



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Savaş KANSOY



**KARBAPENEM DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA
ÜREMESİ OLAN PEDIATRİ HASTALARININ TESPİTİ,
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÖZELLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ, KULLANILAN İLAÇLAR VE
KARBAPENEM DİRENCİ OLMAYAN GRAM(-)
BAKTERİ ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nur BEKMEZCİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fadıl Vardar

İZMİR-2015

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Savaş KANSOY'a, tezimin hazırlanmasında her zaman yanımda olan danışman hocam Prof. Dr. Fadıl VARDAR'a, tez çalışması boyunca her konuda yardım aldığım Uzm.Dr. Zümrüt ŞAHBUDAK, Uzm.Dr. Semra ŞEN ve Uzm.Dr. Gülhadiye AVCU'ya, beraber çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım dört yıllık eğitimimde katkıları olan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve gece gündüz her konuyu danışabildiğim tüm uzmanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ege Üniversitesi Çocuk Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimimin sonlarına yaklaşmaktayım. Bu süreçte her zaman yanımda olan, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, kendisinden çok şey öğrendiğim ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Neslihan EDEER KARACA'ya teşekkür ederim.

Tez hazırlanmasında ortak çalıştığım, araştırmamda her konuda yardımcı olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Şöhret Aydemir ve Dr. Mehmet Soylu'ya, istatistiksel analizlerin hazırlanmasında emeği geçen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Yard. Doç. Dr. Timur Köse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Hayattaki en büyük şansım olan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Nur BEKMEZCİ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
TABLolar VE ŞEKİLLER	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Gram negatif mikroorganizmalar	4
2.2. Karbapenem grubu antibiyotikler	5
2.3. Karbapenem direnci	16
2.4. Gram negatif mikroorganizmalar ve karbapenem direnci ile ilişkileri...19	
2.4.1.Pseudomonas aeruginosa	19
2.4.2.Klebsiella pneumoniae.....	20
2.4.3 Acinetobacter baumannii.	20
2.4.4 Escherichia coli	20
2.4.5 Enterobacter cloacae.	21
2.4.6 Achromobacter xylosoxidans.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hastane bilgileri.....	22
3.2. Veri Toplama	22
3.3. Mikrobiyoloji	23
3.4. Tanımlama	23
3.5. İstatiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	42
8. ÖZET.....	50
9. SUMMARY	53
10.EKLER.....	55
10.1.1. Etik Kurul Onayı (EÜTF)	55
10.1.2. Etik Kurul Onayı (Sağlık Bakanlığı).....	56
10.2. Olgu Rapor Formu	58

KISALTMALAR

AB	: Antibiyotik
ABD	: Anabilim Dalı
CRP	: C – Reaktif Protein
ÇİD	: Çoklu İlaç Direnci
EDTA	: Etilendiaminotetraasetik Asid
EÜTF	: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
GGs	: Guiana Genişletilmiş Spektrum
GSBL	: Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
GN	: Gram Negatif
IMI	: İmipenem Hidrolizleyen
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KPK	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> Karbapenemazı
LPS	: Lipopolisakkarit
MBL	: Metallo-Beta-Laktamaz
MIK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
NDM	: New Delhi Metallo-beta-laktamaz
NFGN	: Non-fermentatif Gram Negatif
NMC	: Non-Metalloenzim Karbapenemaz
PBP	: Penisilin Bağlayan Proteinler
SME	: <i>Serratia marcescens</i> Enzimi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TMP/SMX	: Trimetoprim / Sülfametaksazol
VİP	: Ventilator İlişkili Pnömoni
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YD	: Yenidoğan
YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR

Tablo 1. Olgu grubu ve kontrol grubunda cinsiyet, primer hastalık, enfeksiyon odağı

Tablo 2. Olgu ve kontrol grubunda Gram(-) mikroorganizma üremesi olan materyaller

Tablo 3. Olgu ve kontrol grubunda üreme öncesinde antibiyotik kullanımının karşılaştırılması

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubu için risk faktörleri

Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarında sepsis ile septik şok karşılaştırması

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubu materyallerinde üreyen bakteriler ve enfeksiyon odağı

Tablo 7. Olgu ve kontrol gruplarında antibiyogramların karşılaştırılması

Tablo 8. Tedavide kullanılan antibiyotikler ile negatif kültür elde etme sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 9. Mortalitede belirleyici faktörler

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesi küreselleşmiş bir sorun olup özellikle hastane enfeksiyonlarında tedaviyi zorlaştıran, mortaliteyi ve tedavi maliyetlerini artıran önemli bir unsurdur. Bu kapsamda; Gram-negatif (GN) bakterilerdeki direncin çok hızlı yayılması özellikle yoğun bakımlarda, kullanımdaki antibiyotiklerin hemen hepsine dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açarak son derece tehlikeli gelişmelere neden olmaktadır. Bu konuda kaynağı Batı ülkeleri olan çoğu yayın yetişkin hastalar üzerinedir, pediatrik yaş grubunda klinik özellikleri, antibiyotik duyarlılıkları ve risk faktörlerini inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır(1). Karbapenem direnci ile çoklu ilaç direnci(ÇİD)'nde artış tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta ve kritik hastalarda fataliteyi artırmaktadır(2).

Karbapenem direnci gelişen hastaların demografik özelliklerinin, predispozan faktörlerinin, üreme öncesi ve sonrasında uygulanan tedavilerinin incelendiğı çalışmalar ülkemizde oldukça sınırlıdır. Gram(-) bakteri üremesi olan hastaların sıklığını, risk faktörlerini, mortalite ve morbidite ile ilişkisini belirlemek amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu nedenle olgu (karbapenem dirençli Gram(-) mikroorganizma üremesi olan) ve kontrol (karbapenem duyarlı Gram(-) mikroorganizma üremesi olan) gruplarının karşılaştırılmalı olarak incelendiğı çalışmamız planlanmıştır.

Endotoksin olan lipopolisakkarit (LPS) içeren Gram(-) mikroorganizmalar patojenitesi oldukça yüksek mikroorganizmalardır. En sık karşılaşılan Gram(-) bakteriler *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.'dir. Bu Gram(-) bakteriler ile gelişen nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde karbapenem grubu antibiyotikler tercih edilmekle birlikte, yoğun bakım servislerinde uzun süreli yatışı olan, invaziv girişim uygulanan hastalarda uzun süreli antibiyotik kullanımına bağılı olarak artan karbapenem direnci bildirilmektedir. Bu bakteriler karbapenemlere karşı çoğunlukla karbapenemaz üreterek yayılabilmekte ve dünya çapında aciliyeti olan sorunlar haline gelmektedirler(1,3,4).

Karbapenem grubu antibiyotikler kromozomal sefalosporinaz, Genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) taşıyan bakterilere karşı etkin olan önemli bir tedavi olarak kabul edilmektedir(5). Son yıllarda artış gösteren karbapenem hidrolize eden beta laktamazlar karbapenemaz olarak adlandırılmakta ve karbapenem direncine sebep olmaktadır. Bununla birlikte karbapenemaz salgısı olmadan hücre üzerindeki porin kaybı gibi farklı karbapenem direnci gelişim yolları da saptanmıştır(5). Örneğin *Pseudomonas aeruginosa*'da meropenem

duyarlılığını azaltan, imipenem direncine yol açan OprD porin kaybı karbapenem direncinden sorumludur. Diğer yandan MexABOprM atım pompa sistemi, imipenem hariç tüm karbapenem grubu antibiyotiklerin etkinliğini azaltmaktadır(6). Atım pompa sistemini düzenleyen genlerdeki mutasyonlar, kromozomal AmpC beta-laktamazların üretimi ile birlikte geçirgenliği de azaltarak aditif etki gösterir ve böylece birden fazla mekanizmayla dirence sebep olurlar(7).

Tüm bu çeşitli sistemlere rağmen son yıllarda mikrobiyoloji laboratuvarları karbapenemaz grupları ve bunların genotipik özellikleri üzerine araştırmalarını yoğunlaştırmıştır. Ambler Sınıflandırması'na göre 3 gruba ayrılan karbapenemazlar A, B ve D grubu olarak adlandırılmaktadırlar.

A grubu; *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazları (KPK), 4 serin karbapenemazları Serratia marcescens enzimi (SME), Non-metalloenzim karbapenemaz(NMK)-A, İmipenem hidrolizleyen(IMI) beta-laktamaz, Guina genişletilmiş spektrumlu(GGS) beta laktamaz; B grubu; Metallo-beta-laktamaz(MBL)ları ve D grubu da OXA olarak bilinen karbapenemazları kapsamaktadır(5). A grubu *Enterobacter spp.* ve *P. aeruginosa*'a, B grubundakiler *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae* ve *Acinetobakter spp.*'e, D grubundakiler ise *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve nadir olarak *Enterobacteriaceae*'e karşı direnç gelişiminde etkin kabul edilmektedir(5).

Hastanemiz Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda karbapenem direnci saptanan bakterilerin kültür antibiyogramlarında seftazidim, sulperazon, aminoglikozidler, kinolonlar ve kolistin ile tigesiklin çalışılmaktadır. Klinik pratikte bu antibiyotikler sıklıkla kullanılmakta, yanıt alınamadığı durumlarda ve diğer tüm antibiyotiklere karşı dirençli Gram(-) bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde çoğunlukla tigesiklin veya kolistin kullanılmaktadır. Hangi antibiyotiğin kullanılacağı hastanın primer tanısına, predispozan faktörlerine, üreme öncesinde verilmekte olan tedaviye (antibiyoterapi, kemoterapi, immunsupresan, steroid)/ klinik durum / sepsis ya da septik şok bulgularına göre farklılık göstermektedir.

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Anabilim Dalı(ABD)'nin yataklı servislerinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak tedavi edilen, tedavisi süresince alınan steril boşluk ve kan kültürlerinden en az birinde karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma süresinde aynı servislerde yatarak

karbapenem duyarlı Gram(-) bakteri üremesi saptanan olgular kontrol grubu olarak belirlendi. Olgu ve kontrol grupları karbapenem-dirençli Gram(-) bakteri enfeksiyonu açısından demografik özellikleri, zemin hazırlayan risk faktörleri, uygulanan antibiyotik tedavileri, mortalite ve morbidite açısından prospektif ve gözlemsel olarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GRAM NEGATİF MİKROORGANİZMALAR

Gram-negatif bakteriler, Gram boyamada kristal viyole boyasını tutmayan bakterilerdir. Bakterilerde hücre duvarının katmanları, hücre yüzeyinin ana antijen belirleyici bölgeleridir. Gram(-) bakterilerde duvarın dış katmanını oluşturan LPS endotoksin etkinlikten sorumludur. Bu bölge hidrofobik molekülleri içeri almaz, yağ moleküllerinden yapılmış olduğundan hidrofilik molekülleri de geçirmez. Ancak dış zar düşük molekül ağırlığında hidrofilik bileşiklerin edilgen yayılımına izin veren ve porinler adı verilen özel kanal proteinleri taşır. Büyük antibiyotik molekülleri türler arasında farklılık gösteren zarı daha yavaş geçerek Gram(-) bakterilerdeki göreceli yüksek antibiyotik direncine katkıda bulunurlar(8).

Çoklu ilaç dirençli Gram(-) bakteriyel enfeksiyonlar, klinikte immunsuprese hastalar için ciddi risk oluşturmaktadır. İmmün yetmezlikli çocukları enfekte eden en önemli patojenler deri, solunum yolu ve gastrointestinal kanalın endojen florasında bulunur. Özellikle nütropenik hastalarda, kemoterapi öncesi dönemde, stafilokoklar gibi Gram(+) patojenler daha ön planda yer alırken, miyelotoksik kemoterapötik ajanların kullanıma girmesiyle ortaya çıkan nütropeni döneminde Gram(-) bakteriyel enfeksiyonların sıklığı artmıştır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı ve sık hastaneye yatış kolonizasyon paternlerinde değişikliklere yol açmış, bu değişiklikler immunsuprese/febril nütropenik hastaların kanında Gram(-) bakteri izolasyonlarının artmasıyla paralellik göstermiştir. Gram(-) bakteriyel enfeksiyonlar, yüksek mortalite oranları nedeniyle ampirik antibiyotik kullanımını standart bakımın bir parçası haline getirmiştir(9).

Bu mikroorganizmalar pediatri kliniğinde tedavisi güç ve komplikasyonlarla seyreden pek çok sistemi etkileyen enfeksiyonlara yol açmaktadır ve son yıllarda çeşitlilik gösteren antibiyotik dirençleriyle daha fazla önem kazanmışlardır. Yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı neonatal sepsiste görülme oranı %18'dir(10). Yenidoğan ve infantlarda %3.6 oranla menenjitlerin 5. en sık sebebi kabul edilmektedir(11). Haziran 2014'te Kabil'de yapılan bir araştırmada ise septisemi şüphesi olan hastaların %51'inde Gram(-) bakteri üremesi olmuştur(12). Ocak 2010- Haziran 2010 arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nde hastane enfeksiyonu saptanan 176 hastanın %53'ünde etken mikroorganizma Gram(-) bakteriler olarak bulunmuştur(13).

2.2.KARBAPENEM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Karbapenem grubu antibiyotikler yapısal özellikleriyle β -laktam antibiyotikler arasında yer alırlar. Etki spektrumlarında Gram(-) mikroorganizmalar (GSBL pozitif *H. influenzae* ve *N. Gonorrhoeae*, Enterobacteriaceae ve *P. aeruginosa*), anaerob bakteriler (*B. fragilis*) ve Gram(+) mikroorganizmalar (*Enterococcus faecalis* ve *Listeria*) bulunur. Genellikle bu antibiyotik grubu karbapenem hidrolize eden kromozomal beta-laktamaz salgılaması nedeniyle *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecium*, oxacillin dirençli staphylococci ve JK difteroidleri gibi bakterilere etkin değildir (14).

Bu antibiyotik grubu sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren 5 üyeli halka yapısında bir metilenin yerine bir sülfürün geçmesiyle diğer beta-laktam ajanlardan ayrılır. Karbapenemler Streptomyces cattleya tarafından üretilen bir bileşik olan tienamisin türevleridir. Beta-laktamların en geniş spektrumlusudur. Mikobakteriler, hücre duvarından yoksun organizmalar ve nadir non-fermentatifler ve Aeromonas dışında hemen her bakteriyel patojene etkilidir. GSBL ve AmpC enzimini fazla miktarda üreten Gram(-) bakterilere karşı etkinliklerini korurlar(15). Karbapenemler çok geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye ve klinikte gözlenen birçok beta-laktamaza karşı stabilizeye sahiptirler. Ancak sınıf B MBL dahil, karbapenemazlar bu antibiyotikleri hidrolize edebilmektedirler.

Bu grupta ilk tanımlanan ilaç imipenemdir. Bilinen en geniş spektrumlu antibiyotik olan imipenemin Gram(+), Gram(-), aerob ve anaerob mikroorganizmaları içine alan çok geniş bir etkinlik kapsamı vardır. Özellikle febril nötropenik hastalarda ve nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde tercih edilir(8). Diğer β -laktam antibiyotikler gibi bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek etki eder, bakterisidaldır. İmipenem Gram(+) ve Gram(-) bakterilerin yüksek molekül ağırlıklı penisilin bağlayıcı protein(PBP)lerine yüksek bir afinite ile bağlanır. Bağlanma ilk önce PBP2'ye ve arkasından da PBP1a'ya olur. PBP2'ye bağlanması Gram(-) basillerin sferoblastlara dönüşmesine neden olur. Beyin omurilik sıvısı dahil, vücut doku ve sıvılarına geçişi iyidir. β -laktamazlara dirençlidir fakat renal tübüllerdeki dihidropeptidazlarla inaktive olur. Bu nedenle peptidaz inhibitörü olan silastatin ile birlikte kullanılır. Pseudomonas türleri imipeneme hızla direnç geliştirir, bir aminoglikozidle kombine kullanımı önerilir. Yan etki olarak en sık enjeksiyon yerinde ağrı, flebit ve tromboflebite neden olur. Gastrointestinal sistemle ilişkili olarak bulantı (%1.4), kusma (%0.9), oral mukozada değişiklikler (%0.3), ishal (%0.9) ve psödomembranöz enterokolit (%0.1) görülmektedir(3). İmipenem-silastatin kombinasyonu nöro-toksisite yaratabilir; mental durum

değişikliği, miyoklonus ve nöbetlere yol açabilir bu nedenle menenjit tedavisinde önerilmemektedir(14).

Meropenem farmakolojik özellikleri ve antimikrobik spektrumu ile imipeneme benzer fakat dipeptidazlarla inaktive olmaz, bu nedenle silastatinle kombine edilmeden kullanılır ve konvülsiyon sıklığını arttırmaktadır(8). Klinik olarak önemli olan hemen tüm aerobik ve anaerobik bakterilere karşı son derece etkilidir. PBP2, hem imipenemin hem de meropenemin başlıca hedefidir. Ancak meropenem, *P.aeruginosa* ve *E.coli*'nin PBP2 ve 3'üne daha büyük bir afinite gösterir. Meropenem, stafilokoklara ait enzimler ve Gram(-) bakterilerdeki karbapenemazlar hariç diğer tüm beta-laktamazların hidrolizine karşı dayanıklıdır. Karbapenemlerden imipenem, Gram(+) organizmalara karşı daha etkili, meropenem Gram(-) bakterilere özellikle de *P.aeruginosa*'ya daha etkilidir(16, 17). Özellikle 3 ay üzeri hastalarda bakteriyel menejitte ve intraabdominal enfeksiyonlarda tercih edilmektedir(14).

Ertapenem, imipenem ve meropeneme göre etki spektrumu daha dar yeni geliştirilen karbapenem türevi bir antibiyotiktir. Enterobacteriaceae ve anaeroplara etkili, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* ve penisilin dirençli *Streptococcus* gibi Gram(+) bakterilere karşı etkinliği diğer karbapenemlere göre daha zayıftır. Üstünlüğü; yarılanma ömrü uzundur, tedavide günlük tek doz olacak şekilde kullanılabilir. Meropenemden farklı olarak menenjitteki etkinliği konusunda yeterli bilgi yoktur(14).

Doripenem komplike idrar yolu enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda kullanılabilir. *P. aeruginosa*'ya meropeneme göre daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır(14).

Hastanemizde Gram(-) bakteri üremesi olan hastaların antibiyogramlarında karbapenem grubu olarak imipenem, meropenem ve ertapenem çalışılmaktadır. Doripenem henüz kullanılmamaktadır.

Karbapenem antibiyotiklerin etkinliği ile ilgili son yıllarda çokça çalışma yapılmıştır. İran'da 2012 – 2013 arasında yapılan bir araştırmada febril nötropeni olan hematoloji / onkoloji hastalarında ampirik monoterapi olarak seftazidim ve meropenem antibiyotiklerinin etkinlikleri karşılaştırılmış; %54.16 hastaya seftazidim, %45.8 hastaya meropenem verilmiş. Seftazidim alan grupta ateş yüksekliğinin, meropenem alan gruba göre daha uzun sürdüğü bildirilmiştir(18).

Önceki çalışmalarda karbapenem grubu antibiyotikler kendi içinde de karşılaştırılmıştır. Amerika Duke Üniversitesi'nde yapılan retrospektif bir kohort araştırmada meropenem ve imipenem / silastatin ile tedavi edilen 5666 infantın verileri karşılaştırılmıştır. %37.5 olguya imipenem/silastatin, %58.5 olguya meropenem verilirken %4'ü için her iki karbapenem de kullanılmış. İmipenem / silastatin kullanılan hastaların %18'inde Gram(-) üreme, %0.9' unda Gram(+) üreme olurken; meropenem alan grupta %26'sında Gram(-), %2.2'sinde Gram(+) üreme saptanmıştır. Aynı çalışmada 1997'den 2010'a kadar imipenem/silastatin kullanımında azalma olurken, meropenem kullanımında artış olduğu görülmüştür. Yan etki açısından karşılaştırıldığında kreatinin yüksekliği ($p < 0.001$), direk bilirubin yüksekliği (< 0.001), karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ($p < 0.001$) gibi yan etkilerin meropenem kullanımında daha geç ortaya çıktığı görülmüştür. Santral sinir sistemi tutulumu açısından bakıldığında ise meropenem kullanan infantların %5.4'ünde konvülziyon görülürken, imipenem/silastatin kullananların %7.8'inde konvülziyon gelişmiştir. Mortalite açısından incelendiğinde meropenem tedavisi alanlarda mortalite %17.6, imipenem/silastatin alan hastalarda %18.1 tespit edilmiş, her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır(19).

Gram(-) bakterilerde etkinliği yüksek olan karbapenem grubu antibiyotiklere karşı son yıllarda patojenler çok çeşitli mekanizmalarla direnç geliştirmişlerdir. Bu direnç mekanizmalarından aşağıda bahsedilmiştir.

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde genel olarak 3 genetik mekanizma vardır.

1-) Kromozomal Genlerde Mutasyon Oluşması: DNA replikasyonu sırasında her gende 10^{-9} ile 10^{-10} sıklıkta mutasyon oluşabilmektedir. Çoğunlukla antibiyotiklerin bakteri hücreindeki hedefleri, hücrenin üremesi ve devamı için yaşamsal önemi olan proteinlerdir. Direnç mutasyonları, antibiyotiğin hedefinden başka, bakterideki düzenleyici genlerde de oluşabilmektedir. *Enterobacter spp.*'de kromozomal Amp C beta-laktamaz üretiminin artışı, *P.aeruginosa*'da OmpD porininin ifadesinin azalması ile imipeneme direnç oluşması ve atım pompalarının etkisi bu tip dirence örneklerdir. Mutasyon ile oluşan direncin kalıcı olması, bakterinin buna ne kadar dayanabildiğine bağlıdır. Örneğin, OmpD porininin ifadesinin azalması çabuk gelişebilmesine karşı yaygın bir direnç mekanizması değildir. Büyük olasılıkla bu porin, bakteri için yaşamsal olduğundan imipenem olmadığında bakteri bu porinleri tekrar yapmaktadır. Direnç kazanmanın bakteriye zararlı olan etkileri "fitness cost"(dayanıklılığın bedeli) olarak tanımlanmaktadır. Buna karşın, mutasyonların bakterideki zararlı etkileri bazen bakteri tarafından başka yollar ile telafi edilebilmektedir. Eğer mutasyon ile gelişen direnç bakteriye zarar vermeden yüksek sıklıkta ortaya çıkıyorsa, o antibiyotik kullanıldığında kısa bir süre içinde direnç gözlenecektir.

2-) Direnç Genlerinin Dışarıdan Alınması: Direnç genlerinin duyarlı bakterilere geçişinde en sık gözlenen mekanizma konjugatif plazmidlerin geçişidir. Bu kromozom dışı replikatif DNA şekilleri, birçok geni kodlamaktadır. Bazı plazmidlerin konak açısından çok özgül olmasına karşın bazıları birçok farklı tür bakteriye girip replike olabilmektedir. Plazmidler arasında direnç genleri çoğunlukla transpozonlar tarafından taşınmaktadır. Bunlar direnç genlerini, plazmitten plazmide veya kromozoma ya da kromozomdan plazmide taşıyabilmektedir. Bazı transpozonlar bakteriden bakteriye de geçebilmektedir. Ancak bunlar çoğunlukla Gram(+) bakterilerde gözlenmektedir. İntegronlar direnç determinantlarının alınmasını ve ifadesini kolaylaştıran doğal rekombinasyon sistemleridir. Gram(-) bakterilerde, çoğunlukla plazmid ve transpozonlarda çok yaygın olarak bulunmakta ve özellikle sülfonamid ve streptomisine direncin yayılmasında önemli rol oynamaktadırlar. Çeşitli beta-laktamazlar ve aminoglikozid değiştirici enzimlere ait genler integronlarda bulunmaktadır. İntegronların direnç genlerinin yayılımı ve ifadesi için önemli bir kapasiteleri olmasına karşın Gram(-)

bakterilerde daha yaygın olan genlerin integronlardan çok transpozonlarda taşındığı gözlenmektedir.

3-) Dışarıdan Alınan Genlerde Mutasyon Oluşması: Bu mekanizmaya en iyi örnek, GN bakterilerde son yıllarda sayıları artmış olan GSBL enzimleridir. GSBL'lerin plazmid kontrolünde sentezlenen TEM-1 β -laktamazından 1-2 nokta mutasyonu sonucu türediği saptanmıştır(20). β -laktam antibiyotiklerin etki gösterebilmeleri için dış zardan ve periplazmik aralıktan geçerek PBP'lere etkin konsantrasyonda ulaşması ve bağlanması gereklidir. Bakteriler, bu basamakların her birinde bir engel oluşturarak direnç geliştirebilirler.

BETA-LAKTAMAZLAR

1940 yılında Abraham ve Chain'nin penisilinazı ortaya koymalarından bugüne kadar 400'e yakın beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır. 1980'de Ambler tarafından moleküler yapılarına göre 4 sınıfa ayrılmışlardır(21).

Sınıf A: Aktif bölgelerinde serin aminoasit taşıyan, öncelikle penisilinleri hidroliz eden beta-laktamazlardır. Gram(-) bakterilerde en sık bulunan TEM-1 enzimi bu gruba iyi bir örnektir.

Sınıf B: Aktivite gösterebilmeleri için çinkoya bağlı tiyol grupları gerektiren metalloenzimlerdir.

Sınıf C: Aktif bölgelerinde serin aminoasit taşıyan, öncelikle sefalosporinazlardan oluşan, kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimler olarak da adlandırılan enzimlerdir.

Sınıf D: Oksasilini hidroliz eden serin beta-laktamazlardır.

Beta-laktamazların en yeni sınıflandırma şeması, 1995 yılında Bush, Jacoby ve Mederios tarafından biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerine göre β -laktamazları 4 gruba ayırdıkları sınıflandırmadır. Grup 1'de klavulanik asit ile inhibe olmayan sefalosporinazlar, Grup 2'de beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olan moleküler sınıf A ve D içinde yer alan enzimler, Grup 3'te Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) dışındaki beta-

laktamaz inhibitörlerine duyarlı olmayan metallo-beta-laktamazlar, Grup 4'te ise klavulanik asit ile inhibe olmayan penisilinazlar bulunmaktadır(22).

KARBAPENEMLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Karbapenemler; antibakteriyel spektrumlarının genişliği, amfilik özellikleri nedeniyle bakteriyel membranlardan hızla geçebilmeleri, AmpC ve GSBL enzimlerine dayanıklı olmaları gibi özellikleri nedeniyle çoklu ilaç dirençli Gram(-) bakteri enfeksiyonlarında ilk sırada kullanılan antibiyotik grubudur. Ancak, karbapenemlerin özellikle ampirik tedavide yaygın olarak kullanılması, bunlara karşı direnç oranlarının artmasıyla sonlanmıştır.

Karbapenemlere karşı bilinen 3 etki mekanizması ile direnç gelişebilmektedir:

1. İlacın Hücre İçinde Etkin Konsantrasyona Ulaşamaması:

a.Porin Değişimleri: Bu, özellikle *P.aeruginosa* suşlarındaki temel direnç mekanizmasıdır. *P.aeruginosa* suşlarında karbapenemler için özel bir porin olan OprD'nin kaybı bu grup antibiyotiklere direnç gelişmesine neden olmaktadır. OprD kaybı özellikle imipenem tedavisi sırasında gelişmektedir. Bir haftalık imipenem tedavisi sonunda *P.aeruginosa* suşlarının %50'sinde *oprD* geninde mutasyonlar olduğu saptanmıştır(23). OprD'nin kaybı tipik olarak imipenem direncine ve azalmış meropenem duyarlılığına sebep olur. Fakat OprD kanallarını kullanamayan diğer beta-laktamlar üzerine etkisi yoktur. *P.aeruginosa*'daki duyarsızlık, ayrıca çoklu ilaç atım pompası (MexA-MexB-OprM)'nin mutasyonel sayı artışına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu mekanizma meropenem, penisilin, sefalosporin, kinolon, tetrasiklin ve kloramfenikol için geçerli fakat imipenem için geçersizdir(24).

P.aeruginosa'da Opr kaybı ile oluşan imipenem direnci sadece kromozomal AmpC-beta-laktamazı korunduğunda ve tanımlandığında fonksiyon görür. Porin kaybıyla ve kromozomal AmpC beta-laktamazlarının aşırı üretimi ile oluşan imipenem direnci *Enterobacter spp.*'de tanımlanmıştır(25). *K.pneumonia*'da ise porin kaybına bağlı ve plazmid aracılıklı AmpC beta-laktamazın (ACT-1) varlığıyla direnç oluşur(26).

b.Aktif pompa sistemlerinin indüklenmesi

2. Karbapenemleri Hidroliz Eden Enzimlerin Varlığı:

a.İntrinsik (kromozomal) Karbapenemazlar:

Bu grupta, *B.cereus* II, *B.fragilis*'in CcrA, *B.cepacia*'nın PCM-1, *S.maltophilia*'nın L1, *C.indologenes*'in IND-1-4, *C.meningosepticum*'un BlaB enzimleri sayılabilir. Bunların tümü Bush sınıflandırmasında grup 3'te yer alan MBL'lerdir. Karbapenem hidrolize eden β -laktamaz genlerinin çoğu kromozomal olarak kodlanır. Bu durum bu enzimlerin yavaş yayılımını ve böylece karbapenemlere karşı beta-laktamaz aracılıklı direncin artmasının yavaş olmasını sağlamıştır. Düşük düzey direncin ne kadar β -laktamaz aracılıklı olduğu bilinmemektedir. Fakat yüksek düzey direnç β -laktamaz ile ilgilidir.

b.Ekstrinsik (kazanılmış) Karbapenemazlar:

Sınıf A (Bush grup 2f)'da yer alan karbapenem hidroliz eden enzimler: *E.cloacae*'nin IMI-1, ve NMK-A enzimleri, *S.marcescens*'in SME-1 ve 2 enzimleri ve *K.pneumonia*'nın KPK-1 enzimi bu grupta yer almaktadır. Bunlar, imipenem, meropenem, penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonam direnç gelişmesine neden olan ve tazobaktam başta olmak üzere beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olan enzimlerdir.

Sınıf B metalloenzimler: IMP-1-18, VIM-1-13, SPM-1, GIM-1. MBL geni transpoze edilebilir (aktarılabılır) bir eleman olan plazmid üzerinde yer alır. *K.pneumonia*, çoğu geniş spektrumlu serin beta-laktamazın orijinal suşu olmasına rağmen MBL'ların Enterobacteriaceae ailesinin diğer üyeleri arasında yayılımına katkısı olduğu görülmektedir(27).

Sınıf C beta-laktamazlar: Kromozomal AmpC enzimlerinin aşırı üretiminin özellikle dış membran porin değişimleri ile birleştiğinde karbapenem direncine yol açması büyük olasılıkla en yaygın karbapenem direnç mekanizmasıdır. Bu durum *E.cloacae*, *E.aerogenes*, *K.pneumonia*, *P.rettgeri*, *C.freundii*, *E.coli*, *P.aeruginosa* gibi birçok türde gösterilmiştir. İmipeneme yüksek düzey direnç gösteren *E.aerogenes* mutantında hücre genomuna *ampD* geni sokulduğunda imipenem minimum inhibitör konsantrasyon (MIK) değerlerinin normale dönmesi AmpC tipi enzimlerinin karbapenemlere dirençteki önemini vurgulamaktadır.

Sınıf D oksasilinazlar: OXA-23-27

3. Hedef PBP Değişimleri:

Tek başına nadir görülür ancak diğer mekanizmalar ile birlikte.

METALLO-BETA-LAKTAMAZLAR

Metallo-beta-laktamazlar, Bush sınıflamasında fonksiyonel grup 3 veya Ambler sınıflamasında sınıf B'de yer alan ve diğer beta-laktamazlardan farklı olarak aktif bölgelerinde Zn^{+2} iyonu bulunan enzimlerdir. Dolayısıyla bu enzimler klavulanat, tazobaktam, sulbaktam gibi klasik beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezken EDTA gibi bir metal şelatörü ile inaktive olurlar. Bu enzimlerin en önemli özelliği monobaktamlar hariç tüm beta-laktamları ve bu arada karbapenemleri de hidroliz edebilmeleridir(28).

Aralarında küçük yapısal benzerlikler bulunan 2 majör enzim grubu tanımlanmıştır: Birinci grupta; geniş substrat özgüllüğü gösteren, monobaktamlar dışındaki tüm beta-laktamları hidroliz eden enzimler bulunur. İkinci grup; “gerçek karbapenemaz”lardan oluşur. Primer olarak *Aeromonas* türlerinde bulunan bu grup enzimler penisilin ve sefalosporinlere zayıf hidrolitik etki gösterir. Şimdiye dek, karbapenem dirençli suşların yalnızca küçük bir kısmında MBL varlığı saptanmıştır.

KARBAPENEMAZLAR

Karbapenemazlar, en geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliğe sahip β -laktam sınıfı olan karbapenemlerden birini, en azından imipenem veya meropenemden birini, belirgin olarak hidrolize eden beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimlerin çoğu yalnız karbapenemlere değil diğer β -laktam ajanlara da etkilidirler. Bu nedenle sadece karbapenem grubu β -laktam ajanlara afinitesi diğer beta-laktamlara kıyasla daha fazla olan metalloenzimler “karbapenemaz” olarak adlandırılmaktadır. Diğer β -laktamazların sayısı ile karşılaştırıldığında sayıları düşük kalmaktadır(27). 1990 öncesinde tanımlanan karbapenem hidroliz eden enzimlerin tümü kromozomal olarak bilinmesine rağmen Japonya'dan plazmid aracılıklı MBL'ler bildirilmiştir(28,29). Bu enzimler *B.fragilis*, *P.aeruginosa* ve en az bir kromozomal enzim üreten *S.marcescens* ve *K.pneumoniae* gibi Enterobacteriaceae ailesi üyelerinde gözlenmektedir(27). Bugüne kadar bu karbapenem dirençli organizmalar ve

bunlarla ilişkili plazmidlerin yayılımı bir şekilde sınırlı kalmıştır. Yüksek düzey direnç, dış membran proteini D2'nin eş zamanlı kaybıyla alakalıdır(30).

A-) KROMOZOMAL KARBAPENEMAZLAR

Birçok nadir nonfermantatif GN (NFGN) basiller ve *Aeromonas spp.*, kromozomal kodlanan ve moleküler sınıf B'ye ait olan karbapenemazlara sahiptir ve bu enzimler aktif bölgelerinde çinko iyonları bulundurdıklarından beta-laktamazlar içinde kendine ait özgün özelliğe sahiptir. Katalitik aktivite çinko iyonuna bağlıdır ve EDTA ile birleştiğinde kaybolur. Diğer moleküler sınıflara (A,C ve D) ait betalaktamazlar çinko içermezler, serin bazlı mekanizmaları vardır ve birkaç istisna dışında önemli kromozomal karbapenemaz etkinlikleri yoktur(22). Sınıf B beta-laktamazlar *S.maltophilia*, *Myroides (Flavobacterium) odoratum*, *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*, *C.indologenes*, *A.hydrophilia*, *A.sobria*, *A.salmonicida*, *Legionella gormanii* ve *B.cereus*'da yaygındır.

B-) KAZANILMIŞ KARBAPENEMAZLAR

Kazanılmış direnç kapsamına giren karbapenemazlar, Ambler moleküler sınıflamasına göre A, B veya D moleküler sınıflarına ait olabilir(28). Bu bakteriyel suşlar nadirdir. Fakat son yıllarda daha sık bildirilmeye başlanmıştır ve enzim tiplerinin listesi hızla artmaktadır. Kazanılmış karbapenemazlar, *Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa* ve Enterobacteriaceae'da bulunur. Sınıf D tipleri sadece *Acinetobacter spp.*'de, sınıf A tipleri ise birkaç Enterobacteriaceae izolatında bulunur.

Sınıf B Kazanılmış Karbapenemazlar: Ambler sınıf B veya Bush grup 3'de yer alan karbapenemazlar MBL olarak bilinirler, klinik açıdan en önemli karbapenemazlardır. Aztreonam dışındaki tüm beta-laktamları hidrolize eden IMP ve VIM serisi metalloenzimleri içerirler. Dünya çapında yaygın olarak bildirilmiş olsalar da en sık Güneydoğu Asya ve Avrupa'dan bildirilmişlerdir(28). Metalloenzimlerin genleri plazmid ve integronda yerleşiktir. Rasmussen ve Bush, grup 3 MBL'ları 3 alt grupta toplamıştır: 3a, 3b, 3c. Bu alt gruplardan **3a**'da imipenem ve penisilinleri büyük bir hızla ve yüksek oranda hidrolizleyen, sefalosporin hidrolizi pozitif fakat daha düşük oranlarda olan; meropenem hidrolizi de pozitif fakat tamamen değişik oranlarda olan enzimler yer alır. Grup **3b** enzimleri "gerçek karbapenemazlar" olarak tanımlanır. Bunlar spesifik olarak karbapenemleri hidroliz ederler ve nitrosefin testiyle tespit edilemezler. Grup **3c**'de yalnızca *Legionella gormanii*'nin MBL'ı bulunur. 3a, 3b ve 3c'deki enzimler klavulanik asitle inhibe olmazlar(27).

İlk plazmidik MBL, 1991 yılında Japonya'dan bildirilen bir *P.aeruginosa*'dan izole edilmiştir(31). IMP serisi enzimler ile VIM serisi enzimler daha çok İtalya, Fransa gibi Avrupa ülkelerinde saptanmıştır. MBL'ların etkilediği beta-laktam antibiyotik spektrumu geniş olmakla birlikte hidroliz düzeyleri düşüktür fakat MBL üreten bakteriler genellikle farklı grup beta-laktamazları da üretirler ve grup 1 beta-laktamaz üreten bakterilerde olduğu gibi burada da total fenotip olarak hem geniş hem de etkili bir direnç profili ortaya çıkar. Bu nedenle de MBL üreten bakteriler genellikle sefalosporinlere, penisilinlere, karbapenemlere, beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli olarak saptanırlar(32). Tek başına kodladıkları direnç önemli düzeyde olmamakla birlikte, bugün GN bakterilerde kombine direnç mekanizmalarının ve birden çok beta-laktamazın varlığı nedeniyle karbapenem direnç düzeylerinin klinik olarak önemli düzeylere çıkabileceği ve karbapenem kullanımının MBL üretimini doğrudan etkilediği gerçeği dikkate alınmalıdır(33).

IMP Tipi Beta-laktamazlar: 1991'de Watanabe ve arkadaşları, Japonya'da 1988'de saklanan bir *P.aeruginosa* suşunda transfer edilebilir sınıf B enzimi bildirmişlerdir(31). Bu, büyük olasılıkla Japonya'da 1991'de bir *S.marcescens* izolatında sekanslanan ve isimlendirilen IMP-1'dir(34). Daha sonra farklı coğrafik bölgelerden bugün IMP-18'lere kadar varan yeni IMP tipi enzimler tanımlanmıştır. Bu IMP tipi enzimlerin tümü monobaktamlar dışındaki beta-laktamlara karşı geniş etkinliğe sahiptir. IMP-1, ampisiline göre karbenisiline daha etkilidir. IMP-2 ve IMP-3 ise her iki ilaca da benzer etkinliğe sahiptir (27,35). Bu enzimler meropenem ve imipeneme eşit düzeyde yüksek direnç oluşturmaktadırlar. EDTA ile inhibe olup klavunatla olmamaktadırlar. Monobaktamları hidroliz edememektedirler (28,36).

VIM Tipi beta-laktamazlar: Kazanılmış sınıf B beta-laktamazların ikinci ailesi olan VIM tipleri ilk kez 1997'de İtalya'dan bir *P.aeruginosa* izolatında VIM-1 olarak tanımlanmış ve 1999'da bildirilmiştir(37). Bugün ise sayıları giderek artmaktadır.

Sınıf D Kazanılmış Karbapenemazlar: Moleküler sınıf D beta-laktamazlar, oksasilinaz aktiviteleri dikkate alındığından OXA tipleri olarak sınıflandırılır. En sık karşılaşılan temsilcileri OXA-1, -2, -10 (PSE-2)'dur. Tümünün karbapenemaz etkinliği yoktur. OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27 enzimleri karbapenemaz etkinliğine sahiptir. Bunlar karbapenemleri çok güçlü olmayan bir şekilde hidrolize ederler, 3. kuşak sefalosporinlere ve aztreonama etkileri yoktur. OXA-23 dışında klavulanik asitle inhibe

olurlar. Karbapenemaz niteliği içeren bu enzimlerin tümü *A.boumannii*'de bulunmuş, İskoçya, Singapur, İspanya ve Belçika'dan bildirilmiştir(28).

Sınıf A Kazanılmış Karbapenemazlar: Bunlar SME-1, SME-2, NMC-A ve IMI-1'dir. SME tipleri İngiltere ve ABD'deki *S.marcescens* izolatlarının bazı kümelerinde bulunmuştur ve sadece bir aminoasit farklılığı vardır. IMI-1 ve NMC-A %96 homolojiye sahiptir, Kaliforniya ve Fransa'dan toplanan *E.cloacae* suşlarından izole edilmiştir. SME ve IMI/NMC kümeleri arasındaki homoloji %70'dir. Orijinal IMI-1 üreticileri 1985'de saptanmıştır ve orijinal SME-1 üretenler 1982'de bulunmuştur. Her ikisi de imipenemin kullanıma girmesinden öncedir. Bu gruptaki enzimlerin tümü meropeneme göre imipeneme etkinliği daha fazla olan penisilinazlardır ve penisilin, aztreonam ve karbapenem direncine neden olurlar. Oksiminosefalosporinler zayıf substratlardır ve sınıf A enzimleri dirence neden olmaz. A sınıfındaki karbapenemazlar serin-betalaktamazlardır, klavulanik asit ile inhibe olurlar ve enderdirler. *E.cloacae* ve *S.marcescens*'teki enzimler (NMC-A, SME-1, SME-3, IMI-1) kromozomal, *K.pneumoniae*'daki KPK-1 ve *P.aeruginosa*'daki GES-2 plazmidiktir. KPK-1, karbapenemlere, 3. kuşak sefalosporinlere ve aztreonama direnç oluşturan, klavulanik asit ve tazobaktam ile inhibe olan bir enzimdir. Plazmidik oluşu ve Enterobacteriaceae içinde bulunmuş olması bu enzime ayrı bir önem kazandırmıştır. GES-2 (*P.aeruginosa*'daki) klavulanik asit ile inhibe olan, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz olan GES-1'in nokta mutantıdır(28).

Karbapenemlere karşı karbapenemaz aracılıklı direnç oldukça nadirdir. Özellikle *P.aeruginosa* ve *A.boumannii*'de görülmeye başlanmıştır. IMP üreten suşlar artık Japonya ile sınırlı değildir. *A.baumannii*'de çoklu oksikarbapenemazlar saptanmıştır. IMP ve VIM tipleri kendi başlarına aynı genetik kaçırları gösterdiğinden birbirinden farklıdır. Kaçıktan sonra genlerde farklılaşma olmamaktadır. Karbapenemazların gelecekte artması bir risktir. Özellikle diğer beta-laktamlara artan direnç, karbapenemlerin artan oranda kullanımına neden olmaktadır. Oral analoglarının piyasaya çıkması ve yarı ömrü uzun olan karbapenemler bu seleksiyonu hızlandırabilir. Dirençle başa çıkmak özellikle sınıf B enzimleriyle oluştuğunda kolay değildir. Bu sınıf B enzimlerinin aktif bölgesi oldukça geniştir, stabilitesi, monobaktamlar haricinde oldukça zordur. İnhibitörler için umut daha fazladır.

Antibiyoqram okuyarak ve fenotip değerlendirerek karbapenemazların varlığı konusunda tahmin yürütmek mümkün değildir denebilir. B sınıfı MBL'ların EDTA ile inhibisyon esasına dayalı Etest MBL stripleriyle pozitif bulunan suşlarda MBL PCR'ları

paralel sonuç vermemektedir. Bu durumda bu grup enzimlerin moleküler yöntem dışındaki tespit yöntemleri ile tanımlanması güç olabilmektedir(28).

İleriki çalışmaların en enteresan yönlerinden biri de klinikte izole edilen Gram(-) suşlarda karbapenemazların gerçek prevalansını saptamak ve beta-laktam ve beta-laktam dışı antibiyotiklerin seçici baskısını analiz etmektir. Çünkü karbapenemaz genleri sıklıkla en azından aminoglikozid direnç genlerine integron yapıları içinde fiziksel olarak bağlı bulunmaktadır. Bu karbapenemaz genlerinin orijini bilinmemektedir. Kuvvetle muhtemel, Enterobacteriaceae, bu enzimlerin doğal rezervuarı değildir, muhtemelen çevresel olan rezervuarları saptandıkça karbapenemaz genlerinin disseminasyonu önlenecek ve belki de integron ve gen kaset oluşumunun moleküler mekanizmasına dair fikirlere ulaşılabilecektir(28).

2.3. KARBAPENEM DİRENCİ

Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi genel olarak 3 genetik mekanizma ile olur. Bunlar kromozomal genlerde mutasyon oluşması, direnç genlerinin dışarıdan alınması, dışarıdan alınan genlerde mutasyon oluşması şeklindedir(3). β -laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençte ise ilacın hedef bölgesi olan PBP'de meydana gelen değişiklikler, dış membran geçirgenliğinin bozulması ve β -laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi gibi mekanizmalar söz konusudur(3).

Karbapenemler; antibakteriyel spektrumlarının genişliği, amfilik özellikleri nedeniyle bakteriyel membranlardan hızla geçebilmeleri, AmpC ve GSBL enzimlerine dayanıklı olmaları gibi özellikleri nedeniyle çoklu ilaç dirençli Gram(-) bakteri infeksiyonlarında ilk sırada kullanılan antibiyotik grubudur. Ancak, karbapenemlerin özellikle ampirik tedavide yaygın olarak kullanılması, bunlara karşı direnç oranlarının artmasıyla sonuçlanmıştır(3).

Karbapenemlere karşı, bilinen 3 etki mekanizması ile direnç gelişebilmektedir. Bunlar porin değişimleri veya aktif pompa sistemlerinin indüklenmesi ile ilacın hücre içerisinde etkin konsantrasyona ulaşamaması, intrinsik karbapenemazlar ya da ekstrinsik karbapenemazlar ile karbapenemleri hidrolize eden enzimlerin üretilmesi ve son olarak da hedef PBP değişimleridir(3).

ÇİD antibiyogramlarda 3 ya da daha fazla antibiyotik kategorisindeki ajanlardan en az birine karşı dirençli olma durumudur(38). Karbapenem antibiyotikler pek çok Gram(-)

patojende bulunan GSBL ve kromozomal sefalosporinazlara etki gösteren önemli bir antibiyotik grubudur(39). Karbapenem hidrolize eden beta-laktamazların varlığı bu antibiyotik grubunun yararlılığını azaltmakta ve Gram(-) basiller için ÇİD kavramını doğurmaktadır(39).

İlk olarak 1991’de Japonya’da MBL (IMP-1) üreten *P.aeruginosa*’nın bildirilmesinden sonra Japonya başta olmak üzere çeşitli Asya ve Avrupa ülkelerinden Gram (-) bakterilerde, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarında, yeni MBL’ler (IMP, VIM, GIM, SPM) bildirilmiştir ve son 3 yılda bunların sayıları artarak dünya çapında yayılma göstermektedir(40, 41). MBL’lerdeki bu hızlı artış hem endişe vermekte hem de bu enzimlerin varlığını ortaya koyacak testlerin geliştirilmesi konusunda ilgi uyandırmaktadır. MBL aktivitesinin EDTA ve 2- merkaptopropionik asit gibi metal şelatörler ile inhibe olma özelliklerinden yararlanılarak bu enzimleri erken tanıyabilecek tarama amaçlı basit fenotipik yöntemler geliştirilmiştir(3).

Aminoasid çeşitlerine göre karbapenemazlar Ambler sınıf A,B ve D olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Bu üç sınıf da kendi içinde aktif bölgelerindeki hidrolitik mekanizmalarına göre gruplandırılırlar. Sınıf A ve D karbapenemazlar aktif bölgelerinde serin taşıdıkları için serin karbapenemazlar (serin bağımlı), sınıf B karbapenemazlar ise aktif bölgelerinde çinko taşıdıkları için metallo β-laktamaz (çinko bağımlı) adını alırlar (39).

Ambler sınıf A’lar plazmid tarafından kodlanıyor ya da kromozomal olabilirler. Kromozomal olarak kodlananlar SME, NMC ve IMI β-laktamazlardır. SME *S. Marcescens* türlerinde izole edilirken IMI ve NMC Enterobacter türlerinde saptanmıştır. Plazmid tarafından kodlananlar arasında ise en önemlisi KPK’lardır. Klebsiella bakterilerinde izole edilmiştir; Pseudomonas, Citrobacter, Salmonella, Serratia ve Enterobacter’e transmise olabilir. Sınıf B’de tanımlanan enzimler içerisinde en önemlileri VIM, IMP ve New Delhi Metallo-beta-laktamaz(NDM)’dir. Bu enzimler tazobaktam, klavunat ve sulbaktam tarafından inhibe edilememekte fakat EDTA tarafından inhibe edilebilmekte ya da zayıflatılabilmektedirler. MBL’ler kromozomal olarak kodlanmıştır; *Aeromonas hydrophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Chryseobacterium* gibi mikroorganizmalarda izole edilmiştir, diğer Gram(-)’lere yayılabilmektedirler. Bir diğer karbapenemaz olan Enterobacteriaceae tarafından üretilen NDM-1 giderek önem kazanmaktadır, halen kolistin ve tigesiklin duyarlılığı devam etmektedir.. Ambler sınıf D karbapenemazlar ise oksasilin hidrolize edebilmeleri nedeniyle OXA grubu olarak adlandırılırlar. OXA-23, -24/40, -48, -58,

ve -51 olmak üzere altı gruba ayrılırlar. İlk beşi plazmid tarafından kodlanırken sonuncusu kromozomal olarak kodlanmaktadır(13). Klavunik asid ya da EDTA tarafından inhibe edilmezler(42).

Karbapenem direnci sonuçta tek başına ya da kombinasyon halinde çeşitli moleküler mekanizmaları içermektedir. Bu mekanizmalar karbapenemazları kodlayan plazmidler, kromozomal genler ya da efflux pompa ekspresyonları ile dış membranda kazanılmış porin mutasyonları olabilmektedir.

GSBL pozitifliği mevcut Gram(-) bakterilere karşı en etkili ajanlardan olan karbapenem AB'ler için direnç gelişimindeki artış sonucunda klinikte yan etkisi az kullanılabilecek ajan sayısı azalmaktadır.

2.4. GRAM NEGATİF MİKROORGANİZMALAR VE KARBAPENEM DİRENCİ İLE İLİŞKİLERİ

2.4.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa göletler, su birikintileri, tuvaletler, duş başlıkları, hastane ortamında, kontamine solunum ekipmanlarında, dezenfektanlar ve genel olarak nemli yüzeylerde bulunur. Normal konakçıda nadiren hastalığa neden olmakla birlikte oldukça başarılı bir fırsatçı patojendir ve NKE'lerin yanında bağışıklığı baskılanmış konakçıda, yanıklı hastalarında ve kistik fibrozisli hastalarda enfeksiyonların ana nedenlerindendir(43).

Laktozu fermente edemeyen ancak glikoz ve ksilozu okside eden Gram(-) bir basildir. Genellikle aerobik kabul edilmesine rağmen anaerobik de üreyebilirler. Besinsel ihtiyaçları azdır ve değişik metabolik kapasiteleri vardır(43).

P. aeruginosa'da pili, flagel ve LPS içeren birçok gen ürünü konakçı hücrenin hedefleri ile ilişkiye girer ve inflamatuvar yanıtı aktive eder. Proteazlar, fosfolipazlar, ekzotoksin A ve ekzoenzim S'i içeren birçok ürün direk olarak dokular için toksiktir ve konakçıda oluşan lokal hasara aracılık eder. Tüm bu mekanizmalara karşın normal konakçı epitelyum bariyerinin kaybı, nötropeni veya bozuk solunum yolu temizleme mekanizması olmadığı sürece organizma tarafından oluşturulacak enfeksiyona karşı oldukça dirençlidirler(43).

Çoğu *P.aeruginosa*'ya bağlı NKE'ler hastadan hastaya bulaş, çevresel kaynaklar ya da kontamine tıbbi gereçlerle olmaktadır(38). İmmüsuprese hastalarda sık rastlanması, ventilatör ilişkili pnömonide (VİP) sorumlu patojen olması ve antibiyogramlarda saptanması nedeniyle giderek artan bir öneme sahip olmuştur. Kritik hastalığı olan vakaların %50'sinde 3 gün içinde kolonize olduğu ve %30 farklı türünde antibiyotik direnci geliştiği görülmüştür (20). ÇİD'in sebebi bu bakterinin çok sayıda dışarı akış sistemine sahip olmasıdır(43). Bu sistem sayesinde organizmalar tetrasiklinler, flurokinolonlar, kloramfenikol, makrolidler, trimetoprim, β -laktam ve β -laktamaz inhibitörlerini içeren antibiyotikleri aktif olarak hücre dışına pompalarlar. Ayrıca antibiyotikler bakteriyal hücre duvarından seçici olarak geçirgen olan porlar vasıtasıyla geçmek zorundadırlar(43).

P.aeruginosa'da karbapenem direnci çoğunlukla OprD (karbapenemin hücre içi girişini regüle eden dış membran proteini) kaybına bağlı olarak gelişir. Bunun dışında

intrensek efflux sistem (MexAB-OprM) aşırı artışı ve karbapenem hidrolize eden β -laktamaz (AmpC) üretimi de görülen direnç ile ilişkilidir(44).

2.4.2. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae Gram negatif, laktoz – fermentatif, hareketsiz, aerobik çubuk şeklinde Enterobacteriaceae üyesi bir bakteridir. Ağız ve bağırsak flora elemanıdır. Enfeksiyonları çoğunlukla immunsuprese hastalarda NKE olarak görülür.

Karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* pek çok Avrupa ülkesi de dahil olmak üzere tüm dünyada izole edilmektedir. Tespit edilen karbapenemazlar çoğunlukla VIM ve IMP yapısında olan sınıf B MBL’ler ve KPK olarak bilinen sınıf A karbapenemazlardır. Son zamanlarda sınıf D’de yer alan OXA-48 ve NDM-1 saptanan bakteriler de bildirilmiştir(45).

2.4.3. *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii tüm dünyada ÇİD geliştirebilen, hastane ilişkili enfeksiyonlardan sorumlu non-fermentatif bir koko-basildir. Yapısındaki OXA-23, OXA-24, OXA-58 ve OXA-51 karbapenemazlar sayesinde karbapenem direnci geliştirebilmektedir. Bu grup *A. baumannii* ise antibiyotik direnci olmayanlar ile karşılaştırıldığında daha fazla mortalite ve uzun hospitalizasyon süresine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda Gram(-) basillere bağlı geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinde %8 ile %25 arasında değişen yüzdelerde saptanmıştır, %4.6 (VİP), %5.7 kateter enfeksiyonundan sorumlu bulunmuş, %4.3 oranda da hemokültürlerde üretilmiştir(46, 47).

2.4.4 *Escherichia coli*

E.coli gastrointestinal sistemde bulunan Gram(-), fakültatif, anaerobik, çomak şekilli bir mikroorganizmadır. Çeşitli çalışmalarda çocukluk yaş grubunda Gram(-) bakteriyemilerin %8.5 - %19’unu oluşturmaktadır(12, 30). İnfantlardaki Gram(-) menenjitlerin en sık sebebidir(10), yapılan çalışmalarda yaklaşık %53 oranında üretilmiştir. 2011’de Avrupa’da

E.coli üremesi olan örneklerin %30'unda ÇİD, %30'unda GSBL pozitifliği, % 3.8'inde karbapenem pozitifliği saptanmıştır (48) .

2.4.5. *Enterobacter cloacae*

Enterobacter cloacae Gram(-), fakültatif anaerobik, oksidaz negatif, katalaz pozitif bir bakteridir. Gastrointestinal traktusta kolonize olabilen bu bakteri özellikle yenidoğan yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere ÇİD'e sahip olabilen bir NKE olarak tanımlanmaktadır(49). Bakteriyemi ve menenjit etkenidir. SSS enfeksiyonları çoğunlukla nörocerrahi işlemleri sonrasındadır(10).

2.4.6 *Achromobacter xylosoxidans*

A. xyloxidans özellikle immunsuprese konakta ciddi patojenite gösterebilen Gram(-) bir basildir. Son yıllarda çoğunlukla kistik fibrozisli hastaların balgam örneklerinde %2 ile %11 oranında değişen prevalansta izole edilmeye başlanmıştır(50). Bu bakteri enfeksiyonları arasında antibiyoterapiyi güçleştirecek direnç mekanizmaları yaygındır ve hızlıca gelişmektedir(51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Nisan 2014 ile Aralık 2014 tarihleri arasında EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde yatan 0 ay-17 yaş arası hastaların, izlenmekte oldukları doktorları tarafından uygun görülen klinik bulgularla alınmış çeşitli vücut materyallerinde (periferik kan, kateter kanı, TTA vb.) üreyen karbapenem dirençli Gram(-) mikroorganizmaların (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* vb.) tespiti planlandı. Hastaların demografik özelliklerinin, primer hastalıklarının, predispozan faktörlerinin, muayene bulgularının, üreme öncesi ve sonrasında uygulanan tedavilerinin, üreme öncesi laboratuvar özelliklerinin dökümünün yapılması tasarlandı. Karbapenem dirençli mikroorganizma üreyen hastalar olgu grubu ve bu gruptaki hastaların üreme tarihlerinin öncesindeki ve sonrasındaki 5 gün içerisinde aynı serviste yatan ve aynı vücut materyalinde karbapenem duyarlı mikroorganizma üreyen hastalar kontrol grubu olarak belirlendi. Bu çalışma prospektif, diskriptif, kesitsel; gözlemsel ilaç araştırması olarak tasarlanmıştır.

Çalışmanın amacı hastanemizdeki karbapenem dirençli Gram(-) bakteriyel enfeksiyon insidansının tespiti, primer hastalıklarına göre dağılımının belirlenmesi, karbapenem direnç gelişiminde etkili olan predispozan faktörlerin aydınlatılması, üreme öncesi ve sonrasında uygulanan tedavilerinin dökümü ile elde edilecek istatistik verilerin yorumlanmasıdır.

3.1. HASTANE BİLGİLERİ

Çalışmanın hazırlandığı EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi 0 ay - 17 yaş dönemindeki hasta popülasyonuna sahip 190 yatak kapasitesinden oluşmaktadır. 12 yataklı pediatrik yoğun bakım ünitesi, 18 yataklı yenidoğan yoğun bakım ünitesi, tüm pediatrik yandal bölümlerini içeren 160 yataklı servis birimleri ve ayrı bir binada 6'sı kemik iliği nakli bölümüne ait olmak üzere 23 yataklı pediatrik onkoloji bölümü mevcuttur. Çalışma 2 yoğun bakım ünitesi, hastane servisleri ve onkoloji servislerinde yatmakta olan hastalar ile yapılmıştır. Hastanemiz Ege Bölgesi başta olmak üzere tüm ülke genelinden hasta takibi yapan 3. basamak sağlık kuruluşudur.

3.2. VERİ TOPLAMA

Çalışma gözlemseldir. Olgu grubunda karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi saptanan ve kontrol grubunda olgu grubundaki hastaların üreme tarihlerinin öncesindeki ve sonrasındaki 5 gün içerisinde aynı serviste yatan ve aynı vücut materyalinde karbapenem

duyarlı Gram(-) bakteri üremesi olduğu Mikrobiyoloji ABD tarafından belirtilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Mevcut durum değerlendirileceğinden örneklem büyüklüğü verilemedi. Çalışmamızın sonunda olgu grubunda 27, kontrol grubunda 24 hastaya ulaşıldı. Her iki grup hastanın tespiti EÜTF Mikrobiyoloji ABD Bakteriyoloji Bölümü tarafından hastanemizde kullanılmakta olan bilgisayar programı aracılığıyla yapıldı, üreme sonrasında hasta bilgileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 kullanılarak kaydedildi.

3.3. MİKROBİYOLOJİ

Hastanemiz Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Gram(-) bir etken ürettiğinde önce Vitek MS Maldi-Tof cihazı ile identifikasyon yapıldı. Antibiyogramlar için Vitek 2 cihazı kullanıldı. İmipenem ve meropenem dirençli Gram(-)'ler için E test ile MİK değeri bakıldı, raporlandırıldı.

3.4. TANIMLAMA

Hastaların dosya kayıtlarından yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, primer tanıları kaydedildi. Yatmakta oldukları birimler servis (pediatrik yandal servisleri ve genel pediatri servisi), YBÜ, YDYBÜ ve onkoloji servisi olmak üzere dört gruba ayrıldı. Üreme öncesi dönemde almakta oldukları tedaviler kaydedildi; antibiyotik, immunsuprese tedavi, steroid tedavisi ve kemoterapi olarak sınıflandırıldı. Antibiyotik tedavisi karbapenem grubu ve karbapenem grubu dışı olarak ayrıldı. ÇİD'li Gram(-) bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılan karbapenem dışı antibiyotikler kolistin, siprofloksasin, trimethoprim/sülfametoksazol (TMP/SMX) olarak sınıflandırıldı. Kemoterapi ve immunsuprese tedavi bakteri izolasyonu öncesindeki 3 aya kadar olan süredeki kullanım olarak belirlendi. Bu ajanların dirençli mikroorganizma gelişimine etkileri kontrol ve olgu grupları arasında karşılaştırıldı.

Gram(-) bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık yaratan predispozan risk faktörleri olarak hastaların yoğun bakım yatış süresi, son 2 ay içinde hastaneye yatış varlığı, kateter (santral venöz, periferik arter), mekanik ventilasyon gibi invaziv gereçlerinin olup olmadığı ve hastaya invaziv işlem (major operasyon, torakostomi, kolostomi açılması vb.) yapıp yapılmadığının hem olgu grubu hem de kontrol grubu için dökümü yapıldı.

Tüm hastaların tespiti sonrasında bulundukları servislerinde fizik muayeneleri yapıldı. Fizik muayene öncesinde 12 yaş üzeri hastaların kendilerine ve tüm yaş grubundaki hasta yakınlarına ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onam alındı. Muayenede vücut ağırlığı ve boy

persantilleri, motor kısıtlılık olup olmadığı ve hastanın üremesi ile ilgili olabilecek (klinisyeni kültür materyali almaya yönlendirecek) bulgular (ateş, dolaşım bozukluğu, kardiyak nabız, kan basıncı gibi vital bulgular) kaydedildi. Sepsis ve septik şok varlığı kaydedildi. Pediatrik sepsis için Uluslararası Konsensus Tanımlamaları kullanıldı. Bu amaçla tüm hastalar için kendi ekipleri tarafından rutinde alınan hemogram (lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, trombosit sayıları) ve CRP değerleri kaydedildi.

Pediatric Sepsis İçin Uluslararası Konsensus Tanımlamaları:

1. Enfeksiyon: Şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığı ya da yüksek enfeksiyon olasılığı ile ilişkili klinik sendrom
2. Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS): Sıralanan 4 kriterden 2 tanesinin varlığı, kriterlerden 1 tanesi anormal vücut sıcaklığı ya da anormal lökosit sayısı olmalı
 - İç sıcaklığın $>38.5^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$ olması
 - Ortalama kalp hızının eksternal uyaran, kronik ilaç ya da ağrı uyarını olmadan yaş için $>2\text{SD}$ olması, ya da 0,5-4 saat içerisinde kalp hızında açıklanamayacak yükselme olması, ya da <1 yaş çocuklarda 0.5 saatten fazla bradikardi olması
 - Solunum sayısının yaşa göre >2 SD olması, ya da nöromusküler hastalık veya genel anestezi olmadan akut mekanik ventilatör ihtiyacı gelişmesi
 - Lökosit sayısının yaşa göre artmış veya azalmış olması ya da $>\%10$ üzerinde immatür nötrofil olması
3. Sepsis: SIRS + Şüpheli ya da kanıtlanmış enfeksiyon varlığı
4. Septik Şok: Sepsis + Kardiyovasküler organ disfonksiyonu

Hastaların kültür materyalleri, üreyen mikroorganizma ve kültür antibiyogramları tespit edildi ve hastaların ekipleri tarafından başlanılan antibiyotik günleri, kombine tedavi olup olmadığı araştırıldı. Kültür alınma tarihi 0. gün olarak kabul edildi. Enfeksiyon odağı pnömoni, VİP, sepsis ve kateter ilişkili sepsis olarak ayrıldı. VİP tanımında US Centers for Disease Control kriterleri kullanıldı.

US Centers for Disease Control, VİP Tanı Kriterleri:

1. Yeni gelişen ya da progresyon gösteren radyolojik infiltrat, konsolidasyon, kavitasyon veya pnömotasel
2. Aşağıdaki kriterlerin 2 tanesi;
 - Vücut sıcaklığının $>38,5^{\circ}\text{C}$ ya da $<35^{\circ}\text{C}$ olması
 - $>10000/\text{mm}^3$ ya da $<5000/\text{mm}^3$ lökosit sayısı olması
 - Pürülan transtrakeal aspirat materyali olması
 - Patojen bakteri izolasyonu

Üreme olan hastalarda, kontrol kültür tarihi ilk alınan kültür sonrasında geçen süre göz önünde bulundurularak kaydedildi (Çoğunlukla hastanemizde yenidoğan yoğun bakım ve servislerde yatan hastalar için ilk kontrol kültür zamanı tedavi başlangıcından sonraki 72. saat ve sonrası, yoğun bakım ünitesi hastaları için ise tedavi başlangıcından sonraki 24. saat ve sonrası). Tedavi süreleri, tedavinin verildiği ilk 24 saate uyan tarihten, tedavinin bitimine kadar olan süre olarak tanımlandı. Kateter ilişkili enfeksiyonlarda eğer kateter çıkarıldıysa üreme sonrası görülen ilk negatif periferik kan kültürü temiz kültür olarak kabul edildi. Tedavi etkinliği, tedavi başlangıcından temiz kültür elde edilmesine kadar geçen süre olarak tanımlandı. İnsidans yeni ortaya çıkan vaka sayısı / risk altındaki populasyon olarak hesaplandı.

Çalışma sonunda mortalite hesaplaması üç grupta yapıldı. Bunlar kaba mortalite (12 hafta içerisinde kaybedilen), atfedilebilir mortalite (2 hafta içerisinde kaybedilen) ve direk ölüm nedeni olarak belirlendi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma IBM SPSS 20.0 for Windows ile kaydedildi. Sayısal veriler mean, minimum ve maximum değer olarak verildi. 2 grup arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ya da Fisher'ın tam olasılık testi, ordinal ve numerik verilerde Mann-Whitney testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca, EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD servislerinde toplam 3273, onkoloji bölümünde 500, yoğun bakımda 354, yenidoğan yoğun bakımda 652 hasta izlendi. 27 karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi olan hasta olgu grubu ve 24 karbapenem duyarlı Gram(-) bakteri üremesi olan hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Hastaların 12'si(%23.5) servis, 24'ü(%47.1) YBÜ, 12'si (%23.5) YDYBÜ, 3'ü(%5.9) onkoloji hastalarından oluşmaktaydı. Cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde olgu grubunun 17'si(%63) erkek, 10'u(%37) kız; kontrol grubundaki hastaların 16'sı (%66.7) erkek, 8'i(%33.3) kız idi. Olgu grubu için yaş ortalaması 61.1 ay (0-204), kontrol grubu için yaş ortalaması 42.7 ay (0 -178) saptandı. Karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi için 9 aylık süreçte insidans %0.56 olarak hesaplandı.

Hastalar primer tanılarına göre değerlendirildiğinde olgu grubunda en yüksek oranın %15.4 (n=4) ile kronik akciğer hastalıkları (kistik fibrozis, hipotonisiteye bağlı atelektazik akciğer vb.) olduğu, bunu %11.5 (n=3) ile prematürite, travma, immun yetmezlik, organ nakli (kemik iliği /kalp / böbrek / karaciğer) hastalarının takip ettiği görüldü (Tablo-1). Hastalar enfeksiyon odaklarına göre değerlendirildiğinde %33.3 hastada sepsis, %17.6 hastada pnömoni, %11.8 hastada kateter ilişkili enfeksiyon ve %37.3 hastada ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) saptandı (Tablo-1). Alınan materyaller arasında her iki grup için de en çok solunum yollarına ait materyallerde üreme oldu (Tablo-2).

Tablo-1 Olgu grubu ve kontrol grubunda cinsiyet, primer hastalık, enfeksiyon odağı

	Olgu Grubu[n=27 (%)]	Kontrol Grubu[n=24 (%)]
Cinsiyet		
Kız	10 (37)	8 (33,3)
Erkek	17 (63)	16 (66,7)
<1 yaş	10 (37)	12 (50)
Primer Hastalık		
Hematolojik malinite	2 (7.4)	1 (4.2)
Solid tümör	2 (7.4)	1 (4.2)
Organ transplantasyonu	3 (11.1)	3 (12.5)
İmmün yetmezlik	3 (11.1)	2 (8.3)
Kronik akciğer hastalıkları	4 (14.8)	3 (12.5)
Kronik karaciğer hastalığı	0 (0)	1 (4.2)
Kardiyak hastalık	1 (3.7)	0 (0)
Nörolojik hastalık	1 (3.7)	2 (8.3)
Metabolik hastalık	1 (3.7)	2 (8.3)
Prematürite	3 (11.1)	4 (16.7)
Genetik sendrom	3 (11.1)	4 (16.7)
Travma	3 (11.1)	1 (4.2)
Yanık	1 (3,7)	0 (0)
Enfeksiyon Odağı		
Sepsis	7 (25.9)	10 (41.7)
Kateter ilişkili enfeksiyon	3 (25.9)	3 (12.5)
Pnömoni	7 (11.1)	2 (8.3)
Ventilatör ilişkili pnömoni	10 (37)	9 (37.5)

Tablo-2 Olgu ve kontrol grubunda Gram(-) mikroorganizma üremesi olan materyaller

Materyal	Olgu Grubu n=27 (%)	Kontrol Grubu n=24 (%)
Perifer kanı	6 (22.2)	10 (41.7)
Kateter kanı	4 (14.8)	3 (12.5)
TTA	15 (55.6)	10 (41.7)
Balgam	2 (7.4)	1 (5.9)

TTA: Transtrakeal aspirat

Karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi öncesinde hastaların almakta olduğu antibiyotik, steroid (hidrokortizon / deksametazon / prednizolon / metilprednizolon), kemoterapi ve immunsuprese ajan gibi tedavilerin dökümü yapıldı. Olgu grubunda %81.5 (n=22) hasta üreme öncesi antibiyotik kullanırken kontrol grubunda %83.3 (n=20) hastanın antibiyotik kullandığı görüldü. Karbapenem ve karbapenem dışı antibiyotik kullanan hasta olgu grubunda % 40.9 iken, kontrol grubunda %5 saptandı; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0.007$) (Tablo-3). Steroid tedavisi değerlendirildiğinde ise olgu grubunda %33.3 (n=9) hastanın, kontrol grubunda ise %29.2 hastanın (n=7) steroid tedavisi aldığı saptandı. Steroidin dirençli mikroorganizma üremesi üzerine kolaylaştırıcı faktör olmadığı görüldü($p>0.05$). Her iki grup arasında üreme öncesinde immunsuprese ajan ve kemoterapi kullanımı karşılaştırıldığında ise anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi; sırasıyla $p >0.05$ ve $p >0.05$ bulundu.

Tablo-3 Olgu ve kontrol grubunda üreme öncesinde antibiyotik kullanımının karşılaştırılması

		Grup		P değeri
		Olgu	Kontrol	
Üreme Öncesi AB		13	19	AD
Türü	karbapenem dışı	%59.1	%95.0	
	karbapenem grubu ve	9	1	0.007
	karbapenem dışı	%40.9	%5.0	

AB: Antibiyotik, AD: Anlamlı değil

Hastaların risk faktörleri; yoğun bakım yatışı (hem pediatrik hem de yenidoğan yoğun bakım) son 2 ay içerisinde mevcut yatışları dışında hospitalizasyonları olup olmadığı ve entübasyon, kateterizasyon (venöz / arteriel), operasyon vb. gibi invaziv işlemler olarak gruplandırıldı. Hastaların hastanede yatış süreleri karşılaştırıldığında olgu grubu için 3 haftadan fazla hastanede yatışı olan hastalarda, karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üreme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı($p=0.025$) (Tablo-4).

Tablo-4 Olgu ve kontrol grubu için risk faktörleri

Risk faktörleri	Olgu Grubu n=27 (%)	Kontrol Grubu n=24 (%)	p değeri
Operasyon	9 (33.3)	8 (33.3)	AD
Santral kateter	17 (62.9)	13 (41.6)	AD
Arter branülü	14 (51.9)	7 (29.2)	AD
Mekanik ventilatör	18 (66.6)	13 (54.1)	AD
Torakostomi	1 (3.7)	1 (4.2)	AD
Kolostomi	1 (3.7)	0 (0)	AD
>3 hafta hastane yatışı	17 (62.9)	7 (29.1)	0.025
Yoğun bakım yatışı	19 (70.3)	14 (58.3)	AD
Son 2 ayda yatış	15 (55.6)	15 (62.5)	AD

AD: Anlamli değil

Hastaların fizik muayene bulgularına göre vücut ağırlığının hem olgu hem de kontrol grubu için çoğunlukla <3p. (sırasıyla %33.3 / %33.3) ; boy uzunluğunun olgu grubunda çoğunlukla <3p. (%29.6) ile 10-25p. (%29.6), kontrol grubundaysa çoğunlukla <3p. (%29.2) bulundu. Motor gerilik açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p>0.05).

Pediyatrik sepsis için Uluslararası Konsensus Tanımlamaları'na göre değerlendirilen hastalarda olgu grubunda %63 (n=17) hastada sepsis varken %25.9 (n=7) hastada septik şok görüldü. Kontrol grubunda 16 (%66.7) hastada sepsis, 1 (%4.2) hastada septik şok gelişti. Septik şokun, istatistiksel olarak anlamlı, olgu grubunda daha sık geliştiği saptandı(p=0.037) (Tablo-5). Olgu ve kontrol grupları arasında CRP, lökosit değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-5 Olgu ve kontrol gruplarında sepsis ile septik şok karşılaştırması

	Olgu Grubu n=27 (%)	Kontrol Grubu n=24 (%)	p değeri
Sepsis	17 (63)	16 (66.7)	AD
Septik Şok	7 (25.9)	1 (4.2)	0.037

AD: Anlamli değil

Olgu grubunda en çok üreme *Acinetobacter baumannii* (%44.4, n=12) iken kontrol grubunda *Klebsiella pneumonia* (%45.8, n=11) bulundu(Tablo-6).

Tablo-6 Olgu ve kontrol grubu materyallerinde üreyen bakteriler ve enfeksiyon odağı

Bakteri ve Enfeksiyon Odağı	Olgu n=27, (%)	Kontrol n=24, (%)
Gram(-) Patojen		
<i>K. pneumonia</i>		
Pnömoni	0 (0)	0 (0)
VİP	0 (0)	5 (20.8)
Sepsis	2 (7.4)	6 (25)
Kateter ilişkili sepsis	0 (0)	0 (0)
<i>P. aeruginosa</i>		
Pnömoni	5 (18.5)	1 (4.1)
VİP	2 (7.4)	2 (8.3)
Sepsis	2 (7.4)	1 (4.1)
Kateter ilişkili sepsis	1 (3.7)	1 (4.1)
<i>A. baumannii</i>		
Pnömoni	1 (3.7)	0 (0)
VİP	8 (29.6)	1 (4.1)
Sepsis	2 (7.4)	1 (4.1)
Kateter ilişkili sepsis	1 (3.7)	1 (4.1)
<i>E.coli</i>		
Pnömoni	0 (0)	0 (0)
VİP	0 (0)	1 (4.1)
Sepsis	0 (0)	2 (8.3)
Kateter ilişkili sepsis	0 (0)	1 (4.1)
<i>A. xylosoxidans</i>		
Pnömoni	1 (3.7)	1 (4.1)
VİP	0 (0)	0 (0)
Sepsis	0 (0)	0 (0)
Kateter ilişkili sepsis	1 (3.7)	0 (0)
<i>E. cloaca</i>		
Pnömoni	0 (0)	0 (0)
VİP	0 (0)	0 (0)
Sepsis	1 (3.7)	0 (0)
Kateter ilişkili sepsis	0 (0)	0 (0)

Antibiyogram çalışmalarında kolistin, siprofloksasin, amikasin, gentamisin, seftazidim, tigesiklin antibiyotikleri değerlendirildi. Aminoglikozid, sefalosporin ve tetrasiklin antibiyotiklere karşı her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmezken en etkili ajanlardan biri olduğu düşünülen siprofloksasine karşı da olgu grubunda anlamlı direnç görüldü (Tablo-7). Yine olgu grubunda 4 hastada kolistin direnci saptandı. Bu hastalardan 3'ünün YBÜ, 1'inin servis hastası olduğu görüldü. Yoğun bakım hastalarının tanısı akut myeloid lösemi, Ewing sarkomu ve travma; kolistin dirençli Gram(-) üremesi olan servis hastasının tanısının ise immun yetmezlik olduğu görüldü.

Tablo-7 Olgu ve kontrol gruplarında antibiyogramların karşılaştırılması

Antimikrobia Ajan	Olgu Grubu (n=27)	Kontrol Grubu (n=24)	p-değeri
	Direnç n/n'/N* (%)	Direnç n/n'/N* (%)	
Kolistin	4/0/26 (15.4)	0/0/24 (0)	AD
Siprofloksasin	16/4/27 (74)	4/0/24 (16.6)	<0.001
Amikasin	8/2/27 (37)	1/6/24 (29.1)	AD
Gentamisin	8/2/27 (37)	7/0/24 (29.1)	AD
Seftazidim	19/3/27 (81.4)	12/4/24 (66.6)	AD
Tigesiklin	10/3/24 (54.1)	3/0/8 (37.5)	AD

*n = dirençli materyal sayısı, n' orta dirençli materyal sayısı, N = toplam materyal sayısı, AD: Anlamlı değil

Hastalara verilen tedaviler karbapenem, kolistin, siprofloksasin, aminoglikozid, 3. kuşak sefalosporin ve tigesiklin olarak ayrıldı. Hastaların üreme sonrasında antibiyotik tedavileri değerlendirildi. Olgu grubunda en sık aminoglikozid ve kolistin kullanıldığı görüldü; sırasıyla % 74.1 ve % 59.3. %51 olgu grubu hastasında antibiyoterapinin karbapenem grubu ile kombine edildiği saptandı. Kontrol grubu hastalarında kolistin ve tigesiklin kullanımı olmazken en sık olarak karbapenem (%62.5) ve aminoglikozid grubu (%58.3) antibiyotikler kullanıldı. Olgu grubunda %15.2 (n=4) hastaya monoterapi verilirken bölümler %11.5 ile siprofloksasin ve aminoglikozid veya siprofloksasin, aminoglikozid ve karbapenem tercih etti.

Negatif kültür karşılaştırmasında kontrol grubundaki hastaların %87.5'unda (n=3), olgu grubundaki hastaların ise %80'inde (n=21) elde edilebildi. Olgu grubundaki geriye kalan 5 hastadan 2 tanesinde TTA'da üremesi sonrasında negatif kültür alınamadan hastalar extübe

edildi, 2 hastada yine TTA'da tekrarlayan üremeler çıkması nedeniyle kolonizasyon kabul edildi, 1 hasta negatif kültür görülemeden kaybedildi. Kontrol grubunda %12.5 (n=3) hastada negatif kültür görülemedi. TTA'da üremesi olan 1 hasta extübe edildi, balgam üremesi olan 1 hasta kolonize kabul edildi, periferik kan kültüründe üremesi olan 1 hastadan ise klinik düzelme olması nedeniyle ekibi tarafından kontrol kültür gönderilmedi. Olgu grubunda negatif kültür görülme süresi ortalama 7.1 (minimum 1, maksimum 24) günken, kontrol grubunda 4.6 (minimum 1, maksimum 13) gün bulundu. Hastaların tedavileri karşılaştırıldığında 3. kuşak sefalosporin kullananlarda negatif kültür elde edilme süresinin anlamlı olarak daha az olduğu görüldü, $p=0.022$ (Tablo-8).

Tablo- 8 Tedavide kullanılan antibiyotikler ile negatif kültür elde etme sürelerinin karşılaştırılması

Tedavi	Negatif Kültür Günü*	p değeri‡
	Tedavi alan / Tedavi almayan	
Kolistin	8.2 / 5.0	AD
Siprofloksasin	5.5 / 6.0	AD
Aminoglikozid	7.7 / 3.1	0.004
3. kuşak sefalosporin	4.0 / 6.7	0.022

*mean, ‡ mann-whitney test, AD: Anlamlı değil

Çalışma sonunda olgu grubunda %37(n=10) hasta, kontrol grubunda %8.3(n=2) , hasta kaybedildi, olgu grubunda kontrol grubuna göre mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu($p=0.017$). Bunlar içerisinde yalnızca 2 hastada (her ikisi de olgu grubuna ait) üremenin direk ölüm ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Olgu grubunda exitus gerçekleşen hastaların %70'i (n=7) yoğun bakım (1 hastanın yatışı üreme olduğunda onkoloji servisindedir), %30'u (n=3) yenidoğan yoğun bakım hastalarıdır. Kaybedilen hastalar içerisinde primer hastalıklar değişkendir. Mortalitenin Gram(-) bakteriyel enfeksiyona bağlı olduğu düşünülen hastaların her ikisi de yoğun bakımda izlenmiştir; primer tanılar yanık ve lösemidir. Exitus gerçekleşen hastalardan 1 tanesinde kolistin direnci de mevcuttur. Olgu ve kontrol grupları risk faktörleri açısından karşılaştırıldıklarında üreme öncesi aldıkları tedavi, klinik bulgular, hastanede yatış süreleri ve antibiyogram özellikleri açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı, mortalite üzerine etkili faktörler açısından karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo-9).

Tablo-9 Mortalitede belirleyici faktörler

Mortalite (n=12)			
Özellikler	Sağ (n=39)	Exitus (n=12)	p değeri
Sepsis	26	7	AD
Septik şok	4	4	AD
Üreme öncesinde karbapenem kullanımı	5	4	AD
Üreme öncesinde kolistin kullanımı	0	1	AD
Üreme öncesinde siprofloksasin kullanımı	3	1	AD
Üreme öncesinde TMP/SMX kullanımı	10	1	AD

AD: Anlamlı değil

5.TARTIŞMA

Karbapenem dirençli Gram(-) bakteriler hem morbidite hem de mortalite artışına yol açması nedeniyle ciddi bir NKE etkenidir ve son yıllarda tüm dünyada giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı raporda antibiyotik direncindeki global artışının hem hasta sağlığını hem de toplum sağlığını tehdit ettiği vurgulanmıştır(34). Afrika'da 2005 yılında karbapenemaz salgılayan bakteri ile ilgili yayımlanan çalışma sayısı yalnızca 1 iken 2013'te 25'e kadar yükselmiştir(35). Ülkemizde direnç düzeyini gösterecek yeterli veri mevcut değildir.

Gram(-) bakteriler pediatri kliniğinde tedavisi güç ve komplikasyonlarla seyreden pek çok sistemi etkileyen enfeksiyonlara yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda geç başlangıçlı neonatal sepsiste görülme oranı %18'dir(10). Yenidoğan ve infantlarda %3.6 oranla menenjitlerin 5. sık sebebi kabul edilmektedir(11). Haziran 2014'te Kabil'de yapılan bir araştırmada ise septisemi şüphesi olan hastaların %51'inde Gram(-) bakteri üremesi olmuştur(7).

Günümüzde Gram(-) bakterilere karşı en önemli ajan olarak karbapenem antibiyotikler kabul edilmektedir. GSBL salgılayan enterik bakterilere karşı yaygın kullanımı mevcuttur(4). Fakat güçlü etkiye sahip bu antibiyotik grubunun pratikte artış gösteren karbapenemazlar nedeniyle direnç oranları artarken etkinliği azalmaktadır(4).

Yaptığımız 8 aylık prospektif değerlendirmede EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde toplamda 4779 hasta yatırıldı, 27 hastada karbapenem dirençli, 24 hastada da karbapenem duyarlı Gram(-) mikroorganizma üremesi tespit edildi. Yaş ve cinsiyet özellikleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı($p>0.05$). Yapılan diğer çalışmalarda; 2011'de İtalya'da 607 yataklı bir çocuk hastanesinde Mart 2011 ile Kasım 2012 arasında 27 hastada karbapenem dirençli mikroorganizma üremesi görülmüştür(38). 1991 ile 2010 yılları arasında Tayland'da 3. basamak YDYBÜ'de yapılan bir retrospektif araştırmada bu süre boyunca toplam 52 olguda *A. baumannii* bakteriyemisi saptanmış, % 26.9 (n=14) bu hastaların %73.1'inde karbapenem direnci bulunmuştur. Bu hastanede yıllara göre değerlendirme yapıldığında 2006 yılından itibaren karbapenem direncinde progresyon gösteren bir artış kaydedilmiştir(54). Yine Tayland'da 426 yataklı bir üniversite çocuk hastanesinde Ekim 2005 ve Eylül 2010 arasında 74955 hasta yatırılmış, 180 hastada *A.baumannii* üremesi tesbit edilmiş, %51.7 oranında karbapenem direnci gösterilmiştir(55). Dirençli ve duyarlı tüm hasta gruplarında median yaş 4 ay iken, $\frac{3}{4}$ olgunun

yenidoğan ya da infant dönemde olduğu saptanmıştır(55). Seul Ulusal Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde yılda 1100 hospitalizasyonun olduğu YBÜ'de karabapenem insidansını görmek amacıyla nisan 2001 ile haziran 2010 arasında yapılan retrospektif çalışmada *A.baumannii* üremesi olan 36 hastanın %56'sının haziran 2010 ile şubat 2011 arasında olduğu görülmüş ve bunların tamamında karbapenem direnci tespit edilmiştir(56). Eylül 2011 ile Ağustos 2012 arasında Liverpool'da prevelans belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada 421 Enterobacteriaceae üremesi olan hastanın %4.5'unda (n=19) karbapenem direnci gösterilmiştir(57).

Çalışmamızda, olgu grubunun çoğunluğu pediatrik yoğun bakım ünitesinde (%55.6, n=15) yatan hastalardı, en sık izole edilen Gram(-) bakteri olgu grubunda *A.baumannii*. Ocak 2011 ile Aralık 2012 arasında 11 Avrupa ülkesinde yapılan bir araştırmada tüm çocuk yaş gruplarından kan kültürlerinde Gram(+) ve Gram(-) mikroorganizma üremesi olmak üzere totalde 1441 vaka bildirilmiş. Gram(-) üremeler içerisinde en sık %24.2 ile *E.coli* ve %11.8 ile *K.pneumoniae* bulunmuş. *E.coli* üremesi olan %23.9 hasta, *K.pneumoniae* üremesi olan %38.8 hasta ve *P. aeruginosa* üremesi olan %29 hasta yoğun bakım ünitelerinde tespit edilmiştir(52). Türkiye'de ise Uludağ Üniversitesi'nde Ocak 2011 Aralık 2012 arasında 195 hastada 374 enfeksiyon atağı görülmüş ve bunların %57'sinde Gram(-) bakteri üretilmiştir. %26 *E.coli*, %19 *P.aeruginosa*, %18 *Klebsiella spp.* ve %12 *Acinetobacter spp.* saptanmıştır(58). Ocak 2011 ile Ocak 2012 arasında İstanbul Üniversitesi'ndeki bir araştırmada ise 284 hastada 312 bakteriyemi/fungemi atağı görülmüştür. %22.7'si Gram(-) çomaklara ait bulunmuş ve en yoğun üreme hematoloji servisinde saptanmış; %29.3 *Klebsiella pneumoniae*, %18.7 *E.coli*, %17.3 *Acinetobacter* türleri, %10.7 *Pseudomonas* türleri olarak bulunmuştur(59). O dönemde hem Uludağ Üniversitesi hem de İstanbul Üniversitesi'nde yalnızca GSBL direnci tespit edilmiştir.

Olgu grubunda, en sık enfeksiyon odağı VİP olarak tanımlandı.. Foglia ve arkadaşlarının VİP sıklığı konusunda yayınladıkları çalışmada YBÜ'lerinde %3 ile %10 arasında, YDYBÜ'lerde %6.8 ile %32.3 olarak belirtilmiştir(60, 61). Risk faktörleri ise mekanik ventilatör yanı sıra genetik sendrom, re-entübasyon, yoğun bakım dışına transport, nöromusküler ajan kullanımı ve immunsuprese ajan kullanımı olarak belirlenmiştir(62, 63, 64). Bizim hastalarımızda da genetik sendrom sık görülmüştür.

Çalışmamızda primer hastalık yönünden bakıldığında olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık tesbit edilmedi(p>0.05). Yapılan diğer araştırmalarda

Kore’de karbapenem direnci saptanan hastalar arasında primer tanı %53 oranla çoğunlukla hemato-onkolojik hastalıklar olarak belirlenmiştir(56). Tayland’da yapılan araştırmada ise *A.baumannii* bakteriyemisi olan 145 hasta içerisinde primer hastalık en sık % 21.7 oranında prematürite ve düşük doğum ağırlıklı doğum saptanmıştır(55). İtalya’da ise karbapenem direnci olan 27 hastanın %74 gibi bir çoğunluğu akut lösemi ya da lenfoma tanılı olgular arasında görülmüştür(38).

Şubat 2007 ile Ocak 2010 arasında Amerika’da hem yetişkin hem de pediatrik yoğun bakımlarda yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada 103 olgu hastası 195 de kontrol grubu hastası alınmış; olgu grubundan 6, kontrol grubundan da 8 hastanın <18 yaş olduğu görülmüştür. Risk faktörleri değerlendirmesinde altta yatan hastalık ve hastanede yatış süreleri arasında anlamlı farklılık yokken mekanik ventilatör kullanımının karbapenem dirençli Gram(-) bakteriyel enfeksiyon riskini arttırdığı saptanmıştır(65). Bangkok’ta karbapenem dirençli *A.baumannii* üremesi olan çocuk hastalar arasında antibiyotik direnci için risk faktörleri değerlendirmesinde mekanik ventilatör kullanımı, prematürite, üreme öncesinde karbapenem grubu antibiyotik kullanımı istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p=<0.001$, $p= 0.024$, $p=0.048$) bulunmuştur(37). Kateter ilişkili enfeksiyonlarda yoğun bakımlarda yapılan taramalarda ekstrakorporal yaşam desteği kullanımı, arter kateteri kullanımı, genetik sendrom olması ve üreme öncesinde antibiyotik kullanımının risk faktörü olduğu saptanmıştır(66, 67, 68, 69). Bizim çalışmamızda ise her iki grup risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında olgu grubunda üreme öncesinde karbapenem antibiyotik kullanımının ve 3 haftanın üzerinde hastanede yatış süresinin kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek olduğu (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.025$) görülürken, steroid, immunsuprese ajan veya kemoterapi kullanımı / operasyon öyküsü / invaziv gereç kullanımı gibi risk faktörleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda her iki grup hastaları da Uluslararası Konsensus Tanımlamaları’nda belirlenen sepsis ve septik şok kriterlerine göre değerlendirildi. Hastalar arasında sepsis görülmesi açısından anlamlı farklılık olmasa da karbapenem dirençli bakteri üremesi olan hastalarda septik şok daha sık gelişti. SIRS tanısında bir kriter olan lökosit değeri içinse yine her iki grup arasında farklılık saptanmadı. Akut faz reaktanlarının etkinliği konusunda yapılan araştırma sonuçları değişkendir; yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada Gram(-) menenjit geçiren hastaların %6’sında lökosit değeri normal bulunmuştur(39). Tayland’da yapılan bir retrospektif değerlendirmede ise Gram(-) bakteriyemisi olan hastaların %48.3’ünde lökosit

değerinin normal aralıklarda olduğu görülmüş, hastalığın ağır seyretmesine rağmen lökosit için duyarlılık %51.7 saptanmıştır(55).

Gram(-) mikroorganizma üremelerinin antibiyogramları incelendiğinde yapılan çalışmalarda Kore’de karbapenem dirençli *A.baumannii* üreyen örneklerde %100 siprofloksasin, %100 seftazidim, %90 gentamisin, %80 amikasin direnci saptanırken hiçbir materyalde kolistin direnci görülmemiştir(56). Avrupa’da 11 ülkenin katıldığı geniş kapsamlı bir araştırmada antibiyotik direnci 2 farklı yaş grubuna göre ayrılarak incelenmiş. En yüksek karbapenem direnci <1 yaşta %26.1, >1 yaşta %36.7 ile *P.aeruginosa*’da bulunmuş (karşılaştırılan diğer bakteriler *E.coli* ve *K.pneumoniae*), bu *Pseudomonas* türlerinde seftazidim, aminoglikozid ve flurokinolonlara direnç oranı <1 yaşta sırasıyla %12.2, %14.3, %16.2; > 1 yaşta %34.2, %35.4, %27.8 saptanmıştır(52). Bizim çalışmamızda olgu grubunda en etkili antibiyotikler olarak düşünülen siprofloksasine karşı %74 (n=20), kolistin direnci %15.3 (n=4) hastada tespit edildi.

Çalışmamızda, olgu grubunda mortalite istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu. Bunlar içerisinde yalnızca 2 hastada (her ikisi de olgu grubuna ait) üremenin direk ölüm ile ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Tayland’da Ekim 2005 ile Eylül 2010 arasında yapılan geriye dönük bir çalışmada 89 karbapenem dirençli vakada, 1 aylık hastalarda fatalite hızı %42 olarak bulunmuştur. Bu hastaların antibiyogramları incelendiğinde karbapenem dışında bakterilerin sefalosporin, aminoglikozid, kinolon antibiyotiklere karşı da dirençli olduğu ve yaş grubu 2 hafta olan hastalarda antibiyogram ile fatalite hızı arasında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu saptanmıştır (p=0.028)(69). Aynı araştırmada *Acinetobakter* bakteriyemisine bağlı mortalite incelendiğinde üreme sonrasında 30 gün içerisinde mortalite gerçekleşen hastaların oranı %26.1 olarak bulunmuştur. Fatal olgular içerisinde en sık karşılaşılan hastalıkların prematürite / düşük doğum ağırlığı (%27.7), konjenital kalp hastalıkları (%11.7), malignite (%10) ve karaciğer hastalıkları (%6.4) olduğu görülmüştür. Çalışmada risk faktörleri ile mortalite karşılaştırılmış, yoğun bakım yatışının, kanser ilişkili nötropenik ateşin ve sulbaktam içeren antibiyoterapinin mortaliteyi artırıcı yönde etkisi olduğu görülmüştür (sırasıyla p=0.014, p=0.037, p=0.001)(55). İtalya’da yapılan araştırmada ise 20 aylık bir sürede 27 karbapenem dirençli vaka tesbit edilmiş. Bunların arasından 12 bakteriyemisi olan 8 (%67) hasta kaybedilmiş, bakteriyemi dışında exitus gerçekleşmemiştir(38). Avusturalya’da Ocak 2002 ile Aralık 2012 arasında Royal Children’s Hospital YDYBÜ’de 1480 ciddi bakteriyel ve de fungal enfeksiyonu olan hastanın %1.2’sinde çoklu ilaç direnci saptanmış.

597 ölümden %26'sının bakteriyal enfeksiyon olduğu görülmüştür. ÇİD geliştiren mikroorganizmaya bağlı sepsisi olan hastalarda mortalite %25.6 olarak bulunmuştur(70).

6. SONUÇLAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nde Nisan 2014 ile Aralık 2014 arasında yatan hastalarda vücut materyallerinde karbapenem dirençli Gram(-) mikroorganizma üremesi olan 27 hasta ve karbapenem duyarlı Gram(-) mikroorganizma üremesi olan 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu iki grup demografik özellikler, risk faktörleri, üreme öncesi ve sonrasında uygulanan tedaviler açısından birbirleriyle karşılaştırıldı. Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

- Çalışmada toplam 51 hastanın %23,5'u (n=12) servis, %47,1'i (n=24) YBÜ, %23,5'u (n=12) YDYBÜ, %5,9'u (n=3) onkoloji bölümlerinde saptandı.
- Olgu grubunda E/K 17/10, kontrol grubunda E/K 16/8.
- Olgu grubunda yaş ortalaması 61,1 ay (min. 0 ay, max. 204 ay) iken kontrol grubunda yaş ortalaması 42,7 ay (min. 0 ay, max. 178 ay) bulundu.
- Karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi için 9 aylık insidans %0.56 olarak hesaplandı.
- Olgu grubunda en yüksek oranda primer hastalığın %15.4 (n=4) ile kronik akciğer hastalıkları olduğu görüldü.
- Totalde %33.3 hastada sepsis, %17.6 hastada pnömoni, %11.8 hastada kateter ilişkili enfeksiyon ve %37.3 hastada VİP saptandı.
- Olgu ve kontrol grubu için de en çok üremesi olanın TTA'lar olduğu görüldü, sırasıyla n=15 ve n=10.
- Olgu grubunda %81.5 (n=22) hasta üreme öncesi antibiyotik kullanırken kontrol grubunda %83.3 (n=20) hasta antibiyotik kullandı. Karbapenem ve karbapenem dışı antibiyotik kullanan hasta olgu grubunda % 40.9 iken, kontrol grubunda %5 saptandı; istatistiksel veri (p=0.007) anlamlı bulundu.
- Steroid, immunsuprese ajan ve kemoterapi kullanımının karbapenem dirençli mikroorganizma üremesi üzerine etkisi olmadığı görüldü, sırasıyla p=0.772, p=1.000 ve p=1.000

- Risk faktörleri içerisinde operasyon, santral kateter, arter branülü, torakostomi, mekanik ventilatör kullanımı, kolostomi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı, sırasıyla $p=0.616$, $p=0.362$, $p=0.087$, $p=0.725$, $p=0.266$, $p=0.529$.
- Risk faktörleri içerisinde yoğun bakım yatışı, son 2 ayda yatış ve 3 haftadan fazla hastanede yatış öyküsü karşılaştırıldığında uzun süreli yatışın dirençli mikroorganizma üremesi için risk faktörü olduğu görüldü, sırasıyla $p=0.777$, $p=0.273$, $p=0.025$.
- Olgu grubunda %63 ($n=17$) hastada sepsis, %25,9 ($n=7$) hastada septik şok gelişti. Kontrol grubu için sepsis %66.7 ($n=16$) iken septik şok %4.2 ($n=1$) tespit edildi. Septik şok açısından anlamlı istatistiksel fark bulundu ($p=0.037$).
- Dirençli mikroorganizma üremesi olan hastalarda wbc median değeri 9080 μ/l , CRP median değeri ise 2,3 mg/dl iken, duyarlı üremesi olan grupta wbc median değer 11800 μ/l , CRP ortalaması 2,3 mg/dl olarak saptandı.
- Olgu grubunda en çok *Acinetobacter baumannii* (%44,4, $n=12$) kontrol grubunda *Klebsiella pneumonia* (%45,8, $n=11$) izolasyonu oldu.
- Antibiyogramlar değerlendirildiğinde siprofloksasine karşı olgu grubunda anlamlı direnç görüldü, $p<0.001$.
- Olgu grubunda en sık aminoglikozid ve kolistin kullanıldı; sırasıyla % 74.1 ve % 59.3.
- %51 olgu grubu hastasında antibiyoterapi karbapenem grubu bir antibiyotik ile kombine edildi.
- Kontrol grubu hastalarında kolistin ve tigesiklin kullanımı olmazken en sık kullanılan karbapenem (%62.5) ve aminoglikozid grubu (%58.3) antibiyotikler kullanıldı.
- Olgu grubunda %15.2 ($n=4$) hastaya monoterapi aldı, %11.5 ile siprofloksasin ve aminoglikozid veya siprofloksasin, aminoglikozid ve karbapenem tercih edildi.
- Olgu grubunda negatif kültür görülme süresi ortalama 7.1 (min. 1, max. 24) günken, kontrol grubunda ortalama 4.6 (min. 1, max. 13) gün bulundu.
- Tedavide 3. kuşak sefalosporin kullanılan hastaların negatif kültür elde edilme süresinin anlamlı olarak daha az olduğu görüldü, $p=0.022$.

- Çalışma sonunda olgu grubunda %37 (n=10), kontrol grubunda %8.3 (n=2) exitus gerçekleşti, istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut. (p=0.017).
- Yalnızca 2 hastada (her ikisi de olgu grubuna ait) üremenin direk exitus ile ilişkisi olduğu düşünüldü.
- Olgu grubunda exitus gerçekleşen hastaların %70'i (n=7) yoğun bakımda, %30'u (n=3) yenidoğan yoğun bakımda.
- Üreme öncesi karbapenem / siprofloksasin / kolistin / TMP/SMX kullanımının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmadı, sırasıyla p=0.188, p=1.000, p=0.235, p=0.422.

KAYNAKLAR

1. Punpanich W, Nithitamsakun N, Treeratweeraphong V, Suntarattiwong P. Risk factors for carbapenem non-susceptibility and mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia in children. *Int J Infect Dis*. 2012;16:811-5.
2. Hong KB, Oh HS, Song JS, Lim JH, Kang DK, Son IS, Park JD, Kim EC, Lee HJ, Choi EH. Investigation and control of an outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:685-90.
3. Karbapenemlere Dirençli GRram Negatif Basil İzolatlarında İmipenem-Edta / Meropenem-Edta Disk Yöntemi Ve Modifiye Hodge Testi İle Metallo-Beta-Laktamaz (MBL) Varlığının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Dr. Hatice Sarı, Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 2005, İstanbul.
4. Drew RJ, Turton JF, Hill RL, Livermore DM, Woodford N, Paulus S, Cunliffe NA. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a UK paediatric hospital. *J Hosp Infect*. 2013;84:300-4.
5. Overturf GD. Carbapenemases: a brief review for pediatric infectious diseasespecialists. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:68-70.
6. Kohler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, Pechere JC. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:424-7.
7. Pai H, Kim JW, Kim J, et al. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:480-4.
8. Gram Negatif Hücre Duvarına Özgü Yapılar. Lange, Jawetz, Melnick & Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji, 2010, sayfa 21
9. Chanock SJ. İmmun Yetmezlikli Çocukta Enfeksiyon. Krugman'ın Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 2006, 11. Baskı, sayfa 298-9.

10. Edward SM. Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?source=search_result&search=clinical+features+and+diagnosis+of+bacterial+sepsis+in+the+preterm+infant%2C+late+onset+sepsis&selectedTitle=1~150, (Son Güncelleme Tarihi: Ocak 2015)
11. Friedman DN. Gram-negative bacillary meningitis: Epidemiology, clinical features, and diagnosis http://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-meningitis-epidemiology-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=gram-negative+bacillary+meningitis%3A+epidemiology%2C+clinical+features%2C+and+diagnosis%2C+introduction&selectedTitle=1~150, (Son Güncelleme Tarihi: Ocak 2015)
12. Tariq TM. Bacteriologic Profile and Antibigram of Blood Culture Isolates from a Children's Hospital in Kabul. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24:3396-399.
13. Öncel S. Gizli Bakteriyemi Düşünülen Bebeklerde Antibiyotik Tercihi. 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Konuşma Metinleri Ve Bildiri Özetleri Kitabı, 2013, sayfa 45-48.
14. Calderwood SB. Combination beta-lactamase inhibitors, carbapenems, and monobactams. http://www.uptodate.com/contents/combination-beta-lactamase-inhibitors-carbapenems-and-monobactams?source=search_result&search=carbapenems&selectedTitle=2~150, (Son Güncellenme Tarihi: 20.01.2015)
15. Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting?. *Curr Opin Microbiol* 2000;3:489-95.
16. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:1-17.
17. White Friedrich L, Burgess D, Warkentin D, Bosso J. Comparative in vitro pharmacodynamics of imipenem and meropenem against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:904-8.

18. Ferdosian F, Ghiliyan R, Hashemi A, Akhondzadeh B, Gholampoor E. Comparing the efficacy of ceftazidime and meropenem in treatment of febrile neutropenia in pediatric patients with cancer. *Iran J Ped Hematol Oncol*. 2013;3:103-7.
19. Hornik CP, Herring AH, Benjamin DK Jr, Capparelli EV, Kearns GL, van den Anker J, Cohen-Wolkowicz M, Clark RH, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act-Pediatric Trials Network. Adverse events associated with meropenem versus imipenem/cilastatin therapy in a large retrospective cohort of hospitalized infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:748-53.
20. Gür D. Gram-Negatif Bakterilerde Antibakteriyel Direnç Mekanizmaları. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri infeksiyonları. Ankara, 2004:69-83.
21. Gür D. Beta-laktamazların sınıflandırılması. *Flora Dergisi* 1996;1:80-6.
22. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
23. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. *Clin Infect Disease* 1989;27:93-9.
24. Kohler T, Michea-Hamzehpour M, Epp SF, Pechere JC. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:424-7.
25. Lee EH, Nicolas MH, Kitzis MD, et al. Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* with high-level resistance to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1093-8.
26. 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.
27. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:223-32.

28. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect 2002;8:321-33.
29. Amyes SGB. Carbapenemases. ANKEM Dergisi 1997;11:221-5.
30. Minami S, Akama M, Araki H, et al. Imipenem and cephem resistant *Pseudomonas aeruginosa* carrying plasmids coding for class B beta-lactamase. J Antimicrob Chemother. 1996;37:433-4.
31. Watanabe M, Iyobe S, Inone M, Mitsuhashi S. Trasferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrob Agents Chemother 1991;35:147-51.
32. Bush K. New beta-lactamases in gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 2001;32:1085-9.
33. Bal Ç. Beta-laktamazlar: güncel durum. Flora 2003;8:111-23.
34. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo-beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:71-8.
35. Riccio ML, Franceschini N, Boschi L, et al. Characterization of the metallo-betalactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of blaIMP allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1229-35.
36. Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişletilmiş-spektrumlu betalaktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. Flora 2001;6:3-23.
37. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1584-90
38. Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, García-Fernández A, Bertaina A, Sisto A, Locatelli F, Raponi M. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. BMC Infect Dis. 2014;14:494.

39. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli?source=search_result&search=Jacoby+GA%2C+Munoz-Price+LS+The+new+beta-lactamases.+N+Engl+J+Med+2005%3B+352%3A380&selectedTitle=1~150, John Quale, MD, Denis Spelman, MBBS, FRACP, FRCPA, MPH, (Son Güncellenme Tarihi: 31.10.2014)
40. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-33.
41. Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: A summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005;41:276-8.
42. Manenzhe RI, Zar HJ, Nicol MP, Kaba M. The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2014;26:356.
43. Dimango E., Prince A. *Pseudomonas Aeruginosa Ve Kistik Fibrozis*. Krugman'ın Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 2006, 11. Baskı, sayfa 461-3.
44. Tsai MH, Wu TL, Su LH, Lo WL, Chen CL, Liang YH, Chiu CH. Carbapenem-resistant-only *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients formerly infected by carbapenem-susceptible strains. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:541-5.
45. McGrath EJ, Asmar BI. Nosocomial infections and multidrug-resistant bacterial organisms in the pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr.* 2011;78:176-84.
46. Chan MC, Chiu SK, Hsueh PR, Wang NC, Wang CC, Fang CT. Risk factors for healthcare-associated extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a case-control study. *PLoS One.* 2014;9:85973.
47. Hsu JF, Chu SM, Lien R, Chiu CH, Chiang MC, Fu RH, Lee CW, Huang HR, Tsai MH. Case-control analysis of endemic *Acinetobacter baumannii* bacteremia in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2014;42:23-7.
48. Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, Bertaina C, Lucignano B, Ranno S, Carretto E, Muraca M, Sharland M, Bernaschi P. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, gram-negative bloodstream infections in a

- European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:929-32.
49. Stoesser N, Sheppard AE, Shakya M, Sthapit B, Thorson S, Giess A, Kelly D, Pollard AJ, Peto TE, Walker AS, Crook DW. Dynamics of MDR *Enterobacter cloacae* outbreaks in a neonatal unit in Nepal: insights using wider sampling frames and next-generation sequencing. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan 3 pii: dku521. [Epub ahead of print]
 50. Trancassini M, Iebba V, Citerà N, Tuccio V, Magni A, Varesi P, De Biase RV, Totino V, Santangelo F, Gagliardi A, Schippa S. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains. *Front Microbiol*. 2014;5:138.
 51. Hansen CR, Pressler T, Ridderberg W, Johansen HK, Skov M. *Achromobacter* species in cystic fibrosis: cross-infection caused by indirect patient-to-patient contact. *J Cyst Fibros*. 2013;12:609-15.
 52. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M; for the ARPEC Project. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children's Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jan 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25607829
 53. Manenzhe RI, Zar HJ, Nicol MP, Kaba M. The spread of carbapenemase-producing bacteria in Africa: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:23-40.
 54. Thatrimontrichai A, Apisarnthanarak A, Chanvitan P, Janjindamai W, Dissaneevate S, Maneenil G. Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonatal intensive care unit: a case-case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:140-5.
 55. Punpanich W, Nithitamsakun N, Treeratweeraphong V, Suntarattiwong P. Risk factors for carbapenem non-susceptibility and mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia in children. *Int J Infect Dis*. 2012;16:811-5.
 56. Hong KB, Oh HS, Song JS, Lim JH, Kang DK, Son IS, Park JD, Kim EC, Lee HJ, Choi EH. Investigation and control of an outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter*

- baumannii Infection in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:685-90.
57. Drew RJ, Turton JF, Hill RL, Livermore DM, Woodford N, Paulus S, Cunliffe NA. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a UK paediatric hospital. *J Hosp Infect*. 2013;84:300-4.
58. Dilmen U. Yenidoğan Ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Konuşma ve Bildiri Özetleri Kitabı, 2013, sayfa 91-95.
59. Soysal A. Perikardit Ve Endovasküler Enfeksiyonlarda Antibiyotik Kullanımı. 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Konuşma ve Bildiri Özetleri Kitabı, 2013, sayfa 51-52.
60. Foglia E, Meier MD, Elward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:409–25.
61. Zingg W, Posfay-Barbe KM, Pittet D. Healthcare-associated infections in neonates. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:228– 34.
62. Coffin SE, Zaoutis TE. Healthcare-associated Infections. In: Sarah LP, Long S, Prober CG, editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Science; 2008. p. 577–87.
63. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. *Pediatrics*. 2002;109:758–64.
64. McGrath EJ, Asmar BI. Nosocomial infections and multidrug-resistant bacterial organisms in the pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr*. 2011;78:176-84.
65. Patel SJ, Oliveira AP, Zhou JJ, Alba L, Furuya EY, Weisenberg SA, Jia H, Clock SA, Kubin CJ, Jenkins SG, Schuetz AN, Behta M, Della-Latta P, Whittier S, Rhee K, Saiman L. Risk factors and outcomes of infections caused by extremely drug-resistant gram-negative bacilli in patients hospitalized in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2014;42:626-31.

66. Odetola FO et al. Nosocomial catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: risk and rates associated with various intravascular technologies. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4:432–6.
67. Elward AM, Fraser VJ. Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2- year prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:553–60.
68. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2002;110:481–5.
69. Vandepitte WP, Berge J, Andersson R. Clinical outcomes of children with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Med Assoc Thai*. 2014;97 Suppl 11:S129-39. PubMed PMID: 25509707.
70. Mathot F, Duke T, Daley AJ, Butcher T. Bacteremia and Pneumonia in a Tertiary PICU: An 11-Year Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:104-13.

8. ÖZET

KARBAPENEM DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA ÜREMESİ OLAN PEDIATRİ HASTALARININ TESPİTİ, TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ, KULLANILAN İLAÇLAR VE KARBAPENEM DİRENCİ OLMAYAN GRAM(-) BAKTERİ ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç:

Tüm dünyada Gram(-) bakterilere karşı gelişen çoklu ilaç direnci (ÇİD) önemli bir sorun haline gelmiştir. Pediatrik yaş grubunda bilinen klinik veriler ve risk faktörleriyle ilgili bilgiler kısıtlıdır. Karbapenem direnci ile tedavi seçenekleri azalmakta, NKE'lere bağlı mortalite ve morbidite artmaktadır. Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ABD yataklı servislerinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak tedavi edilen, tedavisi süresince alınan steril boşluk, solunum materyalleri ve kan kültürlerinden en az birinde karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi saptanan hastalar olgu grubu olarak tanımlandı. Çalışma süresince aynı servislerde yatarak karbapenem duyarlı Gram(-) bakteri üremesi saptanan olgular kontrol grubu olarak belirlendi. Olgu ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, zemin hazırlayan risk faktörleri, uygulanan antibiyotik tedavileri mortalite ve morbidite açısından prospektif ve gözlemsel olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamızda Nisan 2014 ile Aralık 2014 tarihleri arasında EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinde yatan 0 ay-17 yaş arası hastaların vücut materyallerinde (TTA, balgam, perifer kanı kültürü, kateter kanı kültürü) üreyen karbapenem dirençli Gram(-) bakterilerin tespiti; hastaların demografik özellikleri, primer hastalıkları, predispozan risk faktörleri, üreme öncesi verilen antibiyotik tedavileri ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Karbapenem dirençli bakteri üreyen hastalar olgu grubu ve bu gruptaki hastaların üreme tarihlerinin öncesindeki ve sonrasındaki 5 gün içerisinde aynı bölümde yatan ve aynı vücut materyalinde karbapenem duyarlı bakteri üreyen hastalar kontrol grubu olarak belirlendi. Olgu ve kontrol grupları risk faktörleri, demografik özellikleri, kullandıkları antibiyotik tedavileri açısından karşılaştırıldı.

Sonuçlar:

Yirmi-yedi karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi olan olgu grubu hastası ve 24 karbapenem duyarlı Gram(-) bakteri üremesi olan kontrol grubu hastası çalışmaya dahil edildi. Karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi olan 27 hastanın 6(%22.2)'sı servis, 15(%55.5)'i yoğunbakım, 5(%18.5)'i yenidoğan yoğun bakım, 1(%3.7)'i onkoloji servisinde yatan hastalardı. Olgu grubu 27(17E/10K), kontrol grubu 24(16E/8K) hastadan oluşmaktaydı. Olgu grubunda median yaş 41(0-204) ay, kontrol grubunda 11.5(0-178) ay saptandı. Primer hastalıklara göre sınıflandırıldığında olgu grubunda en sık kronik akciğer hastalığı (n=4), kontrol grubunda ise prematürite ve genetik sendromlar (n=4, n=4) bulundu. Gruplar risk faktörlerine göre karşılaştırıldı. Üreme öncesi alınan tedaviler incelendiğinde karbapenem kullanımında olgu grubunda daha fazla olmak üzere anlamlı farklılık saptandı(p=0.007). Katater / mekanik ventilatör kullanımı / torakostomi vb. gibi invaziv materyal durumu ve geçirilmiş operasyon durumu karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalar yoğun bakım yatışı / son 2 ayda yatış ve >3 hafta hastanede yatış öyküsü varlığı açısından değerlendirildi. Olgu grubunda daha fazla olmak üzere 3 haftadan fazla hastane yatışında anlamlı farklılık görüldü(p=0.025). Üreme öncesinde hemogram ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında olgu grubunda lökosit için median değer 9080/ μ L, CRP için 2.3mg/dL; kontrol grubunda sırasıyla 11800/ μ L ve 2.3mg/dL bulundu. Hastalığın etkisi incelendiğinde sepsis sıklığı açısından anlamlı farklılık görülmezken (p=0.50), septik şok olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha fazla görüldü(p=0.037). Antibiyogramlar değerlendirildiğinde siprofloksasine karşı olgu grubunda anlamlı direnç saptandı(p<0.001). Tedavide 3.kuşak sefalosporin verilen hastalarda negatif kültür elde etme süresi anlamlı olarak daha az bulundu(p=0.022). Mortalite açısından karşılaştırıldığında ise olgu grubunda 10 hasta (%19,6), kontrol grubunda 2 hasta(%3,9) kaybedildi; iki grup mortalite açısından karşılaştırıldığında olgu grubunda mortalite istatistiksel olarak daha yüksektir (p=0.017).

Yorum:

Sonuç olarak, pediatrik yaş grubunda karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üreme sıklığı giderek artmaktadır. Risk faktörleri değerlendirildiğinde üreme öncesi karbapenem kullanımının ÇİD için predispozan faktör olduğu görülmüştür. Hem dirençli hem de duyarlı bakteri üremesi olan hastalarda sepsis sık görülürken septik şok çoğunlukla karbapenem dirençli Gram(-) bakteri üremesi olan hastalarda gelişmiştir. Hastanede yatış süresinin uzunluğu bir risk faktörüdür. Akut faz reaktanlarının hastalığın şiddetini belirlemede etkin rol

oynamadığı tespit edilmiştir. Dirençli mikroorganizma üremesi olan hastalarda anlamlı siprofloksasin direnci görülmüştür. Tedavi açısından karşılaştırıldığında da antibiyoterapiye 3. kuşak sefalosporin eklendiğinde kültür negatifleşmesi için geçen süre kısalmıştır. Karbapenem dirençli Gram(-) bakteriyel enfeksiyonlarının daha ağır seyrettiği, mortalite ve morbititenin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

9.SUMMARY

The detection of pediatric patients with carbapenem-resistant Gram(-) bacterial infections, to determine the clinical features of the patients before and after treatment, and the comparison with patients with carbapenem-susceptible Gram(-) bacterial infections for the risk factors

Introduction and aim

Multidrug-resistance against Gram(-) bacteria has become an emergence worldwide. The data for pediatric patients is not enough as for the adult patients about risk factors and clinical features. Carbapenem-resistance makes the treatment options limited and morbidity and mortality due to nosocomial infections is increasing.

The aim of this study is to determine the demographic features, risk factors and the treatment options that the clinicians use in treatment of carbapenem-resistant Gram(-) bacterial infections in pediatric patients.

Materials and Methods

A matched case-control (27/24) study was conducted from April 2014 to December 2014 in pediatric departments, intensive care unit and neonatal intensive care unit of Ege University, İzmir, Turkey. Case group was defined as patients isolated carbapenem-resistant Gram(-) bacteria and control group was defined as patients isolated carbapenem-susceptible Gram(-) bacteria. We compared the groups for the risk factors, demographic features, susceptibility profiles of the isolated pathogens, the treatment protocols and fatality rate.

Results

During the 8-month study period, 27 case subjects and 24 control subjects were identified. Among the case group 6(22.2%) of the 27 patients were from the departments, 15(55.5%) of the 27 patients were from the intensive care unit, 5(18.5%) were from the neonatal intensive care unit and 1(3.7%) was from oncology department. The case group consisted of 27(17M/10F) patients and the control group consisted of 24(16M/8F) patients. The most common underlying disease was chronic lung disease(n=4) in case group, genetic syndrome in control group. The patients were compared for the predisposing factors; receiving carbapenem

treatment regimen before the bacteria isolation and the period of hospitalization were significantly higher in the case group, respectively ($p=0.007$, $p=0.025$). There was no significant difference in the level of acute phase reactants between groups. The patients who have carbapenem resistant Gram(-) bacterial infection had higher risk for septic shock ($p=0.037$). The susceptibility profile was also compared and ciprofloxacin resistance was more common in case group ($p<0.001$). The duration of the blood culture clearance was shorter for the patients who received 3. generation cephalosporins antibiotics ($p=0.022$). At the end, we compared the mortality was significantly higher in the case group ($p=0.017$).

Conclusion

Carbapenem resistant Gram(-) bacteria are more common isolated at the pediatric departments. Receiving antibiotic regimens including carbapenems and long hospitalization period were found to be the risk factors for carbapenem-resistant Gram(-) bacteremia. The possibility of septic shock was enhanced for the patients who have carbapenem-resistant Gram(-) bacteremia. Acute phase reactants were not found to be significant for the clinicians. And using third generation cephalosporins shortened the period of blood culture clearance.

10. EKLER

10.1.1.Etik Kurul Onayı (EÜTF)

T.C. EĞE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzine Anırsı Cad. 35100 Bornova / İZMİR Tel:0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 22 34 e-mail: eedkk@mail.ege.edu.tr www.eek.med.sgo.cdu.tr				
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatri Hastalarında Karbapenem Dirençli Mikroorganizma Üremesi Olan Hastaların Tesbiti, Tedavi Öncesi ve Sonrası Özelliklerinin Belirlenmesi, Kullanılan İlaçların Etkinliğinin Karşılaştırılması		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Fadil VARDAR		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	EÜTF, Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları BD.		
	DESTEKLEYİCİ	Bilimsel Araştırma Proje Fonu		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Yeni Bir Etkileşim ☐ Yüksek Doz Araştırması ☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer ise belirtiniz ☐ Gözlemsel İlaç Araştırması ☐		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.02.2014		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (E) + GÖNÜLLÜ ARAŞTIRILAN (E) BİLGİ	24.02.2014		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	24.02.2014		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı	Uzm. Ecz. Ebru BEDİR EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üyesi		
	ŞİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	Diğer:	☒	Araştırmada Kullanılan Etkin Maddeleri İçeren Tüm Müstahzar Listesi, Araştırmada Ekli Edilen Verilerin Yayın Amaçlı Kullanılabileceğine Dair Belge, Araştırmanın Akademik Amaçlı Olduğuna İlgili Anabilim Dalı Yazısı ve sorumlu Araştırmacı Dilekçesi, Pediyatri Hastalarında Karbapenem Dirençli Mikroorganizma Üremesi Olan Hastaların Tesbiti, Tedavi Öncesi ve Sonrası Özelliklerinin Belirlenmesi, Kullanılan İlaçların Etkinliğinin ve Karbapenem Dirençli Olmayan Gram (-) Bakteri Üremesi Saptanan Hastalarla Karşılaştırılması" şekli ile çalışma adı değişikliği	
	77.01.2014 tarihli Etik Kurul Bilgilendirme Formu ile başvurusu yapılan bildirim.			
	Uzm. Ecz. Ebru BEDİR EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üyesi			
	Karar No: 14-Z.1/49	Tarih: 24.02.2014	24.02.14	
	Kurulumuzdan 16.09.2013 tarih ve 13-6.1/53 numaralı karar ile onayı alınan ve yukarıda adı verilen çalışmaya ilişkin Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 13.11.2013 tarih ve 118793 sayılı yazısı doğrultusunda sunumu yapılan Olgu Rapor Formu, Araştırmada Kullanılan Etkin Maddeleri İçeren Tüm Müstahzar Listesi, Araştırmada Ekli Edilen Verilerin Yayın Amaçlı Kullanılabileceğine Dair Belge, Araştırmanın Akademik Amaçlı Olduğuna İlgili Anabilim Dalı Yazısı ve sorumlu Araştırmacı Dilekçesi incelenerek bilgi edinilmiş; "Pediyatri Hastalarında Karbapenem Dirençli Mikroorganizma Üremesi Olan Hastaların Tesbiti, Tedavi Öncesi ve Sonrası Özelliklerinin Belirlenmesi, Kullanılan İlaçların Etkinliğinin ve Karbapenem Dirençli Olmayan Gram (-) Bakteri Üremesi Saptanan Hastalarla Karşılaştırılması" şekli ile çalışma adı değişikliğini içeren Protokol Değişikliği Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Değişikliğinin uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			

ASLI GİBİDİR
EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üyesi

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aygün OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Belgesi	22	Roz. Tarih / No.su: 28.02.2014/05	Sayf: 1/2
--	----------	-----------------------------	----	--------------------------------------	--------------

10.1.2.Etik Kurul Onayı (Sağlık Bakanlığı)



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Giden Evrak Servisi
Giden Evrak No: 45064
Giden Evrak Tarihi: 09.04.2014
Güvenlik Kodu: 503802
İslam Takip No: 1235010

Sayı : 26247029-514-05-01
Konu : Gözlemsel Çalışma [2013-PMS-44]

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
İZMİR

İlgi: Bakım evrakı 18.03.2014 tarih, 54572 sayılı ve 1235010 e-takip no'lu yazımız

Prof.Dr. Fadil Vardar sorumluluğunda yapılması planlanan ve aşağıda bilgileri verilen çalışma başvuru dosyası ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Bakanlık evrakı girişi 30.10.2013 tarih ve 189031 sayılı yazı ekinde belirtilen merkezlerle çalışmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı:	Pediyatri hastalarında karbapenem dirençli mikroorganizma üremesi olan hastaların tesbiti tedavi öncesi ve sonrası özelliklerinin belirlenmesi, kullanılan ilaçların etkinliğinin ve karbapenem direnci olmayan gram (-) bakteri üremesi saptanan hastalarla karşılaştırılması
Koordinatör Merkez:	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı:	Prof.Dr. Fadil Vardar
Protokol tarihi / versiyon no:	24.02.2014
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tarihi /versiyon no:	24.02.2014
Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu(Çocuk için) tarihi /versiyon no:	24.02.2014

Çalışmanın güncel Helsinki Bildirgesine ve Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzuna uygun olarak yürütülmesi,

Çalışmaya, hakkında bilgi toplanan etkin maddeleri içeren tüm müstahzarların dahil edilmesi,

Standart tıbbi bakımın dışında gerekli olabilecek tüm işlemlerin destekleyici, destekleyici yoksa koordinatör hekim (tek merkezli çalışmalarda katılımcı hekim) tarafından karşılanması,

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.

Doküman <https://e-islemler.legm.gov.tr/eimza/eimzakontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.

Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

★ Sığırtıcı Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax: (0 312) 218 33 54

www.legm.gov.tr



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Hastayı çalışmaya dahil etmeden önce hastanın tedavisine başlanılmış olması,
Çalışma kamuya açık bir veritabanına kaydedilecekse, kaydedilen bilgiler ile Türkiye'de onay almış çalışma bilgilerinin birbiri ile uyumlu olması,
Çalışmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafınıza bilgi verilmesi,
Çalışma sürecince ortaya çıkan advers olayların/reaksiyonların, ilgil. mevzuata göre bildirilmesi,
Çalışmanın sonucunun ve yıllık bildirim formunun tarafınıza gönderilmesi gerekmektedir.
Yazınızan bir örneğinin katılımcı hekimlere ve ilgili Etik Kurula ileilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim

Dr. Fatma BEKAR
Kurulan Başkanı
Başkan Yardımcısı V.

Belgenin Aşık Elektronik İmzalıdır

10.06.14

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır.
Doküman <https://e-imza.saglik.gov.tr/etimza/etimzkontrol.aspx> adresinden kontrol edilebilir.
Güvenli elektronik imzalı aslı ile aynıdır.

★ Süğütözü Mahallesi, 2176. Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 33 54
www.saglik.gov.tr

10.2. Olgu Rapor Formu

PEDİATRİ HASTALARINDA KARBAPENEM DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA ÜREMESİ OLAN HASTALARIN TESBİTİ,
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ, KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİNLİĞİNİN VE
KARBAPENEM DİRENÇİ OLMAYAN GRAM(-) BAKTERİ ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

OLGU NO:

GRUP: OLGU () KONTROL ()

Tarih:

Ad Soyad:

Protokol No:

Adres:

Doğum Tarihi:

Cinsiyet:

Tanı:

Yamakta Olduğu Servis:

Karbapenem dirençli mikroorganizma üreme öncesinde kullanılan tedavi:

- Antibiyoterapi:

Profilaktik:

Doz:

Süre:

Tedavi:

Doz:

Süre:

PEDİATRİ HASTALARINDA KARBAPENEM DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA ÜREMESİ OLAN HASTALARIN TESBİTİ,
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ, KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİNLİĞİNİN VE
KARBAPENEM DİRENCİ OLMAYAN GRAM(-) BAKTERİ ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

OLGU NO:

- İmmunsuprese tedavi:

Süre:

- Kemoterapi:

Süre:

- Steroid Tedavisi:

Süre:

Doz:

PEDİATRİ HASTALARINDA KARBAPENEM DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA ÜREMESİ OLAN HASTALARIN TESBİTİ,
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ, KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİNLİĞİNİN VE
KARBAPENEM DİRENCİ OLMAYAN GRAM(-) BAKTERİ ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

OLGU NO:

Predipozan Faktör:

Hastanede Yatış:	Süre:
Yoğun Bakımda Yatış:	Süre:
Toplam Hastane Yatışı:	
Son 2 Ay İçinde yatış:	var () yok ()

Operasyon:

Venöz kateter:	Santral:	Perifer:
----------------	----------	----------

Arter katateri:

İdrar sondası:

Trakeostomi:

Entübasyon:

Torakostomi:

Kolostomi:

EVD:

Ventrikülo-peritoneal Şant:

Mekanik kalp kapakçığı:

PEDİATRİ HASTALARINDA KARBAPENEM DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA ÜREMESİ OLAN HASTALARIN TESBİTİ,
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ, KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİNLİĞİNİN VE
KARBAPENEM DİRENCİ OLMAYAN GRAM(-) BAKTERİ ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

OLGU NO:

Vücut ağırlık persantili:

Boy persantili:

Santral palsi / Motor retardasyon: var () yok ()

HIV: var () yok ()

Sepsis: var () yok ()

Şok: var () yok ()

Semptom:

Süre:

Fizik muayene:

PEDİATRİ HASTALARINDA KARBAPENEM DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA ÜREMESİ OLAN HASTALARIN TESBİTİ,
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ, KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİNLİĞİNİN VE
KARBAPENEM DİRENCİ OLMAYAN GRAM(-) BAKTERİ ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

OLGU NO:

Laboratuvar:

Hemogram:

Wbc:

Ans:

Lym:

Hgb:

Plt:

CRP:

Kültür:

Materyal:

Direk Bakı:

Kültür:

Antibiyogram:

PCR:

PEDİATRİ HASTALARINDA KARBAPENEM DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA ÜREMESİ OLAN HASTALARIN TESBİTİ,
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ, KULLANILAN İLAÇLARIN ETKİNLİĞİNİN VE
KARBAPENEM DİRENCİ OLMAYAN GRAM(-) BAKTERİ ÜREMESİ SAPTANAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

OLGU NO:

Radyoloji:

Direk Grafi:

USG:

BT:

Tedavi:

Uygulama Zamanı:

Dozu:

Kombine Tedavi:

Kombine Tedavi Süresi:

Kontrol kültür:

Günü: