavi başlanması, karbapenem dirençli enfeksiyonların yüksek mortalitesi, tedavi sürecinin sağlık sistemi ve ülkeye getirdiği ekonomik yük ve tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeni ile büyük önem taşımaktadır. Karbapenem direnci oluşumunu ve dirençli bakterilerin yayılımını önlemek için ulusal bir sürveyans ve standart enfeksiyon kontrol protokolleri uygulanmalıdır.

Karbapenem direncini arttırdığı düşünülen antibiyotiklerin uygun kullanımının ve mümkün olduğunca kullanımının kısıtlanmasının karbapenem direncinin yayılımını azaltabileceği düşünülmektedir. Karbapenem direnç riskini arttırdığı bilinen bu antibiyotiklere maruziyetin olmamasının karbapenem dirençli enfeksiyonları dışlamayacağı unutulmamalıdır.

Hematolojik malignite tanılı hastalarda dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyonun sürveyansı yapılmalı ve ampirik tedavi seçiminde kolonizasyon da göz önünde bulundurulmalıdır.

Dirençli enfeksiyonları tespit etmek ve çapraz bulaşı önlemek için YBÜ'den servislere nakli yapılan hastalarda rektal kolonizasyon sürveyansı yapılmalıdır. Karbapenem dirençli kolonizasyon veya enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda temas izolasyon önlemleri alınmalıdır.

Girişimsel işlemlerin ve kan ürünleri replasmanlarının endikasyonları doğru olmalıdır. Bu girişimlerin karbapenem dirençli mikroorganizmalar kaynaklı enfeksiyon riskini arttırdığı akılda tutulmalıdır.

3. Hematolojik malignite tanılı hastalarda etkin tedaviye ulaşmada uzun süreli gecikmeyle enfeksiyon kaynaklı mortalite oranı artar. Bu nedenle karbapenem direnci riskinin öngörülmesi, mortaliteyi azaltmak için önemlidir.
4. Giderek artan karbapenem direnci nedeni ile daha kapsamlı çalışmalarla karbapenemazların taranması, tespit edilmesi ve yayılımının önlenmesi konularında yeni yöntemlerin geliştirilmesi ve epidemiyolojik veri toplanması gerekmektedir.

5. Bu çalışma sonuçları ile hazırlanan ‘‘Karbapenem direnci skoru’’ ile her hasta yatak başı değerlendirilerek, karbapenem dirençli enfeksiyon riski yüksek hastalarda erken etkin tedavide karbapenem dirençli etkenlerin kapsanması ve en az bir etkene aktif ilaçla kombinasyon tedavisi verilmesi prognoza katkıda bulunarak mortalitenin azaltılmasında etkili olacaktır.
6. Çalışmamızda hematolojik malignite hastalarında karbapenem direnci riskini öngören skorlar içindeki risk faktörleri diğer hasta gruplarına (YBÜ’de yatan hastalar, cerrahi hastaları vs.) uyarlanabilir risk faktörleridir. Çalışmanın ikinci kolunda hematolojik malignite tanısı olmayan hastalarla olan karşılaştırımda karbapenem direnç genlerinin de benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu skor karbapenem dirençli enfeksiyon şüphesi olan tüm kritik hastalarda da uygulanabilir.
7. Karbapenem dirençli bakteriler ile enfeksiyon riski yüksek hastalarda ampirik tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve dirençli suşlara karşı aktif yeni antibiyotiklere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- [1] R. A. Bonomo *vd.*, “Carbapenemase-Producing Organisms: A Global Scourge”, *Clin. Infect. Dis.*, c. 66, sy 8, ss. 1290-1297, Nis. 2018, doi: 10.1093/cid/cix893.
- [2] C. Gudiol *vd.*, “Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients”, *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 19, sy 5, ss. 474-479, May. 2013, doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x.
- [3] P. Cornejo-Juárez *vd.*, “Molecular Analysis and Risk Factors for Escherichia coli Producing Extended-Spectrum β -Lactamase Bloodstream Infection in Hematological Malignancies”, *PLoS ONE*, c. 7, sy 4, Nis. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0035780.
- [4] E. M. Trecarichi ve M. Tumbarello, “Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact”, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, c. 27, sy 2, ss. 200-210, Nis. 2014, doi: 10.1097/QCO.0000000000000038.
- [5] E. Montassier, E. Batard, T. Gastinne, G. Potel, ve M. F. de La Cochetière, “Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance”, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, c. 32, sy 7, ss. 841-850, Tem. 2013, doi: 10.1007/s10096-013-1819-7.
- [6] L. Pagano *vd.*, “Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae and Hematologic Malignancies”, *Emerg. Infect. Dis.*, c. 20, sy 7, ss. 1235-1236, Tem. 2014, doi: 10.3201/eid2007.130094.
- [7] E. Tacconelli, “Global Priority List Of Antibiotic-Resistant Bacteria To Guide Research, Discovery, And Development Of New Antibiotics”, s. 7.
- [8] A. G. Freifeld *vd.*, “Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america”, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, c. 52, sy 4, ss. e56-93, Şub. 2011, doi: 10.1093/cid/cir073.
- [9] D. van Duin, K. S. Kaye, E. A. Neuner, ve R. A. Bonomo, “Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes”, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 75, sy 2, ss. 115-120, Şub. 2013, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.009.
- [10] B. Cai *vd.*, “Prevalence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections in the United States Predominated by Acinetobacter baumannii and Pseudomonas

aeruginosa”, *Open Forum Infect. Dis.*, c. 4, sy 3, s. ofx176, 2017, doi: 10.1093/ofid/ofx176.

- [11] T. Kim vd., “Natural prognosis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients who did not receive appropriate antibiotic treatment”, *Medicine (Baltimore)*, c. 97, sy 43, Eki. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000012984.
- [12] H. H. Kutlu, E. Us, ve A. Tekeli, “[Investigation of carbapenemase genes and molecular epidemiology of Enterobacteriaceae strains isolated between 2010-2014 in a university hospitals]”, *Mikrobiyol. Bul.*, c. 52, sy 1, ss. 1-12, Oca. 2018, doi: 10.5578/mb.66156.
- [13] N. Andria vd., “Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 70, sy 11, ss. 3146-3153, Kas. 2015, doi: 10.1093/jac/dkv218.
- [14] “Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477691/> (erişim Haz. 24, 2020).
- [15] M. Bassetti, A. Vena, A. Croxatto, E. Righi, ve B. Guery, “How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections”, *Drugs Context*, c. 7, s. 212527, 2018, doi: 10.7573/dic.212527.
- [16] “WHO | Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities”, *WHO*. <http://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/> (erişim Haz. 24, 2020).
- [17] R. Banerjee ve R. Humphries, “Clinical and laboratory considerations for the rapid detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae”, *Virulence*, c. 8, sy 4, ss. 427-439, 19 2017, doi: 10.1080/21505594.2016.1185577.
- [18] C. Viscoli, “Management of infection in cancer patients”, *Eur. J. Cancer*, c. 38, ss. 82-87, Mar. 2002, doi: 10.1016/S0959-8049(01)00461-0.
- [19] E. S. Horasan, G. Ersoz, A. Tombak, N. Tiftik, ve A. Kaya, “Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients”, *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.*, c. 17, sy 5, ss. CR304-CR309, May. 2011, doi: 10.12659/MSM.881773.
- [20] J. Klastersky vd., “Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients”, *Int. J. Antimicrob. Agents*, c. 30 Suppl 1, ss. S51-59, Kas. 2007, doi:

10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012.

- [21] B. A. Collin, H. L. Leather, J. R. Wingard, ve R. Ramphal, “Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients”, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, c. 33, sy 7, ss. 947-953, Eki. 2001, doi: 10.1086/322604.
- [22] M. Nørgaard, H. Larsson, G. Pedersen, H. C. Schönheyder, ve H. T. Sørensen, “Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies”, *Clin. Microbiol. Infect.*, c. 12, sy 3, ss. 217-223, Mar. 2006, doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01298.x.
- [23] E. M. Trecarichi vd., “Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey”, *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 21, sy 4, ss. 337-343, Nis. 2015, doi: 10.1016/j.cmi.2014.11.022.
- [24] “The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. - Abstract - Europe PMC”. <https://europepmc.org/article/med/27339405> (erişim Tem. 28, 2020).
- [25] *Febril nötropeni*. 2010.
- [26] A. Sharma ve N. Lokeshwar, “Febrile neutropenia in haematological malignancies”, *J. Postgrad. Med.*, c. 51 Suppl 1, ss. S42-48, 2005.
- [27] B. Kayaaslan, “Febril Nötropenik Hasta Takibinde Kılavuzlar: IDSA ve ECIL Karşılaştırması”, s. 9.
- [28] “AmpC β -Lactamases”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2620637/> (erişim Tem. 29, 2020).
- [29] J. W. Chow vd., “Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy”, *Ann. Intern. Med.*, c. 115, sy 8, ss. 585-590, Eki. 1991, doi: 10.7326/0003-4819-115-8-585.
- [30] S.-H. Choi vd., “Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 52, sy 3, ss. 995-1000, Mar. 2008, doi: 10.1128/AAC.01083-07.
- [31] E. P. Hyle, A. D. Lipworth, T. E. Zaoutis, I. Nachamkin, W. B. Bilker, ve E.

- Lautenbach, “Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: variability by site of infection”, *Arch. Intern. Med.*, c. 165, sy 12, ss. 1375-1380, Haz. 2005, doi: 10.1001/archinte.165.12.1375.
- [32] G. Metan, H. Demiraslan, L. G. Kaynar, G. Zararsız, E. Alp, ve B. Eser, “Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia: a retrospective analysis of 154 cases”, *Braz. J. Infect. Dis.*, c. 17, sy 2, ss. 143-149, Nis. 2013, doi: 10.1016/j.bjid.2012.09.010.
- [33] M. J. Satlin, S. G. Jenkins, ve T. J. Walsh, “The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies”, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, c. 58, sy 9, ss. 1274-1283, May. 2014, doi: 10.1093/cid/ciu052.
- [34] “Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310682/> (erişim Ağu. 15, 2020).
- [35] “Acinetobacter baumannii: Emergence of a Successful Pathogen”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493088/> (erişim Eyl. 06, 2020).
- [36] “Full article: Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies”. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/23744235.2015.1051105> (erişim Tem. 29, 2020).
- [37] S. K. Seo vd., “Impact of peri-transplant vancomycin and fluoroquinolone administration on rates of bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients: a 12-year single institution study”, *J. Infect.*, c. 69, sy 4, ss. 341-351, Eki. 2014, doi: 10.1016/j.jinf.2014.06.004.
- [38] R. A. Bonomo ve D. Szabo, “Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa”, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, c. 43 Suppl 2, ss. S49-56, Eyl. 2006, doi: 10.1086/504477.
- [39] M. Castanheira, R. E. Mendes, ve R. N. Jones, “Update on Acinetobacter Species: Mechanisms of Antimicrobial Resistance and Contemporary In Vitro Activity of Minocycline and Other Treatment Options”, *Clin. Infect. Dis.*, c. 59, sy suppl_6, ss. S367-S373, Ara. 2014, doi: 10.1093/cid/ciu706.
- [40] “Acinetobacter infection - PubMed”. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18354105/> (erişim Eyl. 06, 2020).

- [41] Y. J. Kim, S. I. Kim, K.-W. Hong, Y. R. Kim, Y. J. Park, ve M.-W. Kang, “Risk Factors for Mortality in Patients with Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy”, *J. Korean Med. Sci.*, c. 27, sy 5, ss. 471-475, May. 2012, doi: 10.3346/jkms.2012.27.5.471.
- [42] T. Khawcharoenporn, N. Pruetpongpun, P. Tiamsak, S. Rutchanawech, L. M. Mundy, ve A. Apisarnthanarak, “Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia”, *Int. J. Antimicrob. Agents*, c. 43, sy 4, ss. 378-382, Nis. 2014, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.016.
- [43] D. J. Ritchie ve A. Garavaglia-Wilson, “A review of intravenous minocycline for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* infections”, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, c. 59 Suppl 6, ss. S374-380, Ara. 2014, doi: 10.1093/cid/ciu613.
- [44] Y.-T. Chang, C.-Y. Lin, Y.-H. Chen, ve P.-R. Hsueh, “Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options”, *Front. Microbiol.*, c. 6, Eyl. 2015, doi: 10.3389/fmicb.2015.00893.
- [45] J. S. Brooke, “*Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen”, *Clin. Microbiol. Rev.*, c. 25, sy 1, ss. 2-41, Oca. 2012, doi: 10.1128/CMR.00019-11.
- [46] G. Metan, H. Demiraslan, L. G. Kaynar, G. Zararsız, E. Alp, ve B. Eser, “Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia: a retrospective analysis of 154 cases”, *Braz. J. Infect. Dis.*, c. 17, sy 2, ss. 143-149, Nis. 2013, doi: 10.1016/j.bjid.2012.09.010.
- [47] “*Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in patients with hematologic malignancies: a retrospective study and in vitro activities of antimicrobial combinations”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336707/> (erişim Eyl. 07, 2020).
- [48] D. J. Farrell, H. S. Sader, ve R. N. Jones, “Antimicrobial Susceptibilities of a Worldwide Collection of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Tested against Tigecycline and Agents Commonly Used for *S. maltophilia* Infections”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 54, sy 6, ss. 2735-2737, Haz. 2010, doi: 10.1128/AAC.01774-09.
- [49] “Monotherapy with Fluoroquinolone or Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* Infections”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910778/> (erişim Eyl. 07, 2020).
- [50] “Can Levofloxacin Be a Useful Alternative to Trimethoprim-Sulfamethoxazole for

Treating *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia?”
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910801/> (erişim Eyl. 07, 2020).

- [51] E. Hand, H. Davis, T. Kim, ve B. Duhon, “Monotherapy with minocycline or trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of *Stenotrophomonas maltophilia* infections”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 71, sy 4, ss. 1071-1075, Nis. 2016, doi: 10.1093/jac/dkv456.
- [52] “Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases - 9th Edition”. <https://www.elsevier.com/books/mandell-douglas-and-bennetts-principles-and-practice-of-infectious-diseases/bennett/978-0-323-48255-4> (erişim Oca. 12, 2021).
- [53] P. A. Bradford, “Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat”, *Clin. Microbiol. Rev.*, c. 14, sy 4, ss. 933-951, Eki. 2001, doi: 10.1128/CMR.14.4.933-951.2001.
- [54] “Carbapenems: Past, Present, and Future - PubMed”. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21859938/> (erişim Haz. 24, 2020).
- [55] A. W. Topçu, G. Söyletir, ve M. Doğanay, Ed., *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*, 3. bsk. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
- [56] P. Lister, “Carbapenems in the USA: Focus on doripenem”, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, c. 5, ss. 793-809, Kas. 2007, doi: 10.1586/14787210.5.5.793.
- [57] G. G. Zhanel vd., “Ertapenem: review of a new carbapenem”, *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, c. 3, sy 1, ss. 23-39, Şub. 2005, doi: 10.1586/14787210.3.1.23.
- [58] Y. D, G. Y, ve Z. Z, “Combined porin loss and extended spectrum beta-lactamase production is associated with an increasing imipenem minimal inhibitory concentration in clinical *Klebsiella pneumoniae* strains.”, *Curr. Microbiol.*, c. 58, sy 4, ss. 366-370, Şub. 2009, doi: 10.1007/s00284-009-9364-4.
- [59] “The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853342/> (erişim Haz. 29, 2020).
- [60] M. Doumith, M. J. Ellington, D. M. Livermore, ve N. Woodford, “Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 63, sy 4, ss. 659-667, Nis. 2009, doi: 10.1093/jac/dkp029.

- [61] A. Farra, S. Islam, A. Strålfors, M. Sörberg, ve B. Wretling, “Role of outer membrane protein OprD and penicillin-binding proteins in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and meropenem”, *Int. J. Antimicrob. Agents*, c. 31, sy 5, ss. 427-433, May. 2008, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.12.016.
- [62] A. García-Fernández vd., “An ertapenem-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* clone carries a novel OmpK36 porin variant”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 54, sy 10, ss. 4178-4184, Eki. 2010, doi: 10.1128/AAC.01301-09.
- [63] “*Acinetobacter* spp. porin Omp33-36: Classification and transcriptional response to carbapenems and host cells”. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201608> (erişim Haz. 29, 2020).
- [64] “Waltzing transporters and ‘the dance macabre’ between humans and bacteria | Nature Reviews Drug Discovery”. <https://www.nature.com/articles/nrd2200?proof=true> (erişim Haz. 30, 2020).
- [65] “Handbook of Antimicrobial Resistance PDF » Free PDF EPUB Medical Books”, *Free PDF EPUB Medical Books*, Nis. 27, 2017. <https://am-medicine.com/handbook-of-antimicrobial-resistance/> (erişim Oca. 12, 2021).
- [66] G. Meletis, “Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives”, *Ther. Adv. Infect. Dis.*, c. 3, sy 1, ss. 15-21, Şub. 2016, doi: 10.1177/2049936115621709.
- [67] G. Meletis, M. Exindari, N. Vavatsi, D. Sofianou, ve E. Diza, “Mechanisms responsible for the emergence of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*”, *Hippokratia*, c. 16, sy 4, ss. 303-307, 2012.
- [68] “The New Beta-Lactamases - PubMed”. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15673804/> (erişim Haz. 30, 2020).
- [69] T. J. Dougherty ve M. J. Pucci, *Antibiotic Discovery and Development*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [70] G. Patel ve R. Bonomo, “‘Stormy waters ahead’: Global emergence of carbapenemases”, *Front. Microbiol.*, c. 4, s. 48, Mar. 2013, doi: 10.3389/fmicb.2013.00048.
- [71] N. Djahmi, C. Dunyach-Remy, A. Pantel, M. Dekhil, A. Sotto, ve J.-P. Lavigne, “Epidemiology of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and *Acinetobacter*

- baumannii in Mediterranean Countries”, *BioMed Res. Int.*, c. 2014, 2014, doi: 10.1155/2014/305784.
- [72] P. Nordmann, G. Cuzon, ve T. Naas, “The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria”, *Lancet Infect. Dis.*, c. 9, sy 4, ss. 228-236, Nis. 2009, doi: 10.1016/S1473-3099(09)70054-4.
- [73] Y. Pfeifer, A. Cullik, ve W. Witte, “Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens”, *Int. J. Med. Microbiol. IJMM*, c. 300, sy 6, ss. 371-379, Ağu. 2010, doi: 10.1016/j.ijmm.2010.04.005.
- [74] G. Cuzon vd., “Worldwide Diversity of *Klebsiella pneumoniae* That Produce β -Lactamase blaKPC-2 Gene”, *Emerg. Infect. Dis.*, c. 16, sy 9, ss. 1349-1356, Eyl. 2010, doi: 10.3201/eid1609.091389.
- [75] G. Miltgen vd., “Outbreak of IMI-1 carbapenemase-producing colistin-resistant *Enterobacter cloacae* on the French island of Mayotte (Indian Ocean)”, *Int. J. Antimicrob. Agents*, c. 52, sy 3, ss. 416-420, Eyl. 2018, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.05.015.
- [76] C. Takano vd., “Development of a Novel Loop-Mediated Isothermal Amplification Method to Detect Guiana Extended-Spectrum (GES) β -Lactamase Genes in *Pseudomonas aeruginosa*”, *Front. Microbiol.*, c. 10, s. 25, 2019, doi: 10.3389/fmicb.2019.00025.
- [77] L. D. Sabath ve E. P. Abraham, “Zinc as a cofactor for cephalosporinase from *Bacillus cereus* 569.”, *Biochem. J.*, c. 98, sy 1, ss. 11C-13C, Oca. 1966.
- [78] M. Watanabe, S. Iyobe, M. Inoue, ve S. Mitsuhashi, “Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 35, sy 1, ss. 147-151, Oca. 1991.
- [79] T. R. Walsh, M. A. Toleman, L. Poirel, ve P. Nordmann, “Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm?”, *Clin. Microbiol. Rev.*, c. 18, sy 2, ss. 306-325, Nis. 2005, doi: 10.1128/CMR.18.2.306-325.2005.
- [80] T. R. Walsh, “Emerging carbapenemases: a global perspective”, *Int. J. Antimicrob. Agents*, c. 36 Suppl 3, ss. S8-14, Kas. 2010, doi: 10.1016/S0924-8579(10)70004-2.
- [81] D. Yong vd., “Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, blaNDM-1, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 53, sy 12, ss. 5046-5054, Ara. 2009, doi: 10.1128/AAC.00774-09.

- [82] Y. Doi ve D. L. Paterson, "Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae", *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, c. 36, sy 1, ss. 74-84, Şub. 2015, doi: 10.1055/s-0035-1544208.
- [83] P. Nordmann, L. Poirel, T. R. Walsh, ve D. M. Livermore, "The emerging NDM carbapenemases", *Trends Microbiol.*, c. 19, sy 12, ss. 588-595, Ara. 2011, doi: 10.1016/j.tim.2011.09.005.
- [84] F. K. Majiduddin, I. C. Materon, ve T. G. Palzkill, "Molecular analysis of beta-lactamase structure and function", *Int. J. Med. Microbiol. IJMM*, c. 292, sy 2, ss. 127-137, Tem. 2002, doi: 10.1078/1438-4221-00198.
- [85] J. W. Dale, D. Godwin, D. Mossakowska, P. Stephenson, ve S. Wall, "Sequence of the OXA2 beta-lactamase: comparison with other penicillin-reactive enzymes", *FEBS Lett.*, c. 191, sy 1, ss. 39-44, Eki. 1985, doi: 10.1016/0014-5793(85)80989-3.
- [86] L. Poirel, A. Potron, ve P. Nordmann, "OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace", *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 67, sy 7, ss. 1597-1606, Tem. 2012, doi: 10.1093/jac/dks121.
- [87] L. S. Tzouveleakis, A. Markogiannakis, M. Psychogiou, P. T. Tassios, ve G. L. Daikos, "Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions", *Clin. Microbiol. Rev.*, c. 25, sy 4, ss. 682-707, Eki. 2012, doi: 10.1128/CMR.05035-11.
- [88] A. Zahedi Bialvaei, H. Samadi Kafil, H. Ebrahimzadeh Leylabadlo, M. Asgharzadeh, ve M. Aghazadeh, "Dissemination of carbapenemases producing Gram negative bacteria in the Middle East", *Iran. J. Microbiol.*, c. 7, sy 5, ss. 226-246, Eki. 2015.
- [89] B. Bedenić, V. Plečko, S. Sardelić, S. Uzunović, ve K. Godič Torkar, "Carbapenemases in Gram-Negative Bacteria: Laboratory Detection and Clinical Significance", *BioMed Res. Int.*, c. 2014, ss. 1-3, 2014, doi: 10.1155/2014/841951.
- [90] L. Poirel, N. Fortineau, ve P. Nordmann, "International Transfer of NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae* from Iraq to France", *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 55, sy 4, ss. 1821-1822, Nis. 2011, doi: 10.1128/AAC.01761-10.
- [91] T. Yamamoto, T. Takano, Y. Iwao, ve A. Hishinuma, "Emergence of NDM-1-positive capsulated *Escherichia coli* with high resistance to serum killing in Japan", *J. Infect. Chemother.*, c. 17, sy 3, ss. 435-439, 2011, doi: 10.1007/s10156-011-0232-3.
- [92] A. Adler vd., "Introduction of OXA-48-producing Enterobacteriaceae to Israeli hospitals by medical tourism", *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 66, sy 12, ss. 2763-2766, Ara. 2011, doi: 10.1093/jac/dkr382.

- [93] P. Nordmann ve L. Poirel, “The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide”, *Clin. Microbiol. Infect.*, c. 20, sy 9, ss. 821-830, Eyl. 2014, doi: 10.1111/1469-0691.12719.
- [94] D. Gur, V. Korten, S. Unal, L. M. Deshpande, ve M. Castanheira, “Increasing carbapenem resistance due to the clonal dissemination of oxacillinase (OXA-23 and OXA-58)-producing *Acinetobacter baumannii*: report from the Turkish SENTRY Program sites”, *J. Med. Microbiol.*, c. 57, sy 12, ss. 1529-1532, Ara. 2008, doi: 10.1099/jmm.0.2008/002469-0.
- [95] A. Kilic vd., “Identification and characterization of OXA-48 producing, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Turkey”, *Ann. Clin. Lab. Sci.*, c. 41, sy 2, ss. 161-166, 2011.
- [96] K. Gupta ve N. Bhadelia, “Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms”, *Infect. Dis. Clin. North Am.*, c. 28, sy 1, ss. 49-59, Mar. 2014, doi: 10.1016/j.idc.2013.10.002.
- [97] N. Alizadeh vd., “Detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by chromogenic screening media”, *J. Microbiol. Methods*, c. 153, ss. 40-44, 2018, doi: 10.1016/j.mimet.2018.09.001.
- [98] H. J. Morrill, J. M. Pogue, K. S. Kaye, ve K. L. LaPlante, “Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections”, *Open Forum Infect. Dis.*, c. 2, sy 2, s. ofv050, Nis. 2015, doi: 10.1093/ofid/ofv050.
- [99] A. M. Peri, Y. Doi, B. A. Potoski, P. N. A. Harris, D. L. Paterson, ve E. Righi, “Antimicrobial treatment challenges in the era of carbapenem resistance”, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 94, sy 4, ss. 413-425, Ağu. 2019, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.020.
- [100] H. Giamarellou, L. Galani, F. Baziaka, ve I. Karaiskos, “Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 57, sy 5, ss. 2388-2390, May. 2013, doi: 10.1128/AAC.02399-12.
- [101] G. Ceccarelli vd., “Successful Ertapenem-Doripenem Combination Treatment of Bacteremic Ventilator-Associated Pneumonia Due to Colistin-Resistant KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 57, sy 6, ss. 2900-2901, Haz. 2013, doi: 10.1128/AAC.00188-13.
- [102] P. Lagerbäck, W. W. T. Khine, C. G. Giske, ve T. Tängdén, “Evaluation of antibacterial

- activities of colistin, rifampicin and meropenem combinations against NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in 24 h in vitro time-kill experiments”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 71, sy 8, ss. 2321-2325, 2016, doi: 10.1093/jac/dkw213.
- [103] J. Y. Song vd., “In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 60, sy 2, ss. 317-322, Ağu. 2007, doi: 10.1093/jac/dkm136.
- [104] “The Combination of Colistin and Doripenem Is Synergistic against *Klebsiella pneumoniae* at Multiple Inocula and Suppresses Colistin Resistance in an In Vitro Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model”.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3457376/> (erişim Tem. 01, 2020).
- [105] “Novel Approach to Optimize Synergistic Carbapenem-Aminoglycoside Combinations Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii* - PubMed”.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645842/> (erişim Tem. 01, 2020).
- [106] M. Paul vd., “Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial”, *Lancet Infect. Dis.*, c. 18, sy 4, ss. 391-400, 2018, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9.
- [107] M. E. Falagas, P. I. Rafailidis, S. K. Kasiakou, P. Hatzopoulou, ve A. Michalopoulos, “Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections”, *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 12, sy 12, ss. 1227-1230, Ara. 2006, doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01559.x.
- [108] E. Durante-Mangoni, R. Andini, ve R. Zampino, “Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections”, *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 25, sy 8, ss. 943-950, Ağu. 2019, doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.013.
- [109] I. Rodríguez-Avial, I. Pena, J. J. Picazo, C. Rodríguez-Avial, ve E. Culebras, “In vitro activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomycin or tigecycline against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains”, *Int. J. Antimicrob. Agents*, c. 46, sy 6, ss. 616-621, Ara. 2015, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.021.
- [110] K. A. Toussaint ve J. C. Gallagher, “ β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: from

- then to now”, *Ann. Pharmacother.*, c. 49, sy 1, ss. 86-98, Oca. 2015, doi: 10.1177/1060028014556652.
- [111] B. Gibson, “A Brief Review of a New Antibiotic: Meropenem-vaborbactam”, *Sr. Care Pharm.*, c. 34, sy 3, ss. 187-191, Mar. 2019.
- [112] M. E. Falagas, T. Skolidis, K. Z. Vardakas, N. J. Legakis, ve Hellenic Cefiderocol Study Group, “Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 72, sy 6, ss. 1704-1708, 01 2017, doi: 10.1093/jac/dkx049.
- [113] “Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases | Antimicrobial Agents and Chemotherapy”. <https://aac.asm.org/content/60/7/4384> (erişim Tem. 01, 2020).
- [114] M. Bassetti ve E. Righi, “Eravacycline for the treatment of intra-abdominal infections”, *Expert Opin. Investig. Drugs*, c. 23, sy 11, ss. 1575-1584, Kas. 2014, doi: 10.1517/13543784.2014.965253.
- [115] M. Ruhnke, R. Arnold, ve P. Gastmeier, “Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria”, *Lancet Oncol.*, c. 15, sy 13, ss. e606-e619, Ara. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70344-4.
- [116] J. A. Trubiano, L. J. Worth, K. A. Thursky, ve M. A. Slavin, “The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients”, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, c. 79, sy 2, ss. 195-207, Şub. 2015, doi: 10.1111/bcp.12310.
- [117] S. Kochar vd., “Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*”, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, c. 30, sy 5, ss. 447-452, May. 2009, doi: 10.1086/596734.
- [118] “Potential Role of Active Surveillance in the Control of a Hospital-Wide Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection | Infection Control & Hospital Epidemiology | Cambridge Core”. <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/potential-role-of-active-surveillance-in-the-control-of-a-hospitalwide-outbreak-of-carbapenem-resistant-klebsiella-pneumoniae-infection/7EAD3B4B1AA9006A79B140E962C4C7CE> (erişim Eyl. 07, 2020).
- [119] P. Cornejo-Juárez vd., “Fecal ESBL *Escherichia coli* carriage as a risk factor for bacteremia in patients with hematological malignancies”, *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, c. 24, sy 1, ss. 253-259, Oca. 2016, doi:

10.1007/s00520-015-2772-z.

- [120] M. J. G. T. Vehreschild vd., “A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 69, sy 12, ss. 3387-3392, Ara. 2014, doi: 10.1093/jac/dku305.
- [121] C. Gudiol vd., “Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 65, sy 2, ss. 333-341, Şub. 2010, doi: 10.1093/jac/dkp411.
- [122] “The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among hematology patients”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856956/> (erişim Eyl. 07, 2020).
- [123] R. Banerjee vd., “Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing”, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, c. 61, sy 7, ss. 1071-1080, Eki. 2015, doi: 10.1093/cid/civ447.
- [124] “(Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı Özet Raporu 2019”. https://www.researchgate.net/publication/342282560_Ulusal_Saglik_Hizmeti_Iliskili_Enfeksiyonlar_Surveyans_Agi_Ozet_Raporu_2019 (Erişim Eki. 18, 2021).
- [125] C. S. Léger ve T. J. Nevill, “Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician”, *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, c. 170, sy 10, ss. 1569-1577, May. 2004, doi: 10.1503/cmaj.1011625.
- [126] Y. Ichiki, C. Bowlus, S. Shimoda, H. Ishibashi, J. Vierling, ve M. Gershwin, “T cell immunity and graft-versus-host disease”, *Autoimmun. Rev.*, s. S1568997204001892, Eyl. 2004, doi: 10.1016/S1568-9972(04)00189-2.
- [127] M. Watanabe, J. Kanda, M. Hishizawa, T. Kondo, K. Yamashita, ve A. Takaori-Kondo, “Impact of cumulative steroid dose on infectious diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”, *Transpl. Infect. Dis.*, c. 21, sy 2, s. e13049, Nis. 2019, doi: 10.1111/tid.13049.
- [128] Y. Matsumura-Kimoto vd., “Association of Cumulative Steroid Dose with Risk of Infection after Treatment for Severe Acute Graft-versus-Host Disease”, *Biol. Blood Marrow Transplant.*, c. 22, sy 6, ss. 1102-1107, Haz. 2016, doi: 10.1016/j.bbmt.2016.02.020.

- [129] L. Poirel, T. R. Walsh, V. Cuvillier, ve P. Nordmann, “Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes”, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 70, sy 1, ss. 119-123, May. 2011, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002.
- [130] S. Gopal vd., “Meeting the challenge of hematologic malignancies in sub-Saharan Africa”, *Blood*, c. 119, sy 22, ss. 5078-5087, May. 2012, doi: 10.1182/blood-2012-02-387092.
- [131] S. Scheich vd., “Bloodstream infections with gram-negative organisms and the impact of multidrug resistance in patients with hematological malignancies”, *Ann. Hematol.*, c. 97, sy 11, ss. 2225-2234, Kas. 2018, doi: 10.1007/s00277-018-3423-5.
- [132] E. M. Trecarichi vd., “Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey: BSIs caused by KP in HM Patients”, *Am. J. Hematol.*, c. 91, sy 11, ss. 1076-1081, Kas. 2016, doi: 10.1002/ajh.24489.
- [133] D. Mert vd., “Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies”, *J. Infect. Dev. Ctries.*, c. 13, sy 08, ss. 727-735, Ağu. 2019, doi: 10.3855/jidc.11457.
- [134] R. Lalaoui, E. Javelle, S. Bakour, C. Ubeda, ve J.-M. Rolain, “Infections Due to Carbapenem-Resistant Bacteria in Patients With Hematologic Malignancies”, *Front. Microbiol.*, c. 11, s. 1422, Tem. 2020, doi: 10.3389/fmicb.2020.01422.
- [135] M. J. Satlin vd., “Bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in neutropenic patients with hematologic malignancies”, *J. Infect.*, c. 73, sy 4, ss. 336-345, Eki. 2016, doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.002.
- [136] K. Marimuthu vd., “Clinical and Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Among Adult Inpatients in Singapore”, *Clin. Infect. Dis.*, c. 64, sy suppl_2, ss. S68-S75, May. 2017, doi: 10.1093/cid/cix113.
- [137] A. Micozzi vd., “Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias”, *BMC Infect. Dis.*, c. 17, sy 1, s. 203, Ara. 2017, doi: 10.1186/s12879-017-2297-9.
- [138] W. Xiong, Y. Sun, X. Ding, M. Wang, ve Z. Zeng, “Selective pressure of antibiotics on ARGs and bacterial communities in manure-polluted freshwater-sediment microcosms”, *Front. Microbiol.*, c. 6, Mar. 2015, doi: 10.3389/fmicb.2015.00194.
- [139] P. Liu vd., “Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A

- Meta-Analysis”, *Microb. Drug Resist.*, c. 24, sy 2, ss. 190-198, Mar. 2018, doi: 10.1089/mdr.2017.0061.
- [140] F. Akgul, I. Bozkurt, M. Sunbul, S. Esen, ve H. Leblebicioglu, “Risk factors and mortality in the Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: case control study”, *Pathog. Glob. Health*, c. 110, sy 7-8, ss. 321-325, Kas. 2016, doi: 10.1080/20477724.2016.1254976.
- [141] W. Zhu, Z. Yuan, ve H. Zhou, “Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis”, *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, c. 9, sy 1, s. 23, Ara. 2020, doi: 10.1186/s13756-020-0686-0.
- [142] E. Righi vd., “Global prevalence of carbapenem resistance in neutropenic patients and association with mortality and carbapenem use: systematic review and meta-analysis”, *J. Antimicrob. Chemother.*, s. dkw459, Ara. 2016, doi: 10.1093/jac/dkw459.
- [143] P. Liu vd., “Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis”, *Microb. Drug Resist.*, c. 24, sy 2, ss. 190-198, Mar. 2018, doi: 10.1089/mdr.2017.0061.
- [144] A. J. Zimmer ve A. G. Freifeld, “Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer”, *J. Oncol. Pract.*, c. 15, sy 1, ss. 19-24, Oca. 2019, doi: 10.1200/JOP.18.00269.
- [145] D. Averbuch vd., “European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia”, *Haematologica*, c. 98, sy 12, ss. 1826-1835, Ara. 2013, doi: 10.3324/haematol.2013.091025.
- [146] M. Mikulska vd., “Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines”, *J. Infect.*, c. 76, sy 1, ss. 20-37, Oca. 2018, doi: 10.1016/j.jinf.2017.10.009.
- [147] S. Keske, “A health care-associated pneumonia case due to colistin resistant *Acinetobacter baumannii*”, *J. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 4, sy 3, ss. 111-113, Eyl. 2014, doi: 10.5799/ahinjs.02.2014.03.0150.
- [148] A. Gundogdu vd., “Could Frequent Carbapenem Use Be a Risk Factor for Colistin Resistance?”, *Microb. Drug Resist.*, c. 24, sy 6, ss. 774-781, Tem. 2018, doi: 10.1089/mdr.2016.0321.
- [149] S. Chakrabarti, “GUT COLONIZATION WITH CARBAPENEM RESISTANT

ENTEROBACTERIACEAE ADVERSELY IMPACTS THE OUTCOME IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: RESULTS OF A PROSPECTIVE SURVEILLANCE STUDY”, *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, c. 10, sy 1, s. 2018025, May. 2018, doi: 10.4084/mjhid.2018.025.

- [150] F. Patriarca vd., “Risk Factors and Outcomes of Infections by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation”, *Biol. Blood Marrow Transplant.*, c. 23, sy 2, ss. 333-339, Şub. 2017, doi: 10.1016/j.bbmt.2016.11.005.
- [151] F. Cevahir vd., “HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA KARBAPENEME DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI”, *Sağlık Bilim. Derg.*, c. 25, sy 3, Art. sy 3, Ara. 2016.
- [152] A. Ulu-Kilic vd., “Risk factors for carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization in pediatric units”, *J. Infect. Dev. Ctries.*, c. 8, sy 10, ss. 1361-1364, Eki. 2014, doi: 10.3855/jidc.4593.
- [153] A. E. Ulu Kılıç A, *Hastane İnfeksiyonları Kongre Kitabı*. Antalya, 2014.
- [154] N. Brusselaers, D. Vogelaers, ve S. Blot, “The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit”, *Ann. Intensive Care*, c. 1, sy 1, s. 47, Ara. 2011, doi: 10.1186/2110-5820-1-47.
- [155] J. M. Rosen, J. R. Fina, J. Milholland, ve F. Rosen, “Inhibition of glucose uptake in lymphosarcoma P1798 by cortisol and its relationship to the biosynthesis of deoxyribonucleic acid”, *J. Biol. Chem.*, c. 245, sy 8, ss. 2074-2080, Nis. 1970.
- [156] M. A. Gunst ve J. P. Minei, “Transfusion of blood products and nosocomial infection in surgical patients”, *Curr. Opin. Crit. Care*, c. 13, sy 4, ss. 428-432, Ağu. 2007, doi: 10.1097/MCC.0b013e32826385ef.
- [157] R. Saito vd., “Exposure to Blood Components and Inflammation Contribute to Pancreatic Cancer Progression”, *Ann. Surg. Oncol.*, Haz. 2021, doi: 10.1245/s10434-021-10250-4.
- [158] C. Gudiol vd., “Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes”, *J. Antimicrob. Chemother.*, c. 66, sy 3, ss. 657-663, Mar. 2011, doi: 10.1093/jac/dkq494.
- [159] on behalf of SEIFEM Group vd., “Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria”, *Ann. Hematol.*, c. 97, sy 9, ss. 1717-1726, Eyl. 2018, doi: 10.1007/s00277-018-3341-6.

- [160] M. Tumbarello *vd.*, “Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy”, *Clin. Infect. Dis.*, c. 55, sy 7, ss. 943-950, Eki. 2012, doi: 10.1093/cid/cis588.
- [161] the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) *vd.*, “Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy”, *Bone Marrow Transplant.*, c. 50, sy 2, ss. 282-288, Şub. 2015, doi: 10.1038/bmt.2014.231.
- [162] S. Süzük Yıldız, B. Kaşkatepe, H. Şimşek, ve F. M. Sarıgüzel, “High rate of colistin and fosfomycin resistance among carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Turkey”, *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, c. 66, sy 1, ss. 103-112, Mar. 2019, doi: 10.1556/030.65.2018.042.
- [163] T. Zapolskaya, S. Perreault, D. McManus, ve J. E. Topal, “Utility of fosfomycin as antibacterial prophylaxis in patients with hematologic malignancies”, *Support. Care Cancer*, c. 26, sy 6, ss. 1979-1983, Haz. 2018, doi: 10.1007/s00520-017-4040-x.
- [164] Y. Doi, “Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections”, *Clin. Infect. Dis.*, c. 69, sy Supplement_7, ss. S565-S575, Kas. 2019, doi: 10.1093/cid/ciz830.
- [165] J. J. Castón *vd.*, “Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in hematologic patients”, *Int. J. Infect. Dis.*, c. 59, ss. 118-123, Haz. 2017, doi: 10.1016/j.ijid.2017.03.021.
- [166] D. J. Cloutier *vd.*, “Plazomicin Vs. Meropenem for Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) and Acute Pyelonephritis (AP): Diagnosis-specific Results From the Phase 3 EPIC Study”, *Open Forum Infect. Dis.*, c. 4, sy suppl_1, ss. S532-S532, 2017, doi: 10.1093/ofid/ofx163.1385.
- [167] L. E. Connolly, V. Riddle, D. Cebrik, E. S. Armstrong, ve L. G. Miller, “A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 62, sy 4, Nis. 2018, doi: 10.1128/AAC.01989-17.
- [168] J. Gea-Banacloche, “Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies”, *Hematology*, c. 2013, sy 1, ss. 414-422, Ara. 2013, doi:

10.1182/asheducation-2013.1.414.

- [169] P. Tofas vd., “Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases”, *Int. J. Antimicrob. Agents*, c. 47, sy 4, ss. 335-339, Nis. 2016, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.01.011.
- [170] M. J. Satlin vd., “Septic Shock Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Enterobacter gergoviae* in a Neutropenic Patient with Leukemia”, *J. Clin. Microbiol.*, c. 51, sy 8, ss. 2794-2796, Ağu. 2013, doi: 10.1128/JCM.00004-13.
- [171] X. Wang vd., “*Acinetobacter baumannii* bacteraemia in patients with haematological malignancy: a multicentre retrospective study from the Infection Working Party of Jiangsu Society of Hematology”, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, c. 36, sy 7, ss. 1073-1081, Tem. 2017, doi: 10.1007/s10096-016-2895-2.
- [172] L. Wang, Y. Wang, X. Fan, W. Tang, ve J. Hu, “Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single Center Retrospective Cohort Study”, *Medicine (Baltimore)*, c. 94, sy 45, s. e1931, Kas. 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000001931.
- [173] E. Alp vd., “Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey”, *J. Hosp. Infect.*, c. 84, sy 2, ss. 178-180, Haz. 2013, doi: 10.1016/j.jhin.2013.03.002.
- [174] M. Iraz vd., “Distribution of β -Lactamase Genes Among Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Patients in Turkey”, *Ann. Lab. Med.*, c. 35, sy 6, ss. 595-601, Kas. 2015, doi: 10.3343/alm.2015.35.6.595.
- [175] A. Çakar vd., “[Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey]”, *Mikrobiyol. Bul.*, c. 50, sy 1, ss. 21-33, Oca. 2016, doi: 10.5578/mb.10695.
- [176] O. Azap, B. Otlu, ve A. Yesilkaya, “Detection of OXA-48-like Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Tertiary Care Center in Turkey: Molecular Characterization and Epidemiology”, *Balk. Med. J.*, c. 30, sy 2, ss. 259-260, Tem. 2013, doi: 10.5152/balkanmedj.2013.7499.
- [177] D. Yang, Z. Xie, X. Xin, W. Xue, ve M. Zhang, “A model for predicting nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection”, *Biomed. Rep.*, c. 5, sy 4, ss. 501-505, Eki. 2016, doi: 10.3892/br.2016.752.

- [178] E. T. Martin *vd.*, “The carbapenem-resistant Enterobacteriaceae score: A bedside score to rule out infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients”, *Am. J. Infect. Control*, c. 41, sy 2, ss. 180-182, Şub. 2013, doi: 10.1016/j.ajic.2012.02.036.
- [179] M. Tumbarello *vd.*, “Predictive Models for Identification of Hospitalized Patients Harboring KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, c. 58, sy 6, ss. 3514-3520, Haz. 2014, doi: 10.1128/AAC.02373-13.

