



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

**KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERİACEA
ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. MEHMET ZEKİ KORTAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2016



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

**KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERİACEA
ENFEKSİYONLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ**

**Dr. MEHMET ZEKİ KORTAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. FATMA BOZKURT**

DİYARBAKIR-2016

TEŞEKKÜR

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen babama, anneme, kardeşimlerime ve zamanından çaldığım canım eşim ve biricik oğlum Yusuf'uma sevgilerimle.

Bana bu çalışmamın planlanmasında ve tamamlanmasında desteğini esirgemeyen, her konuda destek olan bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Fatma BOZKURT'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen çok değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Saim DAYAN, değerli hocalarım Prof. Dr. Celal AYAZ, Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN, Doç. Dr. Recep TEKİN, Doç.Dr. Özcan DEVECİ ve Yrd. Doç. Dr. Emel ASLAN'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, onlarla çalışmaktan mutlu olduğum birbirinden değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Klinik Hemşirelerine, Enfeksiyon Kontrol Komite Hemşirelerine ve klinik personellerimize teşekkür ederim.

MEHMET ZEKİ KORTAK
DİYARBAKIR – 2016

ÖZET

Giriş ve Amaç : *Enterobacteriaceae* ailesi tıbbi önemi olan çok sayıda gram negatif (GN) bakterilerden oluşmaktadır. GN bakteriler hem toplum kökenli hem de hastane kökenli enfeksiyonların önemli etkenleri arasında yer almaktadır. Son birkaç yıla kadar son derece nadir olarak görülen karbapenem direnci dünya genelinde *Enterobacteriaceae* ailesinde giderek artmaktadır. Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) enfeksiyonlarında risk faktörlerinin belirlenmesinin, erken ve uygun ampirik tedavi başlama ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda CRE ile enfekte olan hastalarda risk faktörlerinin ve mortalite ile olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Vaka-Kontrol çalışması olarak planlandı. Herhangi bir mikrobiyolojik kültür örneğinde CRE üremesi saptanan ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafından enfeksiyon etkeni olarak kabul edilip tedavi başlanan, yatış tanıları ve cinsiyetleri göz önüne alınmaksızın ≥ 18 yaş hastalar vaka grubu olarak alındı. Kontrol grubu ise CRE üremesi olduğu tarihte vakalar ile aynı serviste yatan, klinik örneklerde CRE üremesi olmayan hastalar arasından rastgele seçildi. Her vaka için 2 kontrol hastası alındı.

Bulgular: Çalışmaya 70 CRE üremesi olan vaka dahil edildi. Bu 70 vakanın 55'i *K.pneumoniae*, 7'si *E.coli*, 6'sı *Enterobacter cloacae*, 1'i *Enterobacter asburiae* ve 1 tane de *Enterobacter aerogenes*'ti. Vaka grubunda tespit edilen CRE nin 18'i endotrakeal aspirat (ETA) kültüründe, 28'i kan, 12'si idrar, 9'u yara, 3'ü de dren kültüründe tespit edildi. Vaka grubunda 38'i kadın 32'si erkek olup kontrol grubunda ise 70'i kadın ve 70'i erkek idi. Vaka grubunda ortalama yaş 57.5 ± 19.9 olup kontrol grubunda ise 59.3 ± 18.7 idi. Vaka grubunda hastaların %55.7'si, kontrol grubunda ise hastaların %20.7'si ölümle sonuçlandı. Çalışmamızda risk faktörü açısından; immünsüpresyon, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, idrar sondası, TPN, SVK, trakeostomi, CRE öncesi idrar sondası günü, endotrakeal entübasyon günü, mekanik ventilasyon günü, SVK günü, TPN günü, nazogastrik günü, abdominal dren günü, CRE gelişmeden önce toplam yoğun bakım yatış süresi, CRE gelişmeden

önce toplam yatış süresi, APACHE II, piperasilin/tazobaktam, karbapenem, glikopeptit, colistin, piperasilin/ tazobaktam günü, karbapenem günü ve glikopeptit günü anlamlı bulundu. Ayrıca çalışmamızda; mekanik ventilasyon, APACHE-II sınıf skoru, immünsüpresyon ve CRE gelişmeden önce toplam yoğun bakım yatış süresi bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Sonuç: CRE enfeksiyon sıklığı hastanemizde giderek artmaktadır. Bu etken ile gelişen enfeksiyonlarda mortalite diğer mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyonlara göre daha yüksek seyretmektedir. CRE etkeni ile oluşan enfeksiyonları azaltmak için, düzenli olarak sürveyans sonuçları takip edilmeli, enfeksiyon kontrol komitesinin önerileri dikkate alınmalıdır. İnvaziv girişimlerin endikasyonları iyi konulmalı ve gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır. Tedavi başlanacak hastalarda da akılcı antibiyotik kullanım ilkesi dikkate alınarak tedavi başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, risk faktörleri, mortalite.

ABSTRACT

Introduction and Objective: The *Enterobacteriaceae* family comprises various gram-negative (GN) bacteria of vital importance in medicine. GN bacteria are among the most important agents both in community-acquired and nosocomial infections. Carbapenem resistance, which was rarely observed up until the recent years, is becoming increasingly more common among the *Enterobacteriaceae* family around the world. It is thought that specifying the risk factors for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) infections may be helpful to initiate the appropriate empirical therapy at an early phase and to take the infection control measures. The aim of this study is to observe the risk factors and their relationship with mortality in patients infected with CRE.

Material and Method: Our study was designed as a case control study among the patients treated at the Dicle University Medical Faculty Hospital between January 2014 and December 2015. Patients aged 18 years or above, in which CRE growth was observed in any microbiological culture sample and therapy was initiated by the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Specialist based on this result, were enrolled in the patient group regardless of their genders or the diagnosis at admittance. The control group was randomly selected from amongst the patients who were admitted to the same ward with the patient group during the period when CRE growth was observed, but were tested negative for CRE growth. Two control subjects were enrolled for each patient.

Results: Seventy patients where CRE growth was observed were included in the study. Among these patients, 55 were infected with *K.pneumoniae*, 7 with *E.coli*, 6 with *Enterobacter cloacae*, 1 with *Enterobacter asburiae* and one patient was infected with *Enterobacter aerogenes*. The CRE in the patient group was detected in the endotracheal aspirate (ETA) culture in 18 patients, in the blood in 28 patients, in urine in 12, in a wound in 9, and in the drain culture in 3 patients. The patient group consisted of 38 females and 32 males, while the control group was composed of 70 females and 70 males. The mean age was 57.5 ± 19.9 years in the patient group and 59.3 ± 18.7 years in the control group. No statistically significant difference in terms of age or gender was observed between the patient and control groups. In the patient

group, 55.7% of the patients ended up with mortality, while only 20.7% of the patients in the control group were lost. In terms of the risk factors, immunosuppression, endotracheal intubation, mechanical ventilation, urinary catheterisation, TPN, CVC, tracheostomy, urinary catheter days before CRE, endotracheal intubation days, ventilator-days, CVC days, TPN days, days of nasogastric intubation, days of abdominal drain were found to be statistically significant. Also, the number of days spent in intensive care before CRE developed, the APACHE II score; and days of piperacillin/tazobactam, carbapenem, Colistin, and glycopeptide use were found to be significant. In our study, mechanical ventilation, APACHE-II classification, immunosuppression and the number of days spent in intensive care before CRE developed were found as independent risk factors.

Conclusion: The frequency of CRE infections is increasing in our hospital. The frequency of CRE infections is increasing in our hospital. Mortality rates are higher among the patients with infections that have developed due to these agents compared to the other agents. In order to reduce the infections that happen due to CRE, the surveillance results should be continuously monitored and the recommendations of the infection control committee should be taken under consideration. The indication of invasive procedures should be well-defined and unnecessary invasive procedures should be avoided. In patients who will receive therapy, treatment should be initiated according to the rational antibiotic use principle.

Keywords: Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*, Risk Factors, Mortality

TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo-1: *Enterobacteriaceae* ailesinde tıbbi önemi daha fazla olan cins ve türler

Tablo-2: Karbapenemlerin Sınıflandırılması

Tablo-3: 2014 CLSI *Enterobacteriaceae* için Karbapenem sınır değerleri

Tablo-4: 2014 veya 2015 EUCAST *Enterobacteriaceae* için Karbapenem sınır değerleri

Tablo-5: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* için klinik sınır değerler ve tarama eşik değerleri (EUCAST önerileri kullanıldığında)

Tablo-6: Karbapenemazların substrat ve inhibisyon profilleri

Tablo-7: Kültürde üretilen CRE nin alt tipleri

Tablo-8: Vaka grubunda üreyen CRE nin ürettiği materyale göre sınıflandırılması

Tablo-9: Yaş ve Cinsiyet ile ilgili değişkenler

Tablo-10: CRE Enfeksiyonunun Altta Yatan Hastalıklar ile İlişkisi

Tablo-11: CRE Enfeksiyonunun İnvaziv Girişimler ile İlişkisi

Tablo-12: CRE Enfeksiyonunun İnvaziv Girişim Günleri ile İlişkisi

Tablo-13: CRE Enfeksiyonunun Hastanede Yatışı ile İlişkisi

Tablo-14: CRE Enfeksiyonunun APACHE-II Skoru İle İlişkisi

Tablo-15: KRE Enfeksiyonunun APACHE-II Sınıf Skoru İle İlişkisi

Tablo-16: CRE Enfeksiyonunun Antibiyotikler İle İlişkisi

Tablo-17: CRE Enfeksiyonunun Antibiyotik kullanım Günü ile İlişkisi

Tablo-18: CRE Enfeksiyonunun Mortalite İle İlişkisi

Tablo-19: CRE Enfeksiyonunda bağımsız risk faktörü olarak bulunan değişkenler

Şekil -1: EMB agarda metalik refle yapan *E.coli* kolonileri

Şekil-2: EMB’ de mukoid yapıda *Klebsiella* spp.

Şekil-3: Karbapenemlerin yapısı

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

APACHE- II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CRE: Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*

DHP-1: Dehidropeptidaz-1

EMB: Eozin Metilen Blue

ETA: Endotrakeal aspirat

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

GES: Guiana Extended Spectrum

GSBL: Genişlemiş Spekturumlu Beta-laktamaz

GN: Gram Negatif

GP: Gram Pozitif

GIM: German imipenemase

IMI: İmipenem-Hydrolyzing

KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase

MBL: Metallo Beta-laktamaz

MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

NDM-1: New Delhi Metallo Beta-laktamaz

NMC: Not Metalloenzyme Carbapenemase

OXA: Oxacillin-hydroliyzing

PBP: Penisilin Bağlayan Proteinler

SHV: Süifidril Hiper Variabl

SS: *Salmonella-Shigella*

SME: *Serratia marcescens* enzyme

SVK: Santral Venöz Kateter

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

VIM: Verona integronunda MBL

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
TABLOLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. <i>Enterobacteriaceae</i>	3
2.2. Karbapenem direnci olan önemli <i>Enterobacteriaceae</i> türleri.....	5
2.2.1. <i>Escherichia Coli</i>	5
2.2.2. <i>Klebsiella spp</i>	6
2.2.3. <i>Enterobacter spp</i>	7
2.3.Beta laktam antiyotikler.....	8
2.4.Karbapenemler.....	8
2.4.1. İmipenem.....	12
2.4.2. Meropenem.....	12
2.4.3. Ertapenem.....	13
2.4.4. Doripenem.....	13
2.5.Karbapenemlere direnç mekanizmaları.....	13
2.6.Tedavi.....	18
2.7.Epidemiyoloji.....	19
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA.....	30
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	34
7.KAYNAKLAR.....	35
8.EKLER.....	48

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Enterobacteriaceae ailesi tıbbi önemi olan çok sayıda gram negatif (GN) bakterilerden oluşan ve gastrointestinal florayı oluşturan mikroorganizmalardır. İnsanlarda sistit, piyelonefrit, septisemi, pnömoni, cihaz ile ilgili enfeksiyonlar, peritonit, menenjit gibi enfeksiyonlara en sık neden olan patojenler arasında yer almaktadır. Ayrıca *Enterobacteriaceae* ailesindeki patojenler toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların kaynağını oluşturmaktadır (1). Gram negatif bakterilerde beta-laktam grubu antibiyotiklere olan direnç ve sonrasında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretiminin yaygınlaşması nedeniyle bu bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda karbapenem grubu antibiyotikler önemli tedavi seçeneği haline gelmiştir (2). Karbapenem grubu antibiyotiklerin daha sık kullanılmaya başlanması ile önce *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*’da ve ardından da GN enterik bakterilerde karbapenem direnci görülmeye başlanmıştır (3-5). Son birkaç yıla kadar son derece nadir olarak görülen karbapenem direnci dünya genelinde *Enterobacteriaceae* ailesinde ve özellikle de *Klebsiella pneumoniae*’da giderek artmaktadır. Karbapenem dirençli *Escherichia coli*’nin görülmeye başlanması da son yıllarda önemli bir sorun haline gelmiştir (6,7).

Porto Rico ve İsrail’de yapılan bazı çalışmalarda, Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) salgınlarının kontrolünde aktif sürveyans çalışmalarının ve başta temas izolasyonu olmak üzere enfeksiyon kontrol önlemlerin uyulmasının önemini ortaya koymaktadır (8). CRE izolatlarının hastanede yayılımı muhtemelen hasta transferi sırasında olmaktadır. Dolayısıyla vankomisine dirençli *enterokok*’ların kontrolü için gösterilen çabaların benzeri, CRE türlerini belirlemek ve sınırlamak için de gösterilmelidir. Bu patojenlerin yayılımının engellenmesi amacıyla ulusal düzeyde sıkı gözetim ve etkili enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır (9). Bu enfeksiyonların önlenmesi için Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından 2009 yılında hastanelerde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*’nın kontrolüne yönelik öneriler yayınlanmıştır (10).

CRE’de risk faktörlerinin belirlenmesinin, erken ve uygun ampirik tedavi başlama ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir (11). Çalışmamız Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2014 Ocak - 2015 Aralık ay’ı arasında hastaneye başvuran hastaların verileri incelenerek yapılmıştır.

Bu çalışmada CRE ile enfekte olan hastalarda risk faktörlerinin ve mortalite ile olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Enterobacteriaceae*

Enterobacteriaceae spp. Enterik bakteriler şeklinde adlandırılmakta olup normal bağırsak florasında yer aldığı gibi, içme suyunda, toprakta ve bozulmuş gıdalarda da yer almaktadır. Enterik bakteriler içinde yer alan mikroorganizmaların bir kısmı insanlar için her zaman patojenken (*Salmonella*, *Shigella* gibi), diğer bir kısmı da normal insan florasında yer almakla beraber yer aldıkları vücudun normal bölgelerinden ayrıldıklarında insan vücudunun farklı bölgelerinde fırsatçı enfeksiyonlara yol açmabilmektedir (*Klebsiella*, *Escherichia* gibi) (12,13). *Enterobacteriaceae spp.* daha çok hastanede yatan hastalarda enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık hizmeti ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %50'sinden, pnömonilerin %30'undan, bakteriyemilerin %25'inden, cerrahi alan enfeksiyonlarının %25'inden ve menenjitlerin de yaklaşık %50'sinden *Enterobacteriaceae spp.* sorumludur (14).

Enterobacteriaceae spp 'nin özellikleri;

- 1- Gram negatif basillerdir.
- 2- Aerob veya fakültatif anaerob etkilidirler.
- 3- Hareketli veya hareketsiz flajellaları vardır.
- 4- Sıklıkla gaz üretimi ile birlikte glukoz fermentasyonu yaparlar.
- 5- Oksidaz negatif, katalaz pozitif olup nitratı nitrite indirgerler.
- 6- Sporsuzdurlar ve en iyi Mac Conkey agarda ürerler (15).

Tablo 1: *Enterobacteriaceae* ailesinde tıbbi önemi daha fazla olan cins ve türler (16).

Cins	Tür
<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>
	<i>aerogenes</i>
	<i>sakazakii</i>
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>
	<i>oxytoca</i>
	<i>granulomatis</i>
<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>
	<i>vulgaris</i>
<i>Providencia</i>	<i>rettgeri</i>
	<i>stuartii</i>
<i>Salmonella</i>	<i>enterica</i>
<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>
<i>Shigella</i>	<i>boydii</i>
	<i>dysenteriae</i>
	<i>flexneri</i>
	<i>sonnei</i>
<i>Yersinia</i>	<i>enterocolitica</i>
	<i>pestis</i>
	<i>pseudotuberculosis</i>

2.2. Karbapenem direnci olan önemli *Enterobacteriaceae* türleri

2.2.1. *Escherichia Coli*

E.coli'ler fakültatif anaerob etkinlikleri olup 15-45°C üreyebilmekle beraber en uygun üreme ısıları 37°C'dir. Ortalama pH 7-7.2 olup buyyon ve jeloz gibi besiyerlerinde kolayca üreme gösterirler. Buyyon ve peptonlu suda yoğun üreme göstermekle beraber homojen olarak bulanık görünürler. Kanlı agarda daha çok 2-3 mm çapında parlak, düzgün kenarlı, konveks, gri-beyaz renkte olup S tipi koloniler oluştururlar. Tekrarlanan pasajlarda ise kaba-mat ve granüler olan R tipi koloniler oluştururlar. İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen kolonileri kanlı agarda hemoliz oluşturabilirken kapsüllü suşları mukoid koloniler oluşturabilir. Karbonhidratları asit ve gaz oluşturarak parçalarlar. Laktoz pozitif olmaları ve gaz oluşturmaları ile diğer bağırsak bakterilerinden özellikle *Salmonella* ve *Shigella*'lardan ayrılırlar. Bu nedenle pratikte laktoz negatif bakterilerden ayırt edilmesinde içinde laktoz ve bir ayıraç bulunan bazı besiyerleri kullanılmaktadır. Eozin metilen blue (EMB) agarda ve içinde laktoz, sodyum sülfid, diyament fuksin içeren Endo agarda mavi- siyah yeşile çalan parlaklık (metalik refle) veren koloniler oluştururken (şekil 1). Mc Conkey ve *Salmonella-Shigella* (SS) agarda kırmızı koloniler oluştururlar (17-19).

Enterobacteriaceae spp. ailesi içerisinde en sık enfeksiyon etkeni *E.coli* tarafından oluşturulmaktadır. Toplum kökenli ve hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının en sık nedenidir (20).

Şekil 1: EMB agarda metalik refle yapan *E.coli* kolonileri



2.2.2. *Klebsiella* spp

Klebsiella cinsi bakteriler, *Enterobacteriaceae*'nin genel özelliklerine sahiptir. Geniş polisakkarit kapsülleri vardır, buna bağlı olarak besiyerlerinde M kolonilerini oluştururlar ve hepsi hareketsizdir. Triptofandan indol oluşumu negatif olup, laktoz fermantasyonu ve üreaz enzimi pozitifdir (20). Şekil 2'de EMB' de mukoid yapıda M koloni yapmış *Klebsiella*'lar görülmektedir.

Şekil 2: EMB’ de mukoid yapıda *Klebsiella* spp.



Klebsiella cinsi, üreaz enzim pozitifliği, hareketsiz oluşu ve fagositozdan korunmasını sağlayan mukoid koloniler oluşturmaya yol açan polisakkarit kapsülü ile *Escherichia*’dan ayrılır. Bu grup içerisinde en sık enfeksiyon ajanı *K. Pneumoniae*’dır. *E.coli* gibi üriner sistem enfeksiyonu ve sepsis’e yol açmakla birlikte özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve immünsüpressif hastalarda pnömoniye de yol açmaktadır (12,13,21).

2.2.3. *Enterobacter* spp

Enterabacter cinsindeki bakteriler toprakta ve suda bulunan ve nadir olarak insan ve bazı hayvanların bağırsak florasında rastlanan kirpikleri ile hareket eden, yaklaşık 0.6 – 1 µm en ve 1.2 – 3.1 µm boyutlarında düzgün çomaklardır. Çoğu kez kapsülsüz olup kapsüllü olmaları halinde ise ince kapsüle sahip bakterilerdir. Gram negatifler. Fırsatçı patojen özellikleri mevcuttur. Başlıca *Enterobacter* türleri *agglomerans*, *aerogenes*, *amnigenus*, *asburiae*, *cancerogenes*, *cloacae*, *dissolvens*, *gergoviae*, *hormaechei*, *intermedius*, *kobei*, *nimipressuralis*, *pyramus* ve *sakazakii*’dir. *Enterobacter cloacae*, *sakazakii*, *aerogenes*, *agglomerans* ve *gergoviae* fırsatçı patojenlerdir. Yanık, yara, üriner sistem enfeksiyonu, sepsis ve menenjit gibi bazı hastalıklara neden olabilirler (22,23).

2.3. Beta Laktam Anibiyotikler

Beta-laktam antibiyotikler; antibakteriyel etki alanları, kimyasal yapıları ve farmakokinetik özellikleri birbirinden farklı birçok antibiyotikten oluşan geniş bir gruptur. Bu gruptakilerin ortak özellikleri; hepsinin yapısında bir beta-laktam halkası bulundurmaları, etki mekanizmaları ve kendilerine karşı gelişen direnç yollarıdır. Bu grup içinde yer alan antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanırlar:

1-Penisilinler

2-Sefalosporinler

3-Monobaktamlar

4-Karbapenemler

5-Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam)

Tüm beta-laktam antibiyotikler bakterilerin sitoplazmik membranları üzerinde bulunan ve bakteri hücre duvarında peptidoglikan sentezinden sorumlu olan Penislin Bağlayan Proteinler (PBP) adı verilen hedef proteinlere bağlanarak etki etmektedirler. Beta-laktam antibiyotikler tarafından PBP'leri inhibe edilen bakteride peptidoglikan sentezi olmayacağından hücre duvar yapısı bozulmaktadır. Bu durum bakteride osmotik direncin kaybolmasına ve sonuçta da bakterinin ölümüne neden olmaktadır (24,25).

2.4. Karbapenemler

Karbapenemler *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir bileşik olan tienamisin türevleridir. 1970'li yılların sonunda bulunmuşlardır.

Mikroorganizmalardan; Gram pozitif (GP) etkenlerden, hemolitik streptokoklara, penisilin duyarlı ve bazı penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarına ve metisilin duyarlı *stafilokok* 'lara etkilidir. Aynı şekilde Karbapenemler, GN, aerop mikroorganizmalardan *Enterobacteriaceae* ailesine, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve *Acinetobacter* suşlarının çoğuna, ayrıca beta-laktamaz yapan *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *Mycobacterium*

avium intracellulare suşlarına etkinlikleri mevcuttur. Bunun aksine Metisilin dirençli stafilokok suşları, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chlamydia spp* ve *Mycoplasma spp* karbapenemlerin etkinliğinin olmadığı mikroorganizmalardır (26).

Karbapenemler etki spektrumlarına göre üç gruba ayrılır. Bu grupta yer alan antibiyotikler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Birinci grupta bulunan karbapenemler; ertapenem ve panepenemdir. Bu grupta bulunanlar toplumdan kazanılmış ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadırlar.

İkinci grupta yer alan karbapenemler; imipenem, meropenem, biapenem ve doripenemdir. Nonfermantatif GN mikroorganizmalara olan etkinlikleri nedeniyle hastane kökenli enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Üçüncü grupta yer alan karbapenem ise CS-023 tür. İkinci grubun etkili olduğu alanlara ek olarak metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'a karşı da etkinlikleri mevcuttur (27).

Tablo-2: Karbapenemlerin sınıflandırılması

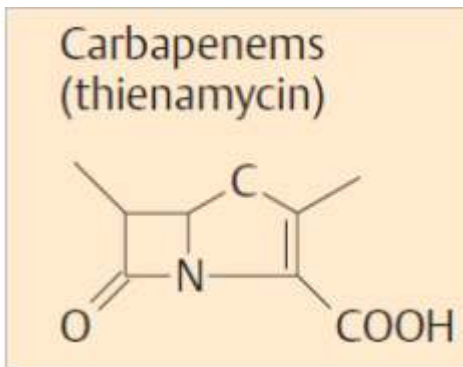
Grup 1	Grup 2	Grup 3
Ertapenem	İmipenem	CS-023
Panipenem	Meropenem	
	Biapenem	
	Doripenem	

İmipenem, insan renal tübüllerinde bulunan dehidropeptidaz-1 (DHP-1) adlı bir enzim tarafından hidrolize edilmektedir. Bu nedenle, bir DHP-1 inhibitörü olan silastatinle birlikte kullanılması gerekmektedir. Meropenem ise imipenemden farklı olarak DHP-1 enzimi tarafından hidrolize uğramadığından tek başına kullanılabilir. Meropenem ve imipenem’in antibakteriyel etki spektrumu birbirine benzerdir. Ancak meropenem’in GP’lere karşı etkinliği imipenem’e göre

daha düşük olmakla birlikte, GN etkisi ise daha yüksektir. Ertapenem diğer karbapenemlere göre daha dar bir etki spektrumuna sahip bir karbapenem grubudur. Ertapenem çoğu *Enterobacteriaceae* ailesine ve anaeroblara etkinliği mevcuttur. Ancak *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve GP bakterilere özellikle de *enterokok* ve penisilin dirençli *pnomokoklara* etkinlikleri yok denecek kadar azdır. Ertapenem; bu özelliğinden dolayı, aerob ve anaerob mikroorganizmalardan kaynaklanan toplum kökenli pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, toplum kökenli intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde daha sık kullanılmaktadır. Ertapenem'in proteinlere bağlanma oranı da diğer karbapenemlere göre daha yüksektir.

Karbapenemler günümüzde kullanılmakta olan antibiyotiklerden antibakteriyel spektrumu en geniş antibiyotiklerdendir. Temel yapısı, penisilindeki beta laktam halkasına benzemektedir. Ancak bu yapıda, 1. pozisyondaki sülfür yerine karbon bulunmakta ve beş üyeli halkadaki 2. ve 3. karbon atomları arasında doymamış bağ bulunmaktadır (şekil-3). Karbapenemlerin pek çok beta laktamaz enzimine dayanıklı olmasının nedeni hidroksietil yan zincirdeki trans konfigürasyonunun farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Bu yapı tüm karbapenemlerde bulunmakla birlikte, oral biyoyarlanımı olan faropenem, 1.pozisyondaki sülfür nedeni ile diğer karbapenem grubundaki üyelerden farklılık gösterir.

Şekil-3: Karbapenemlerin yapısı



Karbapenemlerin Sınır Değerleri

Tablo-3: 2014 CLSI *Enterobacteriaceae* için karbapenem sınır değerleri (29).

Karbapenemler	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)			MIC sınır değerleri (mg/L)		
		S	I	R	S	I	R
Ertapenem	10	≥22	19-21	≤18	≤0.5	1	≥2
Doripenem	10	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4
Meropenem	10	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4
İmipenem	10	≥23	20-22	≤19	≤1	2	≥4

Tablo-4: 2014 veya 2015 EUCAST *Enterobacteriaceae* için karbapenem sınır değerleri (30,31).

Karbapenemler	Disk içeriği (µg)	Zon çapı sınır değerleri (mm)		MIC sınır değerleri (mg/L)	
		S≥	R<	S≤	R>
Ertapenem	10	25	22	0.5	1
Doripenem	10	24	21	1	2
Meropenem	10	22	16	2	8
İmipenem	10	22	16	2	8

Tablo-5: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* için klinik sınır değerler ve tarama eşik değerleri (EUCAST önerileri kullanıldığında) (32).

Karbapenemler	Disk difüzyon zonları (mm) (10 µg disklerle)		MİK (mg/L)	
	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri
Ertapenem	≥25	<25	≤0.5	>0.12
İmipenem	≥22	<23	≤2	>1
Meropenem	≥22	<25	≤2	>0.12

2.4.1. İmipenem

İmipenem diğer beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak beta-laktam halkasındaki sis konfigürasyonunda yer alan amino-açıl yan zincirinin yerine trans konfigürasyonunda hidroksietil yan zinciri bulunur. Trans konfigürasyonu imipenemin beta-laktamaz enzimine karşı direncini artmasına yol açmaktadır. Penisilin ve sefalosporinlerden farklı olarak 1. pozisyonundaki α halkasında karbon atomu yerine metilen (-CH₂-) yapısı içeren sülfür bulunmaktadır. Bu yapı karbapenemlerin bakteri hücreindeki hedef proteinlere bağlanmasını artırır. Bu da antibiyotiğin etki spektrumunu genişletir ve antibakteriyel etkinliğini artırır. Molekül ağırlığının düşük olması da bakterinin hücre membranından geçişini kolaylaştırmaktadır (33).

İmipenem; beta-laktamazlara direnç etinliği olup geniş etki spektrumuna sahip olmakla birlikte böbreklerde yüksek düzeyde enzimatik eliminasyona uğramaktadır ve bu eliminasyon sonrası oluşan metaboliti nefrotoksik etkinliği olan bir maddedir. Bu nedenle tek başına kullanılması önerilmez. DHP-1 inhibitörü olan silastatin ile 1/1 oranında karıştırılarak kullanılmaktadır. Silastatin sodyum, DHP-1'in kompetitif, geri dönüşümlü ve spesifik inhibisyonuna yol açmaktadır. Silastatinin antibakteriyel etkinliği yada beta-laktamazlar üzerine etkisi bulunmamaktadır. Aynı zamanda imipenemin antibakteriyel etkisini azaltma etkisi de yoktur (34,35).

İmipenem GP ve GN bakterilerin PBP'lerine güçlü bir şekilde bağlanır. Bu bağlanma öncelikle PBP 2'ye ve sonrasında da PBP 1a'ya olur. PBP 1'e bağlanması GP ve GN bakterilerin daha hızlı parçalanmasına yol açar. *E.Coli*'de PBP 1a, 1b, 2, 4, 5 ve 6'ya, *P.aeruginosa*'da PBP 1a, 1b, 2, 4, 5'e bağlanarak hücre duvar yapısını bozar (36,37). GN bakterilerde dış membrana penetre olma özelliği de daha fazladır. Molekül ağırlığının küçük olması ve zwitteryonik (nötral yük) sebebiyle bakterinin hücre duvarına bağlanması diğer beta-laktam antibiyotiklerden daha hızlıdır (38,39).

2.4.2. Meropenem

Meropenem, imipenem'in aksine insan böbrek DHP-1 enzimine karşı çok yüksek stabilite gösterir. Klinik olarak önemli olan hemen tüm aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkinlikleri mevcuttur. İmipenem ve meropenemin başlıca hedefi PBP 2 dir. Ancak meropenem, *P. aeruginosa* ve *E. coli*'nin PBP 2 ve PBP 3'üne daha

yüksek bir afiniteye sahiptir. Meropenem, *stafilokok*'lara ait enzimler ve GN bakterilerdeki karbapenemazlar dışında diğer tüm beta-laktamazların hidrolizine karşı dayanıklıdır. Karbapenemlerden imipenem'in GP mikroorganizmalara karşı daha etkili iken, meropenem ise GN'lere özellikle de *P. aeruginosa*'ya karşı daha etkilidir (40,41). Meropenem; *E.coli*'deki primer PBP hedeflerini, imipenemden daha düşük konsantrasyonlarda doyurduğundan Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değeri de daha düşüktür (28).

2.4.3. Ertapenem

Ertapenem'in birçok GP ve GN aerobik ve anerobik bakterilere karşı etkinliği mevcut olup genellikle toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer karbapenemlerin sahip olduğu birçok yapısal özelliğe sahiptir, ancak dış membranında benzoik asit yerine meta grubunun yer alması onu diğer karbapenemlerden ayırır ve bunun sonucunda molekülün plazma proteinlerine bağlanma kapasitesini artırır. Ertapenemin proteinlere bağlanma kapasitesi % 95 iken bu oran imipenem için % 20'dir. Bu yüksek proteine bağlanma kapasitesi sonucunda ertapenemin serbest kısmı azalır ve plazma yarı ömrü uzar. Esas olarak böbreklerden atılır ve eliminasyon yarılanma ömrü imipenem ve meropeneme göre belirgin derecede artar. Uzun etkili sefalosporinlerde olduğu gibi günde tek doz (1 gr/gün) kullanım kolaylığı mevcuttur (42-44).

2.4.4. Doripenem

Doripenem, karbapenemlerin yeni kuşağı olup özellikle dirençli GN bakterilere karşı en etkilidir. Doripenemin etki mekanizması ve spektrumu meropenem ve imipenem'e benzemektedir Doripenem, etki spekturumu içindeki bakterilerin neden olduğu komplike ve dirençli üriner sistem enfeksiyonları, abdominal enfeksiyonlar, yine dirençli hastane kökenli veya ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisinde kullanılmaktadır (45).

2.5. Karbapenemlere Direnç Mekanizmaları

Karbapenemler; geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliği, amfilik özellikleri nedeniyle bakteriyel membranlardan kolay bir şekilde geçebilmeleri, Amp C ve GSBL enzimlerine karşı dayanıklı olmaları gibi özellikleri nedeniyle özellikle çoklu

dirençli GN bakteri enfeksiyonlarında ilk sırada tercih edilmektedirler. Ancak, karbapenemlerin özellikle ampirik tedavide sık kullanılmaya başlanması nedeni ile artmış karbapenem direnci ortaya çıkmıştır. Karbapenemlere karşı direnç bilinen 3 etki mekanizma ile oluşabilmektedir.

1. İlacın hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşamaması

a.Porin değişimleri: Özellikle *P.aeruginosa* suşlarındaki temel direnç mekanizması olarak bilinmektedir. *P.aeruginosa* suşlarında karbapenemler için özel bir porin olan Opr D'nin kaybı bu grup antibiyotiklere direnç gelişmesine yol açmaktadır. Opr D kaybı karbapenemlerden özellikle imipenem tedavisi sırasında oluşmaktadır (46). *K. pneumoniae*'de ise porin kaybına bağlı ve plazmid aracılıklı Amp C beta-laktamazın (ACT-1) varlığıyla direnç gelişmektedir. *Klebsiella spp.*'de porin kaybıyla birlikte SHV GSBL'leri ile ilişkili karbapenem direncine ait bazı raporlar da bildirilmiştir (47,48).

b.Aktif pompa sistemlerinin indüklenmesi: *E.coli*'de Acr, A-Acr, B-TolC, *K. pneumoniae*'de ise Ram A aktif pompolama sistemine örnektir.

2.Hedef PBP değişimleri

Tek başına nadir görülür ancak diğer mekanizmalar ile birliktedir.

3.Karbapenemleri hidroliz eden enzimlerin (Karbapenemazların) varlığı

Karbapenemazlar, karbapenem direncine yol açan karbapenemleri hidrolize eden β -laktamazlardır (49,50). Yani karbapenemazlar, en geniş spektrumlu antibakteriyel etkili beta-laktam grubundaki karbapenemlerden birini, en azından imipenem veya meropenem'den birinin ciddi şekilde hidrolize edilmesine yol açan beta-laktamazlar şeklinde adlandırılır (48). Karbapenemazların çoğunun yalnız karbapenem grubuna değil diğer antibiyotiklere karşı da etkinlikleri mevcuttur. Bu sebeple sadece karbapenem grubu β -laktamaz ajanlara afinitesi diğer β -laktamlara göre daha iyi olan metalloenzimler "karbapenemaz" şeklinde adlandırılmaktadır. 1990'dan önce varlığı bilinen karbapenemi hidrolize eden enzimlerin tamamı kromozomal şekilde bilinmesine rağmen son zamanlarda Japonya'dan plazmid

aracılıklı metallo- β -laktamazlar bildirilmiştir (49,50). Bu enzimler *Bacteroides fragilis*, *P.aeruginosa* ve en az bir kromozomal enzim üreten *Serratia marcescens* ve *K.pneumoniae* gibi *Enterobacteriaceae* ailesinde görülmektedir (48). Günümüze dek bu karbapenem dirençli bakteriler ve bunlara bağlı plazmidlerin geçişi az sayıda kalmıştır. Yüksek düzey direnç, dış membran proteininde bulunan D2'nin aynı anda kaybıyla ilişkilidir (51).

Karbapenemazlar intrinsik (kromozomal) veya ekstrinsik (kazanılmış) olarak 2 şekilde görülebilmektedir.

a.İntrinsik (Kromozomal) Karbapenemazlar

Stenotrophomonas maltophilia, *Aeromonas spp*, *Flavobacterium spp*, *Bacteroides fragilis* gibi bazı bakterilerde bulunmakta olup kromozom denetiminde olmaları nedeni ile meydana getirdikleri direnç çok yaygın değildir. Karbapenemlerin hidroliz edilmesine yol açan beta-laktamaz genlerinin çoğu kromozomal şekilde kodlanmaktadır. Bu durum bu enzimlerin yavaş yayılmasına ve böylece karbapenemlere karşı beta-laktamaza bağlı direnç artışının yavaş gelişmesine yol açmaktadır. Yine de direnç paternleri değişebilmektedir. Yani son zamanlarda plazmid denetiminde olan karbapenemazların ortaya çıkması artık bu durumu değiştirmeye başlamıştır. Özellikle *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.*'de ve daha nadir olarak *Klebsiella spp.* ve *Serratia marcescens*'de ortaya çıkan bu enzimler son yıllarda birden fazla ülkede artan sıklıkta bildirilmektedir (52,53).

Sınıf C beta-laktamazlar: Kromozomal Amp C enzimlerinin fazla üretiminin özellikle dış membran porin değişimleri ile birleştiğinde karbapenem direncine yol açması en çok bilinen karbapenem direnç mekanizmasıdır. Bu durum *E.cloacae*, *E.aerogenes*, *K.pneumoniae*, *P.rettgeri*, *C.freundii*, *E.coli*, *P.aeruginosa* gibi birçok türde gösterilmiştir.

b.Ekstrinsik (Kazanılmış) Karbapenemazlar

Kazanılmış karbapenemazlar; karbapenemlerle birlikte diğer beta-laktam antibiyotikleri de hidroliz edebilme özelliğine sahiptirler. Ambler sınıflamasına göre sınıf A, B ve D beta-laktamaz üyesidirler (48). Sınıf A karbapenemazları “*Serratia marcescens* enzyme” (SME), “not metalloenzyme carbapenemase” (NMC),

“imipenem-hydrolyzing beta-lactamase” (IMI), “*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase” (KPC) ve “Guiana Extended Spectrum” (GES) enzimleri oluştururlar. Sınıf B karbapenemazları IPM, “Verona integron–encoded metallo-beta-lactamase” (VIM), “German imipenemase” (GIM), “Sao Paulo MBL” (SPM), SIM ve “New Delhi metallo-beta-laktamaz” (NDM 1) enzimleri oluştururlar. Sınıf D karbapenemazları ise oksasilinleri hidroliz eden “Oxacillin-hydroliyzing”(OXA) enzimleri oluştururlar (54).

Sınıf A (Bush grup fonksiyonel 2f)’da yer alan karbapenem hidroliz eden enzimler: *E.cloacae*’nin IMI / NMC enzimleri, *S.marcescens*’in SME enzimi ve *K.pneumoniae*’nin KPC enziminden oluşmaktadır (55). Bunlar; imipenem, meropenem, penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonama direnç gelişmesine yol ačan ve tazobaktam başta olmak üzere beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olan enzimlerdir. Bu sınıfın bir diğeri üyesi olan GES beta laktamazları; başlangıçta bir GSBL ailesi şeklinde tanımlanırken, zamanla imipenemi zayıf da olsa hidrolize edebildiğeri görülmüş ve GES enziminin bu subgrubu fonksiyonel grup 2f karbapenemaz sınıfına dahil edilmiştir (54).

Sınıf B metalloenzimler: Sınıf B β -laktamazlar metallo-beta-laktamaz (MBL) olarak da bilinirler. İlk MBL, IMP-1; 1991 yılında Japonya’dan bildirilmiştir (56). Daha sonraları ise, edinilmiş MBL’lerin ek grupları gösterilmiştir; VIM, GIM, SPM ve SIM (57,58). Her MBL grubunda birkaç adet varyant mevcuttur (IMP-1-18, VIM-1-13, SPM-1, GIM-1). MBL geni aktarılabilir bir eleman olan plazmid üzerinde yer alır. *K.pneumoniae*, çoğeri geniş spektrumlu serin beta-laktamaz’ın orijinal suş’u olmasına rağmen MBL’ların *Enterobacteriaceae* ailesinin diğeri üyeleri arasında yayılımına katkı sağladığı görülmektedir (48).

Sınıf D oksasilinazlar: OXA-23-27

Karbapenemaz enzimlerinden bazılarının moleküler sınıf ve fonksiyonel gruplarına göre substrat, hidroliz ve inhibisyon profilleri Tablo-6’da görülmektedir (54).

Tablo-6: Karbapenemazların substrat ve inhibisyon profilleri (54)

Hidroliz profilleri ^a										Inhibisyon profilleri ^b	
Moleküler sınıf	Fonksiyonel grup	Enzim	Penisilinler	Darspek. SS	Geniş Spek. SS	Aztreonam	Karbapenemler	EDTA	Klavulanik asit		
A	2f	NMC	+	+	+	+	+	-	+		
		IMI	+	+	+	+	+	-	+		
		SME	+	+	±	+	+	-	+		
		KPC	+	+	+	+	+	-	+		
		GES	+	+	+	-	±	-	+		
B	3	IPM	+	+	+	-	+	+	-		
		VIM	+	+	+	-	+	+	-		
		GIM	+	+	+	-	+	+	-		
		SPM	+	+	+	-	+	+	-		
D	2d	OXA	+	+	±	-	±	-	±		

^asembolleri: +:kuvvetli hidroliz, ±:zayıf hidroliz, -:hidroliz yok

^bsembolleri: +:inhibisyon mevcut, ±:değişken inhibisyon, -:inhibisyon yok

2.6. Tedavi

CRE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek seçenekler oldukça kısıtlıdır. Karbapenem dirençli mikroorganizmaların hemen hemen tüm beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine, sefalosporinlere, aminoglikozidlere ve kinolonlara dirençli olduğu bilinmektedir. Tedavi kültür antibiyogram sonuçlarına göre yapılmalıdır. Antibiyotik duyarlılığında colistin veya polimiksin B, aztreonam, tigesiklin ve üriner sistem izolatları için fosfomisin tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda Polimiksin B ve Tigesiklin tedavide kullanılabilecek antibiyotiklerdendir. Bu antibiyotiklerin karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* ile yapılmış çalışmalarda tedavide yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir. Yine de tek başlarına her zaman olumlu sonuçlar vermemeleri nedeniyle birbirleriyle veya rifampin, aminoglikozid vb. antibiyotiklerle kombine kullanılmaları önerilmektedir (59-62).

Monoterapiler açısından incelendiğinde; aztreonamın invitro duyarlılığı gösterilen MBL üreten mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlarda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (63). Üriner sistem enfeksiyonuna neden olan KPC üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarında aminoglikozid, tigesiklin, minosiklin ve fosfomisin ile klinik ve mikrobiyolojik olarak başarı elde edildiği gösterilmiştir (64). Tigesiklin karbapenemaz üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antibiotiklerden biridir, ancak çoklu ilaç direnci gösteren GN bakteriler için bu ajanla klinik deneyim yetersiz olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (65-67). Tigesiklinle tedaviye başlamadan önce, MİK değerlerine göre klinik başarı sağlanacağı düşünülmesine rağmen tedavi başarısızlığı olan vakalar da bildirilmiştir (68). Ayrıca serum düzeyleri düşük olduğu için bakteriyemik seyreden ciddi enfeksiyonlarda tigesiklin kullanılmamalıdır.

Tedavide ikili karbapenem kombinasyonları da denenmiştir. Panrezistan KPC üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonunda (2 tanesi bakteriyemi, 1 tanesi üriner sistem enfeksiyonu) uzun infüzyonlu doripenem veya meropenemin ertapenem ile

kombinasyonunun etkin bir tedavi seçeneği olduğu göstermişlerdir (70). Petrosillo N ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada dirençli GN mikroorganizmaların tedavisinde colistin ve vankomisin kombinasyonunun etkin bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (69). Tigesiklin ile colistin, karbapenem ile colistin, fosfomisin ile karbapenem, fosfomisin ile aminoglikozid ve karbapenem ile aminoglikozid gibi kombinasyon seçenekleri karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*'lerde verilebilecek tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (71). Yapılan bir çalışmada karbapenem (MİK ≤ 4 mg/L) ile tigesiklin veya colistin yada aminoglikozid kombinasyonu ile karbapenem'in yanına başka antibiyotiklerin eklendiği tedavi rejimleri, mortalite açısından karşılaştırıldığında tigesiklin, colistin veya aminoglikozid ile karbapenem rejimlerinin en düşük mortalite oranına sahip olduğu gösterilmiştir (72).

2.7.Epidemiyoloji

Son yıllara kadar metisilin dirençli *S.aureus* ve vankomisin dirençli *Enterococcus spp.* enfeksiyon kontrolünde önemli bir sorun olmaktadır günümüzde artan sıklıkta çoklu antibiyotik dirençli GN bakterilerin kontrolü sorun olmaya başlamıştır. Karbapenem direnci ilk olarak 1991 yılında Japonya'da *Pseudomonas aeruginosa*'da gösterilmiştir (73). Takibinde 1997 yılında *K. pneumoniae*'de, 1999 yılında *Escherichia coli*'de karbapenem direnci olduğuna dair vakalar bildirilmiştir (4,74). Bu tarihten itibaren karbapenem direnci birçok ülkeden bildirilmiştir. Hastaların hastaneler arasındaki transferinin ve uluslararası seyahatlerdeki artışın karbapenem direnç genlerinin coğrafi dağılımında önemli risk faktörleri olduğu sanılmaktadır (57,75-77).

KPC tipi direnç ilk olarak 1996'da Kuzey Karolina'da *K. pneumoniae*'nin klinik bir izolatında gösterilmiştir (78). ABD dışında ilk KPC üreten *K. pneumoniae* salgını ise 2007 yılında İsrail'den bildirilmiştir (79). Ülkemizde ise ilk olarak Aktaş ve arkadaşları tarafından 2006 yılında nöroblastomalı bir çocuğun kan kültüründen IMP-1 üreten imipeneme dirençli *K. pneumoniae suş'u* izole edildi (80). Türkiye'den ilk NDM-1 vakası ise Poirel ve arkadaşları tarafından 2012 yılında gösterildi (81).

Ülkemizde özellikle hastane kökenli enfeksiyonlara yol açan enterik GN bakteriler arasında sınıf D OXA karbapenemaz aracılı karbapenem direnci sık görülmektedir. Karbapenem direncinin araştırıldığı çok merkezli çeşitli çalışmalar olmakla birlikte direnç mekanizmalarına yönelik moleküler çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Budak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada karbapenem direnci ile ilişkili OXA-48 karbapenemaz aktivitesi enterik GN bakteri izolatlarında gösterilmiştir (82).

Hastanelerde CRE'nin kontrolüne yönelik olarak yapılması gereken önlemler çoğul dirençli Gram pozitif kokların kontrolünde alınması gereken önlemler kadar iyi tanımlanmamıştır. CDC tarafından Mart 2009'da hastanelerde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin kontrolüne yönelik öneriler yayınlanmıştır bu önerilerde uyulması gerekenler şunlardır (10).

-Karbapenem dirençli mikroorganizmaların laboratuvar ortamında tanımlanabilmesi için CLSI kılavuzlarına uyulmalıdır.

-Her hastane bir önceki 6-12 aylık döneme ait mikrobiyoloji laboratuvarı raporlarını o dönemde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* suş'u izole edilmediğini gözden geçirmelidir. Eğer karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izole edilmiş vakalar tespit edilirse yüksek riskli ünitelerde yatan hastalardan sürveyans kültürü alınmalı ve bir nokta prevalans çalışması yapılmalıdır. Aynı şekilde yeni vakaların olup olmadığı belirlenmelidir. Yeni vaka saptanması durumunda periyodik olarak aktif sürveyans programına devam edilmelidir.

-Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ile kolonize veya enfekte olduğu saptanan hastalar temas izolasyonuna alınmalıdır.

Literatürde çok yönlü müdahale programları ile (aktif sürveyans, izolasyon önlemleri, eğitim, antibiyotik kullanım politikalarının gözden geçirilmesi, kohort uygulaması, ortam temizliği-dezenfeksiyonu, vb.) ile hastanelerde çoğul dirençli mikroorganizmaların kontrolünde başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Dahili bölümler, Cerrahi bölümler ve Yoğun bakım ünitelerinde 2014 Ocak – 2015 Aralık tarihleri arasında çalışma yapıldı.

Vaka gruplarında dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üstünde olan hastalar
- Yatış tanıları ve cinsiyetleri göz önüne alınmayan
- Herhangi bir mikrobiyolojik kültürde CRE üremesi saptanıp enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarınca etken kabul edilip tedavi başlanan hastalar

Kontrol gruplarında dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üstünde olan hastalar
- Yatış tanıları ve cinsiyetleri göz önüne alınmayan
- Vaka gruplarında CRE üremesi saptandığında vaka grubundaki hastalarla aynı tarihte ve aynı serviste yatıyor olmak

Çalışmamızda her vaka için rastgele 2 kontrol hastası seçildi. Hastaların bilgilerinin kaydedileceği standart bir form oluşturuldu ve bu bilgiler elektronik dosya sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı. Bu standart forma; hastaların medikal kayıtlarından demografik veriler kaydedildi (Ek-1). Vaka ve kontrol grubundaki bu veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Bu çalışma için etik kurulundan onay alındı (Ek-2) (Etik kurul no:126).

Verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Kategorik veriler n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edildi. Numerik veriler ortalama ve standart sapmayla ifade edildi. Bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında normal dağılanlarda student t testi ile analiz edilirken, normal dağılmayanlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri ile test edildi. Karşılaştırma sonrası anlamlı çıkan bulgular lojistik regresyon analizine dahil edildi. Veriler %95 güven düzeyinde incelendi. p değeri 0,05 ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2014 Ocak – 2015 Aralık tarihleri arasında 70 CRE hastası çalışmaya dahil edildi. Bu 70 CRE vakasının 55 i *K.pneumoniae*, 7 si *E.coli*, 6 sı *Enterobacter cloacae*, 1 i *Enterobacter asburiae* ve 1 tane de *Enterobacter aerogenes*'ti (Tablo-7).

Tablo-7: Kültürde üretilen CRE nin alt tipleri

CRE alt tipi	Vaka grubu n:70 (%)
1- <i>K.pneumoniae</i>	55 (78.5)
2- <i>E.coli</i>	7 (10)
3- <i>Enterobacter cloacae</i>	6 (8.5)
4- <i>Enterobacter asburiae</i>	1 (1.4)
5- <i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (1.4)

Vaka grubunda tespit edilen CRE nin 18 i endotrakeal aspirat (ETA), 28 i kan, 12 si idrar, 9 u yara, 3 ü de dren kültüründe tespit edildi (Tablo-8).

Tablo-8: Vaka grubunda üreyen CRE nin ürettiği materyale göre sınıflandırılması

Alınan materyal	Vaka grubu n:70 (%)
1-ETA	18 (25.7)
2-Kan	28 (40)
3-İdrar	12 (17.1)
4-Yara	9 (12.8)
5-Dren	3 (4.2)

CRE Tespit Edilen Hastaların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; vaka grubunda 38 i kadın 32 si erkek olup kontrol grubunda ise 70 i kadın ve 70 i erkekti. Cinsiyet açısından karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Vaka grubunda ortalama yaş 57.5 ± 19.9 olup kontrol grubunda ise 59.3 ± 18.7 idi. Gruplar arasında yaş açısından da anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-9.)

Tablo-9: Yaş ve Cinsiyet ile İlgili Değişkenler

Demografik durum		Vaka grubu n:70,%	Kontrol grubu n:140,%	P değeri
Cinsiyet	Kadın	38	70	0.558
	Erkek	32	70	
Yaş(ortalama± SS)		57.5 ±19.9	59.3 ±18.7	0.520

CRE Enfeksiyonunun Altta Yatan Hastalıklar ile İlişkisi

Vaka ve kontrol grubundaki hastalar altta yatan hastalıklar açısından incelendiğinde İmmünsüpresyon dışında istatistiksel fark bulunmadı (p<0.05) (Tablo-10).

Tablo-10: CRE Enfeksiyonunun Altta Yatan Hastalıklar ile İlişkisi

Altta-Yatan Hastalıklar	Vaka Sayısı (n) ve (%)	Kontrol sayısı (n) ve (%)	P değeri
DM	16(%22.9)	23(%16.4)	0.259
Hipertansiyon	28(%40)	40(%28.6)	0.095
Koroner arter hastalığı	9(%12.9)	20 (%14.3)	0.777
KBY	5(%7.1)	8(%5.7)	0.686
Serebrovasküler olay	14 (%20.0)	20 (%14.3)	0.289
Renal hastalık	19(%27.1)	23 (%16.4)	0.67
Hemotlojik malignite	11(%15.7)	16(%11.4)	0.382
İmmünsüpresyon	15(%21.4)	10(%7.1)	0.003

DM:Diabetes Mellitus, **KBY:**Kronik Böbrek Yetmezliği

CRE Enfeksiyonunun İnvaziv Girişimler ile İlişkisi

CRE enfeksiyonu olan hastaların invaziv girişimler açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, idrar sondası, total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı, santral venöz kateter (SVK) kullanımı ve trakeostomi varlığı istatistiksel olarak anlamlı bundu ($p<0.05$) (Tablo-11).

Tablo-11: CRE Enfeksiyonunun İnvaziv Girişimler ile İlişkisi

İnvaziv girişim	Vaka (n) ve (%)	Kontrol (n) ve (%)	P değeri
Endotrakeal entübasyon	41 (%58.6)	47(%33.6)	0.001
Mekanik ventilasyon	42(%60.0)	50(%35.7)	0.001
İdrar sondası	63(%90.0)	104(%74.3)	0.008
TPN	25(%35.7)	28(%20.0)	0.013
Nazogastrik tüp	31(%44.3)	66(%47.1)	0.695
SVK	38(%54.3)	37(%26.4)	< 0.001
Trakeostomi	11(%15.7)	4(%2.9)	0.001

CRE Enfeksiyonunun İnvaziv Girişim Günleri ile İlişkisi

Vaka ve kontrol grubu invaziv girişim günleri açısından karşılaştırıldığında CRE öncesi idrar sondası, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, SVK, TPN kullanımı, nazogastrik ve abdominal dren günleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo-12).

Tablo-12: CRE Enfeksiyonunun İnvaziv Girişim Günleri ile İlişkisi

İnvaziv girişim günü	Vaka	Kontrol	P değeri
CRE öncesi idrar sondası günü (ortalama± SS)	31.52±43.940	6.79±6.114	< 0.001
Endotrakeal entübasyon günü (ortalama± SS)	19.45±25.623	6.91±7.006	0.002
Mekanik ventilasyon günü (ortalama± SS)	37.31±51.354	6.94±6.882	< 0.001
SVK günü (ortalama± SS)	35.47±46.687	6.97±6.002	< 0.001
TPN günü (ortalama± SS)	7.40±8.391	3.18±1.389	0.011
Nazogastrik günü (ortalama± SS)	28.79±25.265	5.18±4.723	< 0.001
Trakeostomi günü (ortalama± SS)	54.64±63.679	9.75±3.304	0.192
Abdominal dren günü (ortalama± SS)	13.91±13.134	5.00±4.243	0.030

CRE Enfeksiyonunun Hastanede Yatışı ile İlişkisi

CRE enfeksiyonu olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; CRE gelişmeden önce hastanede yatma süresi ve yoğun bakımda yatma süresi açısından istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo-13)

Tablo-13: CRE Enfeksiyonunun Hastanede Yatışı ile İlişkisi

Hastanede yatış süresi	Vaka grubu	Kontrol grubu	P değeri
CRE gelişmeden önce toplam yoğun bakım yatış süresi (ortalama± SS)	27.63 ±43.749	4.42±5.930	< 0.001
CRE gelişmeden önce toplam yatış süresi (ortalama± SS)	32.61±42.040	8.68±7.080	< 0.001

CRE Enfeksiyonunun APACHE-II Skoru İle İlişkisi

Vaka ve kontrol grubu APACHE-II Skoru açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark vardı ($p<0.05$) (Tablo-14). Vaka grubunda ortalama APACHE-II Skoru 20 olduğundan APACHE-II skoru <20 ve ≥ 20 olarak sınıflandırılarak tekrar istatistiksel analiz yapıldı. APACHE II ≥ 20 sınıfında olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo-15).

Tablo-14: CRE Enfeksiyonunun APACHE-II Skoru İle İlişkisi

	Vaka	Kontrol	P değeri
APACHE II (ortalama± SS)	20.30±9.891	14.87±7.145	< 0.001

Tablo-15: CRE Enfeksiyonunun APACHE-II Sınıf Skoru İle İlişkisi

APACHE II sınıf	Vaka (n) ve (%)	Kontrol (n) ve (%)	P değeri
APACHE-II < 20	30(% 42.8)	100(% 71.4)	< 0.001
APACHE-II ≥ 20	40(% 57.2)	40(% 28.6)	

CRE Enfeksiyonun Antibiyotikler İle İlişkisi

Vaka ve kontrol grubu arasında kullanmış oldukları antibiyotikler açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında piperasilin/tazobaktam, karbapenem, colistin ve glikopeptit kullanımı anlamlı bulunmuş olup istatistiksel olarak aralarında fark vardı ($p<0.05$) (Tablo-16).

Tablo-16: CRE Enfeksiyonun Antibiyotikler İle İlişkisi

Kullanılan antibiotik	Vaka grubu (n) ve (%)	Kontrol gurubu (n) ve (%)	P değeri
3. kuşak sefalosporin	23(%32.9)	40(%28.6)	0.523
Ampisilin/Sulbaktam	9(%12.9)	27(%19.3)	0.244
Piperasilin/tazobaktam	31(%44.3)	29(%20.7)	< 0.001
Karbapenem	46(%65.7)	32(%22.9)	< 0.001
Glikopeptit	25(%35.7)	8(%5.7)	< 0.001
Colistin	19(%27.1)	9(%6.4)	< 0.001
Metronidazol	8(%11.4)	15(%10.7)	0.876

CRE Enfeksiyonun Antibiyotik kullanım Günü ile İlişkisi

Vaka ve kontrol grubu arasında kullanmış oldukları antibiyotiklerin süreleri açısından karşılaştırıldığında ise piperasilin/tazobaktam, karbapenem ve glikopeptit kullanım süresi anlamlı bulunmuş olup istatistiksel olarak aralarında fark vardı ($p<0.05$) (Tablo-17).

Tablo-17: CRE Enfeksiyonun Antibiyotik kullanım Günü ile İlişkisi

Kullanılan antibiyotik süresi	Vaka	Kontrol	P değeri
3.kuşak sefalosporin günü (ortalama± SS)	7.52±6.755	5.55±3.809	0.143
Piperasilin/ tazobaktam günü (ortalama± SS)	10.59±8.893	5.17±3.186	0.003
Karbapenem günü (ortalama± SS)	17.63±13.395	7.53±5.781	< 0.001
Glikopeptit günü (ortalama± SS)	12.16±6.408	7.13±4.291	0.047
Colistin günü (ortalama± SS)	13.74±10.148	7.40±4.742	0.074

CRE Enfeksiyonun Mortalite İle İlişkisi

Vaka ve kontrol grubu mortalite açısından birbirleri ile karşılaştırıldıklarında vaka grubunda 70 hastanın 39 u ex olmuş olup bunlardan 20 si CRE ye bağlı 19 u da CRE dışı nedenlerden dolayı ex olmuş. Kontrol grubunda ise 140 hastanın 29 u CRE dışı nedenlerden dolayı ex olmuş olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo-18).

Tablo-18: CRE Enfeksiyonun Mortalite İle İlişkisi

	Vaka grubu (n) ve (%)	Kontrol grubu (n) ve (%)	P değeri
Mortalite	39(%55.7)	29(%20.7)	< 0.001

Lojistik regresyon analizi

Vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler lojistik regresyon analizine dahil edildi. Bu analiz sonucunda; mekanik ventilasyon varlığı, CRE gelişmeden önce toplam yoğun bakım yatış süresi, APACHE-II Sınıf Skoru ve immünsüpresyon varlığı bağımsız risk faktörü olarak bulundu (Tablo-19).

Tablo-19: CRE enfeksiyonunda bağımsız risk faktörü olarak bulunan değişkenler

Değişkenler	Düzeltilmiş OO	(%95) GA	P değeri
Mekanik ventilasyon	6,795	(1,573-29,348)	0,010
APACHE-II Sınıf Skoru	4,079	(1,191-13,970)	0,025
İmmünsüpresyon	5,472	(1,839-16,278)	0,002
CRE gelişmeden önce toplam yoğun bakım yatış süresi	1,094	(1,037-1,153)	0,001

OO: Odds oranı, GA: Güven aralığı, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II

5. TARTIŞMA

Antibiyotiklere dirençli hastane kökenli patojenlerin yaygınlığının saptanması, etkili enfeksiyon kontrol stratejilerinin ve etkene yönelik uygun antibiyotik kombinasyonlarının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarda ve çoklu ilaç direnci gösteren GN bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda karbapenem grubu antibiyotikler büyük önem taşımaktadır. Karbapenem grubu ilaçlara direnç oranları ve dirençten sorumlu olabilecek enzimler her ülke ve merkeze göre değişiklikler göstermekte olup bu oran yıllar içinde artmaktadır. Son yıllarda CRE tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çok önemli bir sorun haline gelmiş olup hastanemizde 2014 yılında CRE vakaları görülmeye başlandı. 2014 yılı sonunda 13 CRE vakası saptanırken 2015 yılında bu sayı hızla artarak 2015 yılı sonunda 70'e ulaşmıştır.

Literatür taraması yapıldığında CRE gelişimi açısından birçok risk faktörü mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda CRE için immünsüpresyonun risk faktörü olduğu belirtilmiştir (84,85). Bizim çalışmamızda da immünsüpresyon varlığı CRE gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Ayrıca çalışmamızda mekanik ventilasyon varlığı, CRE gelişmeden önce toplam yoğun bakım yatış süresi ve APACHE-II Sınıf Skoru yüksekliği de CRE gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Hastane enfeksiyonları ve dolayısıyla CRE gelişimi açısından konak ve çevre ile ilişkili birçok risk faktörü mevcuttur. Günümüzde teknoloji ve tıp biliminin ilerlemesi ile hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde birçok invaziv girişim yapılmaktadır. Ayrıca bu girişimlerin sıklığı da artmaktadır. Hastaya uygulanan pek çok girişim CRE gelişimi açısından risk faktörü olabilmektedir. CRE enfeksiyonunun invaziv girişimler ile olan ilişkisi literatür eşliğinde incelendiğinde; santral venöz kateter varlığı, trakeostomi varlığı, mekanik ventilatör kullanımı, abdominal invaziv girişim varlığı CRE için risk faktörü olarak tespit edildi (84,86-88). Trakeostomi tüpü ve abdominal dren varlığının solunum ve gastrointestinal mukozada kolayca hasara yol açabileceği ve bu hasarın vücut direncini düşürüp CRE enfeksiyonuna yol açabileceği düşünülmüş. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; invaziv cihaz kullanımı,

total parenteral beslenme süresi karbapenem direnci için risk faktörleri olarak bulundu (89). Başka bir çalışmada ise üriner kateter kullanımı, invaziv girişimlerin yapılması ve mekanik ventilasyon süresinin uzaması, CRE gelişimi açısından risk faktörü olarak bulundu (90). Bizim çalışmamızda da literatür sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiş olup çalışmamız sonucunda endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, idrar sondası, TPN kullanımı, SVK kullanımı ve trakeostomi varlığı CRE gelişimi açısından risk faktörü olarak bulundu.

Genel durumu kötü olan hastalara ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastalara sık invaziv girişim uygulanmaktadır (SVK takılması, nazogastrik tüp takılması, mekanik ventilasyon, TPN alımı vb.). Bu değişkenlerin karbapenem direnci için risk faktörü olarak bulunması altta yatan hastalığın ağırlığının yeterince kontrol edilememesi ile ilişkili olabileceği gibi invaziv girişim uygulanan hastalar sağlık personelinin bakım veya tedavi vermek amacıyla çok sık temas ettiği hastalar olduğundan başta temas öncesinde el hijyeni olmak üzere, enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması nedeniyle bu hastalara karbapenem dirençli mikroorganizmaların daha kolay bulaştığı ve bu değişkenlerin bir risk faktörü olduğu da düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızda bazı invaziv girişim sürelerinin uzamış olması da CRE için risk faktörü olarak tespit edildi. Çalışmamızın sonucunda; CRE öncesi idrar sondası, endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon, SVK, TPN alımı, nazogastrik, abdominal dren sürelerinin uzamış olması CRE için risk faktörü olarak bulundu. Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun az olması, hastalara uygulanan girişimlerin sayısının çok olması ve bu girişimlerin süresinin uzamış olması CRE için risk faktörüne yol açabileceği düşünülmektedir.

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ); aynı anda çok sayıda hastaların izlendiği, altta yatan hastalıkların sık olduğu, hastalara uygulanan invaziv işlemlerin sıklığı ve sık kullanılan antimikrobikler nedeniyle antimikrobiyal direncin oluşmasında ve bu direncin yayılmasında kritik ünitelerdir (91). Papadimitriou-Olivgeris ve arkadaşlarının 2012 de yapmış oldukları bir çalışmada yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların %13'ünün KPC ile kolonize olduğunu tespit etmişler. 2013 te yapmış oldukları başka bir çalışmada ise hastaların YBÜ'de kaldıkları süre içerisinde %75'inin KPC ile kolonize olduğunu bulmuşlar (92,93). Bizim çalışmamızda da

CRE gelişmeden önce toplam yoğun bakım yatış süresinin uzaması ve aynı şekilde hastanede toplam yatış süresinin uzamış olması CRE için risk faktörü olarak bulundu.

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bakterisid veya bakteriostatik etkinlikleri olan ve insan sağlığı açısından büyük öneme sahip ilaçlardır. Bu ilaçların etki spektrumlarının, farmokokinetik özelliklerinin bilinmeden, uygun olmayan doz ve sürelerde verilmesi ve ülkemizde hastanelerde en sık reçete edilen ilaç grubu olması nedeni ile antibiyotiklere hızla direnç gelişmektedir. Günümüzde çeşitli antibiyotiklerin toplumda tüketiminin artması, immün sistemi bozulmuş hastaların sayısının artması gibi nedenlerle de mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. CRE enfeksiyonunun antibiyotiklerle olan ilişkisi incelendiğinde 3. veya 4. Kuşak sefalosporin kullanımı, glikopeptit ve karbapenem kullanımını bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi (84,95). Başka bir çalışmada ise penisilin grubu antibiotik kullanımı ve glikopeptit kullanımının risk faktörü olduğu bildirildi (94). Ülkemizde Dizbay ve arkadaşları tarafından 2014 te yapılan çalışmada ise; 3 ay öncesinde antibiyotik kullanımının özellikle imipenem ve sefoperazon/sulbaktam kullanımının CRE gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlendi (96). Hyle ve arkadaşlarının 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nden yaptıkları çalışmada da son 30 gün içinde β -laktam antibiyotik kullanımı ve karbapenem kullanımının CRE için risk faktörü olduğu tespit edildi (97). Bizim çalışmamızda; CRE gelişimi açısından antibiotikler ve süreleri ile olan ilişki incelendiğinde piperasilin /tazobaktam, karbapenem, glikopeptit ve colistin kullanımı risk faktörü olarak tespit edildi. Antibiyotiklerin sürelerinin CRE ile ilişkisi incelendiğinde ise piperasilin /tazobaktam günü, karbapenem günü ve glikopeptit kullanım gününün uzaması ile risk faktörü arasında ilişki bulundu. Çalışmamızın sonucunda Glikopeptid kullanımının risk faktörü olarak bulunmasının bu ilaçların kritik hasta grubunda kullanılması ile ilişkili olabileceği gibi, glikopeptid grubu antibiyotiklerin gastrointestinal sistem florasındaki gram-pozitif mikroorganizmaları baskılayarak karbapenem dirençli suşların yerleşmesi için uygun bir ortama yol açmış olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın sonucunda 3. Kuşak sefalosporin ve ampisilin/sulbaktam gibi ilaçların CRE için risk faktörü olarak bulunmamış olmasının bu ilaçların hastanemizde

ampirik tedavide en sık kullanılan ilaçlar olup hem vaka hem de kontrol grubunda sık kullanılmış olabileceği düşünülmektedir. Karbapenem ve colistin kullanımının CRE için risk faktörü olarak tespit edilmesinin ise hastanemizde karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* ve *Pseudomonas* gibi dirençli mikroorganizmaların sayısının artmış olmasından dolayı bu ilaçların sık kullanılmış olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Literatürde CRE enfeksiyonunun APACHE-II skoru ile olan ilişkisi incelendiğinde Biehle LR ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 30 günlük mortalitenin başlangıç APACHE-II skoru ile ilişkili olduğu gösterildi (98). On yedi Karaciğer trasplantlı hastanın incelendiği başka bir çalışmada da APACHE-II skoru gibi CRE ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarının yoğun bakım ünitesindeki ölümleri ile ilişkili olduğu bulundu (99). Bizim çalışmamızda APACHE-II skoru vaka grubunda yüksek oranda olup CRE enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörü olarak bulundu.

Yapılan birçok çalışmada CRE suşları ile enfekte olan hastalarda %24 ila %65 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiş ve karbapenemlere direnç, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu (72,100,101). Bizim çalışmamızda da CRE ile enfekte olan 70 hastanın 39 u ölümle sonuçlanmış olup mortalite oranımız %55.7 gibi yüksek bir oranda bulundu. CRE’de tedavi seçenekleri kısıtlı olup antibiyogram sonuçlarına göre çeşitli kombinasyon tedavileri verilmektedir. Mortalitenin bu kadar yüksek olmasının önemli nedenlerinden biri etkin bir tedavi seçeneğinin olmamasıdır. Tedavide kullanılan colistin gibi ilaçların yan etkilerinden dolayı sürekli ilaç revizyonu yapılması da mortalite artışına yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca bu suş ile enfekte olan hastalar komorbidite nedeniyle sık sık hastanede yatmakta olup hastanedeki yatış süreleri de uzundur. CRE üremesi olduktan sonra tedavi aşamasında da hastaların uzun süre hastanede yatması gerekmektedir. Yatış süresinin uzun olması ve bu süre içinde hastaya uygulanmak zorunda olunan invaziv girişim sayısının artmasından dolayı da mortalitenin artmış olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastane enfeksiyonları; morbidite ve mortalite oranlarını ve hastanede kalış süresini önemli ölçüde arttıran enfeksiyonlardır. CRE enfeksiyonları da son zamanlarda hastane enfeksiyonlarına yol açan etkenler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Karbapenem dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların önlenmesinde enfeksiyon kontrol yöntemlerinden taviz verilmemelidir.

CRE etkeni ile oluşan enfeksiyonları azaltmak için, düzenli olarak sürveyans sonuçları takip edilmeli, enfeksiyon kontrol komitesinin önerileri dikkate alınmalı, hastalarla temas durumunda başta el hijyeni olmak üzere standart önlemlere, izolasyon ve enfeksiyon kontrol kılavuzlarına dikkat edilmelidir. Hastane personeline sık sık eğitim verilmeli ve bu eğitimlerin etkinliği gözden geçirilmelidir.

CRE enfeksiyonunu önleme açısından invaziv girişimlerin endikasyonları iyi konulmalı, gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılmalı ve invaziv girişimlerin endikasyonunun ortadan kalktığı en kısa sürede invaziv girişimler sonlandırılmalıdır.

Her ünite kendi bakteriyel etken dağılımını ve antibiyotik duyarlılıklarını mutlaka takip etmeli, rehber ve algoritmalar oluşturmaktadır. Tedavi başlanacak hastalarda akılcı antibiyotik kullanımından ödün verilmemelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1-Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1791-1798.
- 2-Jacoby, G.A. and L.S. Munoz-Price, *The new beta-lactamases*. *N Engl J Med*, 2005. 352(4): p. 380-91.
- 3-Peleg, A.Y. and D.C. Hooper, *Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria*. *N Engl J Med*, 2010. 362(19): p. 1804-13.
- 4-MacKenzie, F.M., et al., *Emergence of a carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae*. *Lancet*, 1997. 350(9080): p. 783.
- 5-Hong, T., et al., *Escherichia coli: development of carbapenem resistance during therapy*. *Clin Infect Dis*, 2005. 40(10): p. e84-6.
- 6-Kim, S.Y., et al., *Prevalence and mechanisms of decreased susceptibility to carbapenems in Klebsiella pneumoniae isolates*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2007. 57(1): p. 85-91.
- 7-Min-Hyok Jeona, S.-H.C., Yee Gyung Kwakbc, Jin-Won Chungbc, Sang-Oh Leebc, Jin-Yong Jeongbcd, Jun Hee Woobc, Yang Soo Kim, *Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant Escherichia coli among hospitalized patients*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2008. 62(4): p. 402-406.
- 8-Samra, Z., et al., *Outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel*. *Int J Antimicrob Agents*, 2007. 30(6): p. 525-9.
- 9-Uş E, Tekeli A, Arıkan Akan O, Dolapçı I, Şahin F, Karahan ZC. [Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated between 2004-2007 in Ankara University Hospital, Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2010 ;44(1):1-10.

10-Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. , 2009: MMWR. Morbidity and mortality weekly report. p. 256-260.

11-Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(12):1099-106.

12-Enterobacteriaceae, in Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, G.F. Brooks, Butel, J.S, Morse, S.A, Editor 2004, The McGraw - Hill Companies: Boston. p. 248-262

13-The Enterobacteriaceae: An Overview, in Microbiology, R.W. Bauman, Editor 2004, Pearson Education: San Francisco. p. 571-576.

14-Hariharan, H., Weinstein, R.A, Enterobacteriaceae, in Hospital Epidemiology and Infection Control, C.G. Mayhall, Editor 1996, Williams&Wilkins: Baltimore, Maryland. p. 345-363.

15-Erdem B. Enterobacteriaceae In: Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:471-517.

16-Donnenberg MS. “Enterobacteriaceae” İçinde: Mandell GL, Bannett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 2567-2587

17-Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. (1994). Enterobacteriaceae. “Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology ” Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM (Editörler). Mosby, Baltimore. 362-387

18-Bilgehan H. (1992). Enterobacteriaceae. “Klinik Mikrobiyolojik Tanı” Fakülteler Kitabevi, Ankara. 387-411.

- 19**-Ryan KJ. (1994). Enterobacteriaceae. “Sherris medical Microbiology (an Introduction to Infectious Diseases)” Ryan KJ (Editör). Prentice-Hall International, Montreal. 323-29.
- 20**-Friedman, N.D., et al., *Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections*. Ann Intern Med, 2002. 137(10): p. 791-7.
- 21**-Linares, L., et al., *Klebsiella pneumoniae infection in solid organ transplant recipients: epidemiology and antibiotic resistance*. Transplant Proc, 2010. 42(8): p. 2941-3.
- 22**-Holt, J. G., Krieg, N.R., Sneath, P.H.A., Staley, J.T., Williams, S.T., (9th ed.). 1994. Bergey’s Manual of Determinative Bacteriology. (9th Edition). Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD.
- 23**-Janda, J. M., Abbott, S.L., 1998. The Enterobacteria. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia, PA.
- 24**-Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharm Res* 2001;18:1391-1399.
- 25**-Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.2. baskı. Nobel tıpkitapevleri, 2002; cilt1: sayfa182-93
- 26**-Şenol E. Karbapenemler ve Monobaktamlar In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar Cilt 1 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:288-94.
- 27**-Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current status of newer carbapenems. *Curr Med Chem* 2009; 16: 564-75.
- 28**-Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:331-344.

29-Clinical and Laboratory Standards Institute, M100-S24 performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement january 2014;55

30-Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi, MİK ve zon çapı değerlendirmek için sınır değer tabloları 01.01.2014;4.0:5

31-Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Testleri Komitesi, MİK ve zon çapı değerlendirmek için sınır değer tabloları 01.01.2015;5.0:5

32-Avrupa Antimikrobik Duyarlılık Komitesi (EUCAST) klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama klavuzu, temmuz 2013;1.0:4

33-Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, MacDonald JS. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985;78:3-21.

34-Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985;27:197-231.

35-Endtz HP, Dijk WC, Verbrugh HA and Mustin Study Group. Comparative in vitro activity of meropenem against selected pathogens from hospitalized patients in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:149-56.

36-Yang Y, Bhached N, Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: Permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:75-84.

37-Jackson JJ, Kroop H. Beta-lactam antibiotics induced release of free endotoxin: In vitro comparison of penicillin-binding protein (PBP)2-specific imipenem and PBP3- specific ceftazidim. *J Infect Dis* 1992;165:1033-41.

38-Gudmundsson S, Erlendsdttir H, Gattfrendsson M, Gudmundsson A: The postantibiotics effect induced by antimicrobial combinations. *Scand J Infect Dis* 1990;74:80-93.

- 39-**Yoshimura F, Nikaido H. Diffusion of beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985;27:197-231.
- 40-**White R, Friedrich L, Burgess D, Warkentin D, Bosso J. Comparative in vitro pharmacodynamics of imipenem and meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:904-908.
- 41-**Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995;36 Suppl A:1-17.
- 42-**Gill CJ, Jackson JJ, Gerckens LS, Pelak BA, Thompson RK, Sundelof JG, *et al*. In vivo activity and pharmacokinetic evaluation of a novel long-acting carbapenem antibiotic, MK-826 (L-749,345). *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1996-2001.
- 43-**Keating GM, Perry CM. Ertapenem: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2005;65:2151-2178.
- 44-**El-Gamal MI, Oh CH. Current status of carbapenem antibiotics. *Curr Top Med Chem* 2010;10:1882-1897.
- 45-**Başaran S, Korten V. Doripenem: Klinik Uygulamada Yeni Bir Karbapenem. *Klimik Journal/Klimik Dergisi* 2010;23.
- 46-**Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Disease* 1989;27(Suppl 1):93-9.
- 47-**Bradford PA, Urban C, Mariano N, *et al*. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:563-9.
- 48-**Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:223-32.

49-Nordmann, P.,Poirel, L. (2002) Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 8 (6), 321-331.

50-SGB, A. (1997) carbapenemases. *ANKEM*, 11, 221-225.

51-Minami S, Akama M, Araki H, et al. Imipenem and cephem resistant *Pseudomonasaeruginosa* carrying plasmids coding for class B beta-lactamase. *J AntimicrobChemother*.1996;37:433-4.

52-Wei ZQ, Du XX, Yu YS, Shen P, Chen YG, Li LJ. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:763-765.

53-Tsakris A, Kristo I, Poulou A, Markou F, Ikonomidis A, Pournaras S. First occurrence of KPC-2-possessing *Klebsiella pneumoniae* in a Greek hospital and recommendation for detection with boronic acid disc tests. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1257-1260.

54-Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007,20:440-458, table of contents.

55-Ambler RP, Coulson AF, Frere JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, *et al.* A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J* 1991;276 (Pt 1):269-270.

56-Watanabe, M., Iyobe, S., Inoue, M.,Mitsuhashi, S. (1991) Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35 (1), 147-151.

57-Walsh, T.R., Toleman, M.A., Poirel, L., Nordmann, P. (2005) Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews*, 18 (2), 306-325.

58-Poirel, L., Nordmann, P. (2006) Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12 (9), 826-836.

59-W. Jamala, M.S., N. Dehrah, G. Al Hashem, M. Shahina and V.O. Rotimia, , *Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant next term Acinetobacter baumannii outbreak in an intensive care unit* *Journal of Hospital Infection*, 2009. 72(3): p. 234-242.

60-Wang-Huei Sheng, J.-T.W., Shu-Ying Lib, Yu-Chi Lin, Aristine Cheng, Yee-Chun Chena and Shan-Chwen Changa,, *Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities and synergistic activities of antimicrobial combinations against carbapenem-resistant next term Acinetobacter species: Acinetobacter baumannii versus Acinetobacter genospecies 3 and 13TUstar, open*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2011. 70(3): p. 380-386.

61-Shmuel Benenson, S.N.-V., Yehuda Carmeli, Amos Adler, Jacob Strahilevitz, Allon E. Moses, Colin Block, *Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae endocarditis in a young adult: Successful treatment with gentamicin and colistin*. *International Journal of Infectious Diseases*, 2009. 13: p. 295-298.

62-Ryan K. Shieldsa, E.J.K., Brian A. Potoski, Yohei Doi, Jennifer M. Adams-Haduch, Fernanda P. Silveira, Yoshiya Toyoda, Joseph M. Pilewski, Maria Crespo, A. William Pasculle, Cornelius J. Clancy, M. Hong Nguyen, *High mortality rates among solid organ transplant recipients infected with extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii: using in vitro antibiotic combination testing to identify the combination of a carbapenem and colistin as an effective treatment regimen.* Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 70, 2011. 70: p. 246-252.

63-Bellais S, Mimos O, Léotard S, Jacolot A, Petitjean O, Nordmann P. Efficacy of beta-lactams for treating experimentally induced pneumonia due to a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase-producing strain of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(6):2032-4.

64-Alexander BT, Marschall J, Tibbetts RJ, Neuner EA, Dunne WM Jr, Ritchie DJ. Treatment and clinical outcomes of urinary tract infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae in a retrospective cohort. Clin Ther. 2012;34(6):1314-23.

65-Woodford N, Tierno PM Jr, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, Painter RE, Suber DF, Shungu D, Silver LL, Inglima K, Kornblum J, Livermore DM. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(12):4793-9.

66-Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. Clin Infect Dis. 2005;41(11):1549-56.

67-Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(8):3026-9.

- 68**-Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):567-70.
- 69**-Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, Inkaya A C, De Pascale G, Grilli E, Tumbarello M, Akova M. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):851-8.
- 70**-Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of adouble-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2388-90.
- 71**-Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P. Therapeutic options for infections with Enterobacteriaceae producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol*. 2011;6(6):653-66.
- 72**-Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*:(when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect*. 2011 Aug;17(8):1135-41.
- 73**-Turton, J.F., Ward, M.E., Woodford, N., Kaufmann, M.E., Pike, R., Livermore, D.M. ve diğerleri. (2006) The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS microbiology letters*, 258 (1), 72-77.
- 74**-Stapleton, P.D., Shannon, K.P., French, G.L. (1999) Carbapenem resistance in *Escherichia coli* associated with plasmid-determined CMY-4 beta-lactamase production and loss of an outer membrane protein. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43 (5), 1206-1210.

- 75-**Hawkey PM, Xiong J, Ye H, Li H, M'Zali FH. Occurrence of a new metallo-beta-lactamase IMP-4 carried on a conjugative plasmid in *Citrobacter youngae* from the People's Republic of China. *FEMS Microbiol. Lett.* 2001; 194, 53-7.
- 76-**Nouér SA, Nucci M, de-Oliveira MP, Pellegrino FL, Moreira BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(9):3663-7.
- 77-**Peleg AY, Bell JM, Hofmeyr A, Wiese P. Inter-country transfer of Gram-negative organisms carrying the VIM-4 and OXA-58 carbapenem-hydrolysing enzymes. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(4):794-5.
- 78-**Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):228-36.
- 79-**Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(8):3026-9.
- 80-**Aktaş Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(7):695-6.
- 81-**Poirel L, Ozdamar M, Ocampo-Sosa AA, Türkoglu S, Ozer UG, Nordmann P. NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* now in Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2784-5.
- 82-**Budak S, Aktaş Z, Erdem H. Enterik gram-negatif bakterilerde laboratuardan kliniğe karbapenemazlar. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2012;1:11

83-Crespo, M.P., Woodford, N., Sinclair, A., Kaufmann, M.E., Turton, J., Glover, J. ve diğerleri. (2004) Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *Journal of clinical microbiology*, 42 (11), 5094-5101.

84-Wang Q, Zhang Y, Yao X, Xian H, Liu Y, Li H, Chen H, Wang X, Wang R, Zhao C, Cao B, Wang H. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* nosocomial infections Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016 Jul 11

85-Brooke M. Miller, Steven W. Johnson Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a community hospital: Development of a bedside clinical score for risk assessment Am J Infect Control. 2016 Feb;44(2):134-137

86-Jiao Y, Qin Y, Liu J, Li Q, Dong Y, Shang Y, Huang Y, Liu R. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. Pathog Glob Health. 2015 Mar;109(2):68-74.

87-Mittal G, Gaiind R, Kumar D, Kaushik G, Gupta KB, Verma PK, Deb M. Risk factors for fecal carriage of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* among intensive care unit patients from a tertiary care center in India. BMC Microbiol. 2016 Jul 8;16(1):138.

88-Giannella M¹, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, Losito AR, Corcione S, Saffioti C, Bartoletti M, Maiuro G, Cardellino CS, Tedeschi S, Cauda R, Viscoli C, Viale P, Tumbarello M. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2014 Dec;20(12):1357-1362.

- 89-**Budak S, Oncul O, Aktas Z, Acar A, Ozyurt M, Turhan V, Erdem H, Gorennek L. The determination of carbapenem resistance in *Escherichia coli* and *Pneumoniae* isolates related to nosocomial infections and the evaluation of risk factors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(1):113-22
- 90-**Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(4):1151-61.
- 91-**Brusselsaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011 23;1:47.
- 92-**Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, Filos KS. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(12):2976-81.
- 93-**Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, Anastassiou ED, Filos KS. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;77(2):169-73.
- 94-**Ling ML, Tee YM, Tan SG, Amin IM, How KB, Tan KY, Lee LC. Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015 Jun 23;4:26.
- 95-**Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *South Med J*. 2011 ;104(2):106-10.
- 96-**Dizbay M, Guzel Tunccan O, Karasahin O, Aktas F. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella spp.* infections in a Turkish university hospital: epidemiology and risk factors. *J Infect Dev Ctries*. 2014 ;8(1):44-9.

97-Hyle, E.P., Ferraro, M.J., Silver, M., Lee, H.,Hooper, D.C. (2010) Ertapenem-resistant Enterobacteriaceae: risk factors for acquisition and outcomes. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 31 (12), 1242-1249.

98-Biehle LR, Cottreau JM, Thompson DJ, Filipek RL, O'Donnell JN, Lasco TM, Mahoney MV, Hirsch EB. Outcomes and Risk Factors for Mortality among Patients Treated with Carbapenems for Klebsiella spp. Bacteremia. PLoS One. 2015 Nov 30;10(11):e0143845.

99-Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, Iosifidis E, Roilides I, Theodoridou T, Piperidou M, Orphanou A, Passakiotou M, Imvrios G, Fouzas I, Papanikolaou V, Gritsi-Gerogianni N. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Transplant Proc. 2014 Nov;46(9):3216-8

100-Deshpande LM, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: report from the MYSTIC Program (1999-2005). Diagn Microbiol Infect Dis. 2006;56(4):367-72.

101-Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):1028–1033.

8. EKLER

EK-1

CRE Enfeksiyonunun Risk Faktörleri ve Mortalite İle İlişkisi (Retrospektif Vaka-Kontrol Çalışması)

Ad - Soyadı:	Son 6 ayda hastanede yatış öyküsü :
Dosya no:	Son 6 ayda antibiyotik kullanım öyküsü :
Cinsiyet: E () K ()	Yatış tanısı :
Yaş:	Yattığı servis:
CRE gelişmeden önce toplam yoğun bakım yatış süresi:	CRE gelişim tanısı : ☐ Pnömoni ☐ Bakteriemi ☐ Sepsis ☐ Septik şok ☐ Ürosepsis ☐ Komplike deri yumuşak doku enfeksiyonu ☐ Komplike idrar yolu enfeksiyonu ☐ Diğer
CRE gelişmeden önce toplam yatış süresi:	Alınan materyal: ☐ Endotrakeal aspirat kültürü ☐ Kan ☐ İdrar ☐ Yara ☐ Dren ☐ Plevral mai
Üreyen CRE cinsi: ☐ K.pneumonia ☐ E.coli ☐ Enterobacter colaca ☐ Enterobacter asburiae ☐ Enterobacter aerogenes	APACHE-II skoru: APACHE-II sınıf skoru: ☐ APACHE < 20 ☐ APACHE-II ≥ 20 Sonuç: ☐ Taburcu ☐ CRE ye bağlı ex ☐ CRE dışı ex ☐ Sevk ☐ Halen takibi devam etmekte

Altta yatan hastalıklar ve komorbidite durumu :

Altta yatan hastalık	Var ☐	Yok ☐
Diabetes mellitus	Var ☐	Yok ☐
Hipertansiyon	Var ☐	Yok ☐
KOAH	Var ☐	Yok ☐
KAH	Var ☐	Yok ☐
KBY	Var ☐	Yok ☐
SVO	Var ☐	Yok ☐
Renal hastalık	Var ☐	Yok ☐
Hematolojik malignite	Var ☐	Yok ☐
Kranial tümör	Var ☐	Yok ☐
Solid organ malignitesi	Var ☐	Yok ☐
Karaciğer sirozu	Var ☐	Yok ☐
Transplantasyon	Var ☐	Yok ☐
immünsüpresyon	Var ☐	Yok ☐
İmmünsüpressif durum		
Streoid kullanımı	Var ☐	Yok ☐
Kemoterapi kullanımı	Var ☐	Yok ☐
Radyoterapi kullanımı	Var ☐	Yok ☐
65 yaş ve üstü olmak	Var ☐	Yok ☐
Gebelik	Var ☐	Yok ☐
Dekübit ülseri	Var ☐	Yok ☐

CRE öncesi Yapılan invaziv girişim durumu:

İdrar sondası Evet ise CRE öncesi idrar sondası günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Endotrakeal entübasyon Evet ise Endotrakeal entübasyon günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Mekanik ventilasyon Evet ise Mekanik ventilasyon günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Santral venöz kateter(SVK) kullanımı Evet ise SVK günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Nazogastrik kullanımı Evet ise nazogastrik günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı Evet ise TPN günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Orogastrik beslenme Evet ise Orogastrik beslenme günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Perkütan enteral gastrostomi (PEG) Evet ise PEG günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Abdominal dren Evet ise Abdominal dren günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Trakeostomi Evet ise Trakeostomi günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Torax tüpü varlığı Evet ise Torax tüpü günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Hemodiyaliz	Evet ☐	Hayır ☐
Bronkoskopi	Evet ☐	Hayır ☐

CRE öncesi kullanılmış olan Antibiyotik :

1.kuşak sefalosporin kullanımı Evet ise 1.kuşak sefalosporin kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
3.kuşak sefalosporin kullanımı Evet ise 3.kuşak sefalosporin kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Aminoglikozid kullanımı Evet ise Aminoglikozid kullanım günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Ampisilin/sulbactam kullanımı Evet ise Ampisilin/sulbactam kullanım günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Piperasilin/tazobactam kullanımı Evet ise Piperasilin/tazobactam kullanım günü	Evet ☐	Hayır ☐

Sefoperazon/sulbactam kullanımı Evet ise Sefoperazon/sulbactam kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Karbapenem kullanımı Evet ise Karbapenem kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Glikopeptit kullanımı Evet ise Glikopeptit kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Tigesiklin kullanımı Evet ise Tigesiklin kullanım günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Kinolon kullanımı Evet ise Kinolon kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Linezolid kullanımı Evet ise Linezolid kullanım günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Daptomisin kullanımı Evet ise Daptomisin kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Colistin kullanımı Evet ise Colistin kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Sulbactam kullanımı Evet ise Sulbactam kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Metronidazol kullanımı Evet ise Metronidazol kullanım günü :	Evet ☐	Hayır ☐
Flukonazol kullanımı Evet ise Flukonazol kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Amfoterisin B kullanımı Evet ise Amfoterisin B kullanımigünü:	Evet ☐	Hayır ☐
Caspofungin kullanımı Evet ise Caspofungin kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Vorikonazol kullanımı Evet ise Vorikonazol kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Anidulafungin kullanımı Evet ise Anidulafungin kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Asiklovir kullanımı Evet ise Asiklovir kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Makrolid kullanımı Evet ise Makrolid kullanım günü:	Evet ☐	Hayır ☐
Klindamisin kullanımı Evet ise Klindamisin kullanım günü	Evet ☐	Hayır ☐

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
126					
KARAR					
Doç. Dr. Fatma BOZKURT, Arş. Gör. Dr. Mehmet Zeki KORTAK isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Karbapenem dirençli enterobacteriaceae enfeksiyonlarında risk faktörleri" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.					
Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Risk factors for infections of carbapenem-resistant enterobacteriaceae" planned by Fatma BOZKURT, Mehmet Zeki KORTAK has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number) :		Tarih (Date): 26.02.2016		Saat (Hour): 13:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Aydın ECE			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÖN VANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
2	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	A. Çetin TANIRKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Mikrobiyoloji	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Medikal	
11	Arş. Gör.	Süleyman KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anestezi	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs DİYARBAKIR
Telefon: +90 412 248 80 01-16-4631 Faks: +90 412 248 84 40 kuznet@diyar@unel.com