



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

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GRAM NEGATİF KAN DOLAŞIMI
ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTALARDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN
RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beyza SEZER

Antalya, 2024



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

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GRAM NEGATİF KAN DOLAŞIMI
ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTALARDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN
RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Beyza SEZER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN

“Tezimden, kaynak gösterilerek yararlanılabilir.”

Antalya

2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimi hazırlama sürecinde bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, tezimin planlanması ve hazırlanmasında destek olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN'a, emekli öğretim üyelerimizden Sayın Prof. Dr. Latife MAMIKOĞLU, Sayın Prof. Dr. Filiz GÜNSEREN'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Dilara İNAN ve Sayın Prof. Dr. Özge TURHAN'a, Sayın Dr. Öğt. Üyesi Çağlayan Merve AYAZ CEYLAN'a

Çalışmaya dahil edilen hastaları birlikte takip ettiğimiz Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı'na, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirmesinde katkıda bulunan Prof. Dr. Hikmet ORHAN'a,

Son olarak beni özveriyle yetiştiren, desteklerini esirgemeyen sevgili annem Semra SEZER'e, babam Prof. Dr. Mehmet Tuğrul SEZER'e, kardeşim Dr. Fatih Bilal SEZER'e ve ablam Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Betül GÖKARSLAN'a içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE GRAM NEGATİF KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTALARDA MORTALİTEYİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ	
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iii
TABLOLAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1 Araştırma Örneklemi.....	36
3.2 Verilerin Toplanması	36
3.3 Tanımlar	38
3.4 İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1 Hastaların Özellikleri Ve Risk Faktörleri	40
4.2 Hastaların Laboratuvar Bulguları	44
4.3 Mikrobiyolojik Bulgular	45
4.4 Odak Dağılımı	48
4.5 Tedavi	50
4.6 Mortalite	52
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR	81
Öneriler;	83
7. ÖZET.....	84
8. ABSTRACT.....	86
9. KAYNAKLAR	88

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAF	Aggregative adherence fimbriae
AİDS	Edinsel immün yetmezlik sendromu
ALT	Alanin aminotransferaz
AMK	Amikasin
AMOX	Amoksisilin-klavunat
AMR	Antimikrobiyal direnç
APACHE II	Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II
AST	Aspartat aminotransferaz
BPH	Benign prostat hiperplazisi
CAO	CRP/Albumin oranı
CAZ-AVI	Seftazidim-avibaktam
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEF	Sefepim
CEFT	Seftazidim
CFTR	Kistik fibrozis transmembran ileti regülatörü
CIP	Siprofloksasin
COLI	Kolistin
CRAB	Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>
CRP	C-reaktif protein
CTX	Seftriakson-sefotaksim
DTR	Difficult to treat
DYB	Dahiliye yoğun bakım
EAEC	<i>Enteroagregativ Escherichia coli</i>
EAST-1	Enteroaggregative heat stable toksin 1
EHEC	<i>Enterohemorajik Escherichia coli</i>
EIEC	<i>Enteroinvaziv Escherichia coli</i>
EMB	Eosin methylene blue
EPEC	<i>Enteropatojenik Escherichia coli</i>
ETEC	<i>Enterotoksijenik Escherichia coli</i>

ETP	Ertapenem
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<i>ExPEC</i>	<i>Ekstraintestinal patojenik E. coli Suşları</i>
FDA	Food and drug administration
GEN	Gentamisin
GKS	Glaskow koma skoru
GNBSI	Gram negative blood stream infections
GNKDE	Gram negatif kan dolaşım enfeksiyonları
GSBL	Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz
Hb	Hemoglobin
HD	Hemodiyaliz
HIV	İnsan immünyetmezlik virüsü
HÜS	Hemolitik üremik sendrom
IDSA	Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği
IV	intravenöz
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
IMP	İmipenem
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KDE	Kan dolaşım enfeksiyonu
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LPS	Lipopolisakkarit
LVX	Levofloksasin
MER	Meropenem
MII	Multiinflamatuvar indeks
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MDR	Multidrug-resistant (Çok ilaca dirençli)
MLR	Monosit/Lenfosit oranı
NG	Nazogastrik sonda
NLR	Nötrofil/Lenfosit oranı
OmpA	Dış membran proteini A
PEG	Perkütan endoskopik gastrostomi

PIV	Pan-immün inflamasyon değeri
PO	Peroral
rRNA	Ribozomal ribonükleik asit
SII	Sistemik immün inflamasyon indeksi
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPATE	Serine protease autotransporters of <i>Enterobacteriaceae</i>
s.d.	Standart sapma
<i>STEC</i>	<i>Shiga toksin üreten Escherichia coli</i>
SVO	Serebrovasküler olay
SXT	Trimetoprim-sülfometaksazol
TL	Trombosit/Lenfosit
TPN	Total parenteral nutrisyon
TZP	Piperasilin tazobaktam
UAMDSS	Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi
<i>UPEC</i>	<i>Üropatojenik Escherichia coli</i>
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1	Hastaların özellikleri ve uygulanan işlemler	42, 43
Tablo 4.2	Odak-Etken Dağılımı	49
Tablo 4.3	Antibiyoterapi	51
Tablo 4.4	Hastaların Özellikleri ve İnvaziv İşlemler ile Mortalite Arasındaki İlişki	55, 56, 60
Tablo 4.5	Laboratuvar Değerleri ve Mortalite	63, 64
Tablo 4.6	İnflamatuvar İndeksler ve Mortalite	65

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan dolaşım enfeksiyonları hem sağlıklı hem de komorbiditesi olan insanlarda multiorgan disfonksiyonuna, sepsise kadar gidebilen ve mortaliteye neden olabilen global bir halk sağlığı sorunudur (1). Her yıl 47-50 milyon sepsis vakası olmakta ve bu vakaların 11 milyona yakını ölümle sonuçlanmaktadır. Dünya çapındaki ölümlerin beşte biri sepsisle ilişkili olmakta ve 2,8 saniyede bir kişi sepsis nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2). İmmünsüpressif tedavilerin ve invaziv cihazların yaygın kullanımı ile gram negatif kan dolaşım enfeksiyonu, sepsis ve buna bağlı ölüm sıklığı da gittikçe artmaktadır. Buna antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarındaki artış da eşlik etmektedir. Artan gram negatif kan dolaşım enfeksiyonları (GNKDE), artan yaş ortalaması ile birlikte morbidite, mortalite ve sağlık harcamalarında önemli artışa yol açmaktadır (2-4). Küresel olarak artan ve endişe verici olan çok ilaca dirençli etkenler, yeni etki mekanizmalarına sahip antibiyotiklere duyulan ihtiyacı artırmakla birlikte bu enfeksiyonlardan korunmak da önem kazanmaktadır (5).

Artan gram negatif enfeksiyon sıklığı ve antimikrobiyal dirençten dolayı, yoğun bakım ünitelerinde yatan kritik hastalarda bu enfeksiyonların yönetiminin daha da önem kazanması nedeniyle, çalışmamızda gram negatif kan dolaşım enfeksiyonlarının risk faktörlerini belirlemek, tedavi seçim, süre ve sonuçlarını değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık. Hastane kayıtlarının retrospektif analizi bize bu konuda hastanemize özgü, yeni ve farklı bakış açıları sağlayabilir. Özellikle risk faktörlerinin anlaşılması, mortaliteyi azaltma hedeflerine ulaşmada çok önemlidir. Risk faktörlerine yönelik çalışmalar ve yüksek riskli bireylerin saptanmasıyla, GNKDE'nin önlenmesi, erken saptanması ve mortalitenin azaltılması mümkün olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gram Negatif Kan Dolaşım Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Gram negatifler bakterilere bağlı sepsiste mortalite %12 ile %38 arasındadır (6-8). Özellikle ampirik yaklaşımda uygun antibiyotiğe başlayabilmek için kan dolaşım enfeksiyonlarında etkenlerin dağılımının ve profilinin bilinmesi gerekmektedir.

1997-2016 yılları arasında yapılan çok merkezli SENTRY çalışmasına göre; tüm etkenler içinde kan dolaşım enfeksiyonlarına en sık sebep olan gram negatif bakteriler sırasıyla *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*’dır. Toplum kökenli tüm kan dolaşım enfeksiyonları içinde en fazla *Escherichia coli*, üçüncü sıklıkta *Klebsiella pneumoniae*, beşinci sıklıkta *Pseudomonas aeruginosa* izole edilen en sık gram negatif etkenlerdir. Sağlık bakımı ilişkili olanlarda ise en sık görülen gram negatif bakteriler sırasıyla *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*’dir (3).

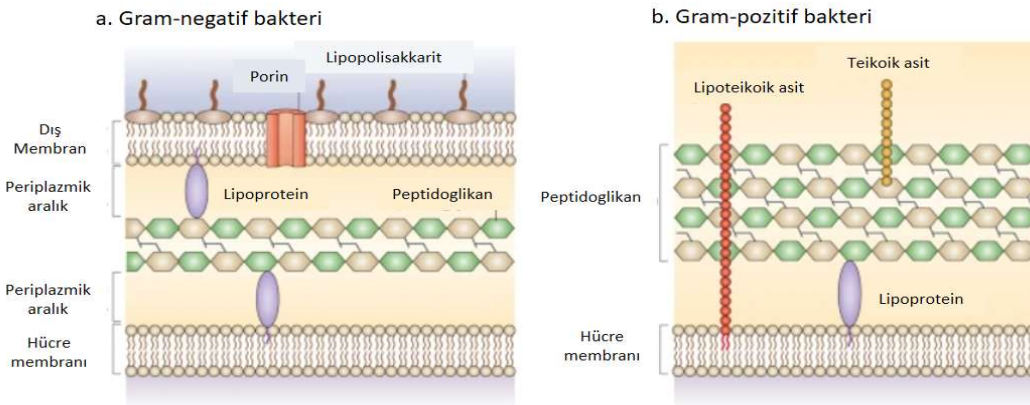
Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi’nin (UAMDSS) 2021 verilerine göre Türkiye’de yoğun bakımlardan en fazla izole edilen gram negatif etkenler sıklık sırasına göre; *Acinetobacter* türleri, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*’dir (9).

Türkiye’de, YBÜ’de yatan hastalarda gelişen GNKDE’ye bağlı mortalite oranı %45-66 arasında değişmektedir (10, 11).

2.2. Gram Negatif Bakteriler

Bakteriler boyanma özellikleri, yapısal farklılıkları, çeşitli enzimleri üretme özelliklerine göre kategorilere ayrılırlar. Bu ayrımın yapılması, hastaların yönetimini etkileyeceği için klinik olarak önem taşımaktadır. Kan dolaşım enfeksiyonlarının yaklaşık yarısına neden olan gram negatif bakterilerin, gram pozitif bakterilerden en belirgin farkları duvar yapısından kaynaklanmaktadır (3).

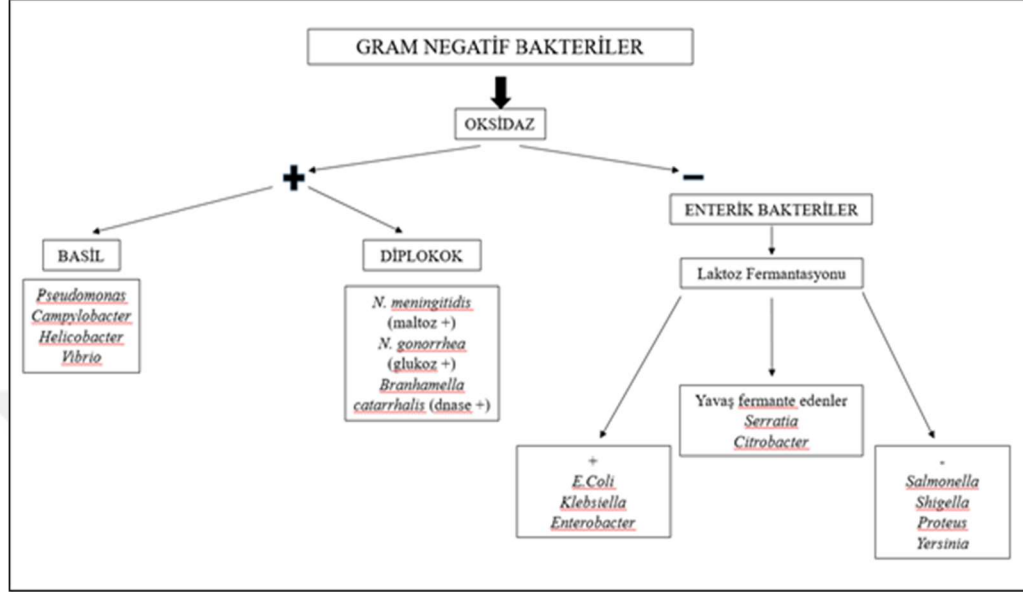
Gram negatif bakterilerin duvarında, L-alanin ve β 1-4 bağı ile bağlı N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit amino şekerlerinden oluşan ince bir peptidoglikan tabaka vardır. Gram pozitif bakterilerden farklı olarak, dış membran ve iç membran bulunmaktadır (Şekil 2.1). Dış membranın içinde polisakkarit (O antijeni), kor polisakkarit ve lipit A'dan oluşan ve ateş, hipotansiyon, septik şokta önemli rol oynayan "lipopolisakkarit" vardır. İç membran ile dış membran arasında yoğun protein içeriğinin bulunduğu, oksitleyici sulu bir ortam olan periplazmik boşluk bulunmaktadır. Bu boşlukta oksidoredüktazlar, izomerazlar, molekülleri taşıyıcı sistemler, biyosentezde rol oynayan enzimler gibi birçok protein bulunmaktadır. Tabakalar amid bağları ile birbirine bağlıdır (12, 13).



Şekil 2.1. Gram pozitif – gram negatif bakterilerin hücre duvar yapıları (14)

Gram negatif bakteriler de kendi içinde; şekillerine, MacConkey agarda üreyebilme, oksidaz reaksiyonu ve laktozu fermente edebilmelerine göre sınıflandırılırlar. Gram negatif bakterileri ayırırken ilk aşamada oksidaz enzimi üretimine bakılır. Oksidaz pozitif bakteriler arasında *Pseudomonas*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Vibrio*, *Neisseria*, *Branhamella* sayılır. Oksidaz negatif bakteriler içinde en önemli grup enterik bakterilerdir. Enterik bakteriler

laktozu fermente edebilme özelliklerine göre sınıflandırılırlar (13). Bu ayrımların yapılması ve dolayısıyla türlerin tespiti, etkene yönelik tedavi verilmesi için önemlidir.



Şekil 2.2. Gram gram negatif bakterilerin sınıflandırılması (Yazar tarafından oluşturulmuştur).

2.2.1. Enterobacteriaceae

Gram negatif basillerden oluşan bu grup içinde doğumdan sonraki birkaç gün içinde bağırsaklara yerleşen *Escherichia coli* (*E.coli*) gibi normal flora elemanları ve *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* gibi patojenler bulunmaktadır.

Spor oluşturmeyan, peritriköz flagella ile hareketli (*Shigella* ve *Klebsiella* hariç), fakültatif anaerob bakterilerdir. Katalaz pozitif, oksidaz negatif türlerdir. Nitratı nitrite indirgeyebilirler. MacConkey ve eosin methylene blue (EMB) agarda iyi ürerler ve bu besiyerlerinde laktoza etkisine göre birbirlerinden ayrılırlar. Farklı O somatik antijeni (lipopolisakkarit (LPS)), kapsül (K, *Salmonella typhi*'nin kapsül antijeni Vi) ve kirpik (H) antijeni yapısına göre sınıflandırılmaktadırlar.

O antijeni, lipopolisakkarit yapısında ve hücre duvarının en dışında yer alır. Isı ve alkole dayanıklı olan bu yapıya karşı gelişen antikor yanıtı IgM'dir. Her bir cinsin birden fazla O antijeni olabilir ve o cinse özgüdür. Örneğin *Salmonella*'ların 1500, *E.coli*'nin 150 tipi vardır. K antijeni, sadece kapsülü bulunan bakterilerde

bulunur. Polisakkarit ve protein yapıda olabilir. H antijeni, hareket organı olan flagella üzerinde yerleşmiştir. IgG türü antikor yanıtına neden olur ve faz varyasyonu olabilir.

Enterobacteriales ailesi; nozokomiyal ve sağlık bakımı ilişkili üriner sistem, solunum sistemi, yumuşak doku, dolaşım ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık izole edilen gram negatif patojenlerdir (13, 15).

Tedavileri, patojene ve kliniğin ciddiyetine göre değişmekte olup salgın riskini azaltmak için el ve gıda hijyeni gibi enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması çok önemlidir.

Escherichia coli

İnsan gastrointestinal florasında en yaygın bulunan fakültatif anaerobtur. Çoğu suş insan bağırsağında kommensal olarak bulunsa da, birçok patojenik suşu mevcuttur (16).

E.coli'ler, O (somatik) polisakkarit, H (kamçılı) ve K (kapsüler) yüzey antijenlerinin (örneğin; *E.coli* 0157:H7) antijenik varyasyonuna dayanan Kauffman serotipleme şeması kullanılarak laboratuvarlarda sınıflandırılırlar. Çoğu *E.coli* hareketlidir ve laktozu fermente eder.

İshal, peritonit, karaciğer ve safra sistemi enfeksiyonu, menenjit, sepsis, pnömoni, selülit, kemik ve eklem enfeksiyonu gibi çeşitli kliniklere neden olur. Ayrıca *E.coli* idrar yolu enfeksiyonunun (İYE) en yaygın nedenidir (15).

Karakteristik virülans faktörlerine göre diyare yapanlar ve non-diyareikler olarak ikiye ayrılırlar: (17)

Diyareik Suşlar

Kanlı veya mukuslu dışkılamanın olduğu, ateşin eşlik ettiği; ciddi kramp, sepsis bulgularının olduğu hastalarda veya özellikle immünsüpresif bireylerde düşünülmelidir ve dışkı testleri yapılmalıdır (18). Bunun dışında epidemiyolojik çalışmalar için de testler yapılabilir (19). Tedavinin temeli volüm replasmanıdır. Ancak turist ishaline sebep olan bazı suşlarda; azitromisin, levofloksasin, rifaksimin gibi antibiyotikler, ishalin süresini kısaltmak için loperamid ile birlikte tek doz verilebilir (20).

Enterotoksijenik Escherichia coli (ETEC)

ETEC enfeksiyonu, sahra altı Afrika, Asya ve gelişmekte olan ülkelerde, adezyon ve kolonizasyon sonrası, ısıya dayanıklı ve ısı labil toksinleri nedeniyle özellikle çocuklarda ve yolcularda görülen önemli bir sekretuar ishal etkenidir (21-23). Gelişmiş ülkelerde, uygun olmayan sanitasyon nedeniyle gıda kaynaklı salgınlar görülebilir (22, 24).

ETEC inkübasyon süresi ortalama iki güne kadar uzayabilir. Hafif bir klinikten kolera benzeri kliniēe kadar çeşitli ciddiyyette seyir görülebilir. Tipik olarak ateş, kusma, kanlı ishal görülmez. Semptomlar genellikle beş günden daha kısa sürer (15, 25).

Enteropatojenik Escherichia coli (EPEC)

EPEC; oēunlukla altı aydan küçük çocukları etkileyen kansız, sulu ishale neden olmaktadır (21). Kusma nedeniyle dehidratasyon ve uzamış hastalıkta çeşitli komorbiditelere ve malnütrisyona neden olmaktadır (26). Turist ishalinin önemli etkenlerindendir. Ayırt edici zelliēi baēlanma/silinme (attaching and effacing) lezyonlarıdır (27).

Tipik (demet şeklinde tip IV pilisi olan) ve atipik (tip IV pilisi olmayan) iki çeşit suş vardır. Tipik *EPEC*, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk ishaliyle ve 0-11 ay arasında infant ölümleriyle ilişkilidir. Atipik *EPEC*, ocuklar, yetişkinler ve immünsuprese bireylerde ishale neden olan ancak genellikle asemptomatik çocuklarda saptanan bir patojendir.

İnkübasyon periyodu üç saat gibi kısadır. Hastalık süresi iki haftayı bulacak şekilde uzayabilir (15).

İnsandan insana bulaş olması nedeniyle ocuk bakım evlerinde ve nozokomiyal salgınlara sebep olabilmektedir. Turist ishali, nozokomiyal salgınlar gibi ciddi endemik hastalıkta antibiyotik tedavisi verilebilir (28).

Shiga Toksin Üreten Escherichia coli-(EHEC dahil, STEC)

STEC, 400'den fazla serotipi içeren, sitotoksik verotoksin-shiga toksin üreten bir gruptur (29). Bazen sulu, bazen kanlı ishal kliniğine ve daha çok çocuklar ile yaşlı bireylerde izlenen anemi, trombositopeni, böbrek yetmezliği, trombozis nedenli değişik organ, sistem komplikasyonlarının görüldüğü bir sendrom olan hemolitik üremik sendroma neden olur (30-32).

Yüz mikroorganizma gibi az miktarda inokulum yeterlidir. Kontamine su, pişmemiş et ve diğer gıdaların tüketimi ile fekal-oral; insandan insana ve hayvanlarla temas sonrası bulaş görülebilir (15, 33). Ortalama inkübasyon süresi üç gündür. Çoğu enfeksiyon kendini sınırlar ve bir hafta içinde düzelir (34). Semptomatik hastalarda bakteriyi yayma süresi ortalama 14-52 güne kadardır (35). *EHEC*'te, diğer *STEC* türlerinden farklı olarak bağlanma/silinme (attaching and effacing) lezyonları oluşur (15).

HÜS riskini artırdığı için antibiyoterapi önerilmez (36). Volüm replasmanı yapılması ve motiliteyi azaltan ajanlardan kaçınılması en önemli yaklaşımdır (37).

Enteroagregatif Escherichia coli (EAEC)

İntestinal epitele yapışma ve agrege olması karakteristik olan *EAEC*, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde bütün yaş gruplarında önemli bir ishal etkenidir (38).

Fekal-oral yolla bulaşarak asemptomatik taşıyıcılıktan, ciddi HÜS salgınlarına kadar değişen klinik tablolar görülür (15). Gıda kaynaklı salgınlar, turist ishali, postenfeksiyöz irritabl barsak sendromuna sebep olur (39, 40). HIV pozitif bireylerde ve çocuklarda görülen kronik ishal ile ciddi morbiditelere neden olur (41-44).

Bulaştıktan sonra ciddi mukozal hasara, mikrovilus kaybına ve hücre ölümüne sebep olur (38). Aggregative adherence fimbriae (AAF), enteroagregatif ısıya dayanıklı toksin 1, enteroaggregative heat stable toksin 1 (EAST-1) ve birçok serine protease autotransporters of *Enterobacteriaceae* (SPATE) proteinleri üretmeleri ve biyofilm oluşturmaları virülans faktörleridir. Mukoid sekresyona sebep olur (15).

Turist ishali, HIV ilişkili kronik hastalıkta antimikrobiyal tedavi verilebileceğini savunan otörler vardır (45).

Enteroinvaziv Escherichia coli (EIEC)

Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda dizanteriye ilerleyebilen sulu ishale ve gıda kaynaklı salgınlara, gelişmiş ülkelerde, insandan insana ve kontamine peynir, süt ve et ürünleri ile gıda kaynaklı salgınlara neden olur (46-48).

İshal patogenezi *Shigella*'nın yaptığına benzerdir. *Shigella* gibi hücre invazyonu ve aktin filamentleri ile hücreden hücreye geçiş yapar ve makrofaj fagositozundan kaçabilir (49). Akut kanlı ishal, daha hafif olmakla birlikte shigellosis ile karıştırılabilir. Mikrobiyolojik olarak da *Shigella*'ya benzer şekilde hareketsizdir ve laktozu fermente edemez (15). Ancak *Shigella*'ya göre virülansı daha düşüktür (50).

Ciddi olgularda antimikrobiyal tedavi düşünülebilir. Ancak öncelikle *STEC* ekarte edilmelidir (51).

Ekstraintestinal patojenik E.coli Suşları (ExPEC)

İshal ile ilişkili suşlara göre daha farklı epidemiyolojik, filogenetik özellikleri ve virülans faktörleri vardır (52). Bu grupta, hem insan vücudunda kommensal olarak yaşayabilen hem de toplumdan kazanılmış veya nozokomiyal olarak, hemen her organ ve sistemi tutabilen enfeksiyona neden olan türler mevcuttur (53). *ExPEC* varyantları; üropatojenik *E.coli*, neonatal menenjit ilişkili *E.coli* veya sepsis ile ilişkili *E.coli*'dir (54).

Üropatojenik Escherichia coli (UPEC)

İdrar yolu enfeksiyonunun en sık nedeni olan patojendir. Konakçı vajinal ve fekal mikrobiyotası bu enfeksiyonun en önemli kaynağıdır (55, 56). Tip 1 fimbria enfeksiyon oluşabilmesi için gereklidir (57). Normalde geçirimsiz olan mesane epitelinin apikal tabakasını, bu fimbrialar sayesinde geçebilir (58). P fimbria, *UPEC*'te piyelonefrit ile ilişkilidir (15). Adherens sonrası yayılıp konakçı hücrelerde bakteriyel koloni ve daha sonra tekrarlayan enfeksiyon için rezerv oluştururlar (59).

Yenidoğan menenjitisi ilişkili E.coli:

Yenidoğan menenjitisi olan hastalarda en sık izole edilen gram negatif etken *E.coli*'dir. Tipik olarak öncesinde bakteriyemi görülür (60, 61). Yenidoğanda görülen *E.coli* sepsisinin, olgunlaşmamış konakçı immün sisteminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yenidoğan menenjitisi ilişkili *E.coli*'den ölümler, prematüre doğum ile ilişkilidir (62, 63). Fagositozdan kaçmaya yarayan polisakkarit kapsülleri ve santral sinir sistemine geçiş sonrası hayatta kalmayı, kompleman sistemini inhibe etmeyi sağlayan dış membran proteini olan ompA virülans faktörleri vardır. Ek olarak fimbrialar ve çeşitli adezyon molekülleri adezyon için önemlidir (15).

Sepsis ilişkili E.coli

E.coli, gram negatif bakteriyemide en sık rastlanan patojendir (3). *E.coli* ile ilişkili bakteriyeminin çoğu, *UPEC*'ten kaynaklanır. Yenidoğan menenjitisi ilişkili *E.coli* de bakteriyemide sıklıkla izole edilir. Tespit edilebilen başka kaynak olmadığında barsaklardan translokasyon, intestinal aşırı çoğalma, konak immünsüpresyonu, intestinal mukoza hasarı önemlidir (64, 65). Enfekte olmayan kontrollerden izole edilen suşlarla karşılaştırıldığında; pap (P fimbria), hyl (hemolisin), fyuA (yersiniebactin), kpsM II (kapsül), ve ompT (dış membran proteini) gibi virülans faktörlerinin olması bakteriyemi için önemlidir (66). İleri yaş, siroz, bakteriyemi öncesi hastane yatışı, immünsüpresyon ve kütanöz giriş mortalite için prediktördür. Bakteriyeminin kaynağının idrar yolu enfeksiyonu olması, bakteriyemi için olumlu prognoz ile ilişkilidir (67).

2.2.2. Klebsiella spp.

K.pneumoniae, *K.oxytoca*, *K.granülomatis* insanlarda hastalığa neden olan primer türlerdir (15).

Klebsiella'ların çoğu laktozu fermente eder, hareketsizdir, mukoid koloniler oluştururlar. Polisakkarit kapsül, fagositozdan korunmayı ve bakterisidal serum faktörlerinden korunmayı sağlayan kapsüler antijenleri, mukoviskoz fenotip, pililer, siderofor regülasyonu gibi birçok virülans faktörü vardır. K1 ve K2 kapsüler tipleri daha virülandır ve daha ciddi hastalıkla ilişkilidir (68-70).

Çevrede yaygın olarak bulunur ve insanların nazofarenksi, gastrointestinal sistemi ve diğer bölgelerinde kolonize olabilir. Uzun süre hastanede yatış ve daha önce antibiyotik kullanımı kolonizasyon riskini artırır (71, 72). Coğrafyaya göre ve mevsimsel olarak değişen düzeyde bakteriyel kolonizasyon oranları ile hastalık riski de değişmektedir. Örneğin, *Enterobacter* ve *Serratia*'dan farklı olarak *Klebsiella*'da sıcak iklimlerde kan dolaşım enfeksiyonu sıklığı artar (73).

Alkol tüketimi, diyabet, malignite, son dönem böbrek hastalığı, immünsüpresyon, hepatobilier hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları *Klebsiella* enfeksiyonu gelişmesi açısından en önemli risk faktörleridir (15, 74). Gastrointestinal kolonizasyon sonrası enfeksiyon riski yedi kat artar (71). Önceden penisilin kullanımı, *K.pneumoniae*'ya bağlı karaciğer apsesi ve cerrahi geçirme enfeksiyon riskini artırır (15).

K.pneumoniae ve daha az oranlarda *K.oxytoca*, yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere nozokomiyal enfeksiyonlara ve nozokomiyal salgınlara neden olabilir (74, 75). İdrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, kan dolaşım enfeksiyonu, en sık görülen enfeksiyonlardır. Herhangi bir predispozan faktör olmadan gelişen toplum kökenli karaciğer apsesi, diğer intraabdominal enfeksiyonlar, yara yeri enfeksiyonu, intravasküler ve diğer invaziv cihazların enfeksiyonu, menenjit, peritonit, cerrahi alan enfeksiyonlarına da neden olur (15, 74).

K.pneumoniae, primer invaziv toplumdan edinilmiş karaciğer apsесinin önemli bir nedenidir (69, 76-78). Bu enfeksiyon için, nötrofil fagositozunu bozması nedeniyle kötü glisemik kontrolün ve önceden antibiyotik kullanımının risk faktörü olduğu düşünülmektedir (79, 80). *K.pneumoniae* karaciğer apsесi, altta yatan hepatobilier hastalık varsa tipik olarak tek lobu tutan, çoklu loküle sıvı koleksiyonlarının görüldüğü monomikrobiyal bir tablodur (15). *K.pneumoniae*'nın diğer enfeksiyonlarına kıyasla metastatik enfeksiyon riski, karaciğer apsесinde daha fazladır. Hipermukoviskozite ve hipervirülan fenotipi olan suşlarda metastatik lezyonlar daha fazla görülür. En sık metastatik bulgular endoftalmit, menenjit ve beyin apsесidir (81-84).

K.pneumoniae, diğer patojenlere benzer bir mekanizmayla hem normal hem de anatomisi bozulmuş bireylerde üriner sistem enfeksiyonuna neden olabilir (15).

Alkoliklerde *K.pneumoniae* 'ye bağlı pnömoni daha sık görülür. Üst lobları etkileme eğilimindedir, hemoptizi ve “frenk üzüm jölesi” gibi balgam üretiminin olduğu, ödemli lob konsolidasyonu nedeniyle radyografik olarak şişkin fissür görünümünün ve apse oluşumunun görüldüğü şiddetli bir klinik hakimdir (85). Geriatrik popülasyonda aspirasyon pnömonisine neden olabilir (86). *K.pneumoniae* 'nın bir alt türü, hücre içi organizmalar içeren köpüklü makrofajlar (Mikulicz hücreleri) içeren granümatöz inflamasyonun olduğu kronik granümatöz bir solunum yolu enfeksiyonuna neden olur (69, 87).

K.pneumoniae, hem tüm nedenlere bağlı hem de idrar yolu enfeksiyonuna sekonder gelişen gram negatif bakteriyeminin *E.coli* 'den sonraki ikinci nedenidir (15). Toplum kökenli bakteriyemi genellikle ciddi seyreder ve yoğun bakım yatışı gerektirir (88-91). Diğer etkenlerden klinik olarak ayırt edilemeyen komplike olmayan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, nekrotizan fasiit, omurga enfeksiyonları, septik artrit, kardiyak enfeksiyonlar, mikotik anevrizma ve greft enfeksiyonlarına neden olur (15).

Bütün *K.pneumoniae* suşları kromozal olarak kodlanan betalaktamaz nedeniyle penisiline dirençlidir (15). Nozokomiyal izolatlar, MDR plazmidlerinin kazanılmasıyla diğer birçok antibiyotiğe dirençlidir. GSBL ve karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* 'ya bağlı bakteriyemi, daha yüksek tedavi başarısızlığı ve ölüm oranlarıyla ilişkilidir (92, 93). Duyarlı suşların neden olduğu enfeksiyonlar için birinci nesil sefalosporinler, penisilin/betalaktamaz inhibitör kombinasyonları, trimetoprim-sülfametoksazol, florokinolonlar ve aminoglikozidler ilk sıra tedavi seçeneklerindendir. MDR suşları, özellikle de GSBL enzimi üreten suşlar genellikle karbapenemlerle tedavi edilebilir. Ancak karbapenemaz üreten suşların tedavisi zordur (94). *K.pneumoniae* 'nın neden olduğu, solunum yollarındaki sklerozan granümatöz kronik enfeksiyon tedavisi için cerrahi debridman ve streptomisin, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol veya florokinolonlar gibi antibiyotiklerle uzun süren tedavi gerekmektedir (95).

2.2.3. Non-fermantatif Gram Negatif Basiller (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*)

Pseudomonas

Gram negatif, aerobik, nonfermentatif, oksidaz pozitif özellikleri olan bu grubun klinik olarak en önemli üyesi *Pseudomonas aeruginosa*’dır. Besiyerinde tipik bir koku, yeşil (piyoverdin) ile mavi (piyosiyanin) pigmentleri oluşturması ile ayırt edilebilir. Hareketli, 42°C’de üreyebilen bir bakteridir. Pili ya da fimbria yapısı konak hücreye tutunmayı sağlar. Kapsülü vardır. Isıya duyarlı fosfolipaz ve ısıya dayanıklı glikolipid yapıda hemolizin ve doku nekrozuna neden olabilen ekzotoksin A salgılar (15).

Bitkilerde, hayvanlarda ve toprak-su gibi alanlarda yaygın olarak bulunur (13). Hastanelerde özellikle nemli ortamlara yerleşir. Bu nedenle lavabo gibi sulu ortamlar rezervuar görevi görür. Konak savunma mekanizmasının bozulduğu (cilt-mukoza bariyerinin bozulduğu doku hasarı örneğin; yanık, kateter-foley sonda takılması gibi girişimsel işlemler, nötropenik olmak ve kemoterapi almak gibi) immünsüpressif durumlar, ileri yaş, pankreatobilier hastalıklar, son üç ayda antibiyotik kullanımı, yakın zamanda hastane yatışı ve tatlı sularla kontamine travmatik yaralanmalar *Pseudomonas*’a bağlı kan dolaşım enfeksiyonu için risk faktörleridir.

AmpC betalaktamaz üretimi, genişlemiş spektrumlu betalaktamaz üretimi, OprD dış membran proteini, karbapenem spesifik proteinin downregülasyonu, çoklu ilaç effluks pompaları üretme, biyofilm oluşturma ve *Actinomyces*’ten 16S rRNA metilaz geninin transferi gibi mekanizmalarla direnç kazanan *Pseudomonas*’lar sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar içinde önemli yer tutmaktadır (15). Yoğun bakım yatışı, yatağa bağımlı olmak, invaziv işlemler, cihazlar, “geniş spektrumlu sefalosporinler, aminoglikozitler, florokinolonlar, karbapenemler başta olmak üzere” önceden antibiyotik kullanımı, diyabetes mellitus, cerrahi öyküsü dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonu için risk faktörleridir (96-99). Antibiyotik direnci uzamış hastane yatışı ve artmış mortalite ile ilişkili olan *Pseudomonas*’lar, direnç profillerine göre kategorize edilirler (100). Üç veya daha fazla antibiyotik grubundan en az bir ajana dirençli izolatlara çok ilaca dirençli (multidrug resistance); bir-iki antibiyotik sınıfı dışında diğer bütün antibiyotik sınıflarındaki antibiyotiklerden en az bir ajana dirençli suşlara geniş ölçüde dirençli (extensively

drug resistant); bütün ajanlara dirençli suşlara panrezistan denir (101). Yatan hastalarda çok ilaca dirençli *P.aeruginosa* enfeksiyonu için en önemli prediktörler; önceden antibiyotik kullanımı, son üç ay içinde enfeksiyon öyküsü, hastanedeki çok ilaca dirençli suşların prevelansının fazla olması, komplike üriner sistem enfeksiyonudur (102).

Mavi-yeşil püyün eşlik ettiği yara ve yanık enfeksiyonlarına, girişim sonrası menenjitte, osteomyelite, foley kullanımı sonrası üriner sistem enfeksiyonuna, solunum sisteminde nekrotizan pnömoniye, yüzücülerde ve diyabetik hastalarda akut otitis eksternaya, travma ve cerrahi sonrası göz enfeksiyonuna, sepsise, ektima gangrenozuma ve diffüz makülopapüler döküntü gibi cilt lezyonlarına neden olabilir (13). Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu ve ventilatör ilişkili pnömoninin en sık üç nedeni arasındadır (103). Kan dolaşım enfeksiyonunun en sık üçüncü nedenidir (3). Kistik fibrozis hastalarında en sık izole edilen etkindir (104). Yatan hastalarda, Covid sonrası sekonder bakteriyel enfeksiyonun önemli nedenlerinden biridir (105).

Sıcak küvetler, jakuziler ve kontamine süngerler ile folikülite; pnömoniye, yabancı cisim yaralanması sonrası osteomyelite; intravenöz ilaç bağımlılarında endokardite; tatlı sularda yüzme sonrası eksternal otite; ayaktan periton diyalizi yapanlarda peritonite; AIDS hastalarında pnömoniye ve kan dolaşım enfeksiyonu gibi toplumdan kazanılmış enfeksiyonlara neden olabilir (15, 106-113).

Pseudomonas tedavisinde genellikle monoterapi yeterlidir. Tedavide gecikme mortalite ile ilişkili olduğu için tedaviye hızlı başlanmalı ve kaynak kontrolü sağlanmalıdır. Tedavide kullanılacak ajanlar seçilirken intrinsik ve sonradan kazanılan dirence dikkat edilmelidir.

Piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanat, seftazidim, sefaperazon, sefepim, aztreonam, siprofloksasin, levofloksasin, meropenem, imipenem, aminoglikozitler antipsödomonal etkinlikleri olan ilk sıra antibiyotiklerdir. Piperasilin-tazobaktam kombinasyonundaki tazobaktam AmpC tip betalaktamazı inhibe eder. İmipenem, direnç gelişimini meropeneme göre daha fazla tetiklediği için daha az tercih edilir. Aminoglikozitler, çoğu bölgede etkinlikleri yetersiz olduğu için monoterapi olarak kullanılmazlar. Örneğin; asidik ortamda yeterli derecede etkinliği olmadığı için pnömonide monoterapi olarak uygulanmaz. Bakteriyemide tek başına verildiklerinde yüksek mortalite ile ilişkilidir. Ancak

üriner sistem enfeksiyonlarında monoterapi olarak verilebilir. Tobramisin, antipsödomonal aktivitesi daha fazla olduğu için gentamisine tercih edilir. Dirençli suşlar için; seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, sefiderokol, imipenem-silastatin-relebaktam ve diğer seçenekler olmadığında polimiksin B ve kolistin kullanılır. Fosfomisin, direnç nedeniyle monoterapi olarak verilmez. Vaborbaktam eklenmesinin meropenem dirençli suşlara ek faydası olmayacağı için meropenem-vaborbaktam kombinasyonu tedavide kullanılmaz. Ciddi sepsis veya septik şok olduğunda, nötropenik hastada, çok ilaca dirençli suş ile enfekte olma ihtimali yüksek yanık hastalarında, yerel direnç oranı %10-15'ten fazla olduğunda ampirik olarak kombine tedavi verilebilir. Tüm ilaçlara dirençli suşlarda da kombine tedavi uygulanır. Yüksek direnç oranları nedeniyle, özellikle MİK düzeyi yüksek izolatlar ve kritik hastalar için, yüksek dozda ve uzamış infüzyonla tedavi uygulanması gereklidir. Bu şekilde aynı zamanda direnç gelişimi de azaltılabilir (13, 15, 101).

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara neden olan *Pseudomonas* nemli ortamlarda bulunduğu için enfeksiyon kontrolü için bu ortamlara odaklanması hastaların prognozunu etkileyebilir.

Acinetobacter

Aerobik, katalaz pozitif, oksidaz negatif, sıklıkla kokobasil ya da kok formunda bulunan, hareketsiz, pigment üretmeyen, nonfermenter bir bakteridir. En sık; en virülan suş olan *Acinetobacter baumannii* izole edilir (114). Normal flora elemanı olmamasına rağmen doğada ve hastanede yaygın olarak bulunduğu için sıklıkla cilt, gastrointestinal sistem ve solunum yollarında kolonize olur (13). Biyofilm oluşturmaya, adherenste önemli rol oynayan OmpA (dış membran proteini A), siderofor aracılı demir toplama sistemi, fimbriaları ve kapsülü patogeneizde önemli rol oynar (115-117). Dış ortam şartlarında haftalarca canlı kalabilir ve antibiyotiklere hızla direnç kazanabilir (114). Yoğun bakım ünitelerindeki sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar, özellikle Asya ve Avustralya'da toplum kökenli enfeksiyonlar, savaş ve doğal afet enfeksiyonları ile ilişkilidir. *Acinetobacter* enfeksiyonları; nemli ortamlarda, ılıman iklimlerde, yaz aylarında daha sık görülür (118-125).

Ventilatör ilişkili pnömoni, santral kateter ilişkili enfeksiyonlar, kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonu en sık olmak üzere; toplum kökenli pnömoni, kan dolaşım enfeksiyonları, endokardit, menenjit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, endoftalmit ve periorbital selülit gibi enfeksiyon tablolarına neden olabilir (114). *A.baumannii* kan dolaşımı enfeksiyonu, sağlık bakımı ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarının %1,5-2,4'ünü oluşturmaktadır (126-128). En sık enfeksiyon odakları vasküler kateter ve solunum yollarıdır (129). Vakaların yaklaşık üçte birinde cilt florasını da içeren polimikrobiyal enfeksiyon görülür. Bu da enfeksiyonun cilt kontaminasyonu ve sonrasında kolonizasyon ile çevreden kazanıldığını gösterir (127).

Acinetobacter enfeksiyonu ve kolonizasyonu için; metisilin dirençli *S.aureus* ile kolonizasyon, önceden florokinolon ve betalaktam (özellikle karbapenem) kullanımı, yatağa bağımlı olmak, önceden veya enfeksiyon sırasında yoğun bakım yatışı, santral venöz kateter takılması, yakın zamanda cerrahi geçirmek, trakeostomi açılması, mekanik ventilasyon desteği, hemodiyaliz, malignite, glukokortikoid kullanımı risk faktörleridir (130-140). Toplum kökenli *Acinetobacter* enfeksiyonu için risk faktörleri; tütün kullanımı, kronik pulmoner hastalık, diyabet, alkolizm ve kanserdir (118, 119, 141). *A.baumannii* kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörleri; yoğun bakım yatışı, mekanik ventilasyon, geçirilmiş cerrahi, önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon, travma, yanık, malignite, santral venöz kateterizasyon, invaziv uygulamalar, uzun hastane yatışıdır. İmipenem direnci, yoğun bakım yatışı, kadın cinsiyet, ileri yaş, pnömoni, diyabet hastalığı, septik şok sağlık bakımı ilişkili *Acinetobacter* enfeksiyonuna bağlı mortalite için risk faktörleridir. *Acinetobacter* enfeksiyonu; daha uzun yoğun bakım yatışı ve daha fazla organ yetmezliği sıklığı ile ilişkilidir (127, 128, 138, 142-147).

Acinetobacter'a bağlı enfeksiyonları önemli kılan unsur çeşitli direnç mekanizmaları geliştirmesinden ve mortal seyretmesinden kaynaklanmaktadır. Hastaların yaklaşık üçte birinde septik şok görülür (143, 148). Mortalite oranı %20-60 aralığındadır. Bu nedenle karbapenem dirençli *A.baumannii* Dünya Sağlık Örgütü tarafından kritik öncelikli patojenlerden biri olarak kabul edilmiştir (114, 149, 150). Klinik ve potansiyel olarak önem arz eden sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon oluşturan ve antibiyotik direnci kazanabilen ESKAPE (*Enterococcus*

faecium, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter spp.*) patojenlerinden biri olarak seçilen *A.baumannii*'nin çeşitli direnç mekanizmaları bulunmaktadır (151). Klinik olarak endişe verici olan ve karbapenem direncine sebep olan serin ve metallobetalaktamazı içeren betalaktamaz kazanımı, *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* kadar yaygın olmasa da GSBL üretimi, porin proteinlerinin daha az üretilmesi ve buna bağlı olarak antibiyotiklerin porin kanallarından geçişinin engellenmesi, effluks pompasının daha fazla ekspresyonu ile betalaktamların, kinolonların, tetrasiklinlerin, kloramfenikol ve tigesiklinin periplazmik aralıktaki konsantrasyonunun azalması gibi direnç mekanizmaları vardır. Klinik olarak anlamlı düzeyde ekspresse edilmeyen ve intrinsik olarak kromozomda bulunan AmpC betalaktamaz geni ile betalaktamlara ve sonradan kazanılan GyrA geni ile kinolonlara ve ParC geni ile aminoglikozitlere (aminoglikozit modifiye eden enzim üretimi ile), PmrA ve B proteinlerini kodlayan genler ile kolistine karşı direnç gelişebilir. Klinik olarak dirençli *Acinetobacter* suşları üç farklı kategoride değerlendirilmektedir. En az üç antibiyotik grubundan (üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozitler, karbapenemler, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam) birer antibiyotiğe dirençli suşlar çok ilaca dirençli (multidrug resistance); bir-iki antibiyotik sınıfı dışında diğer bütün antibiyotik sınıflarındaki antibiyotiklerden en az bir ajana dirençli suşlar geniş ölçüde dirençli (extensively drug resistant); en az bir antipsödomonal karbapeneme dirençli suşlar karbapenem dirençli, tüm ajanlara dirençli suşlar panrezistan olarak kategorize edilir.

Aminoglikozitler, antipsödomonal karbapenemler (imipenem, meropenem, doripenem), antipsödomonal florokinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin), antipsödomonal penisilin-betalaktamaz inhibitörleri (piperasilin-tazobaktam, tikarsilin-klavulanik asit), geniş spektrumlu sefalosporinler (seftazidim, sefepim), trimetoprim-sülfometoksazol, ampisilin-sulbaktam, kolistin, polimiksin B, tetrasiklin, minosiklin *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir. *Acinetobacter*, aztreonam ve fosfomisine doğal dirençlidir. Rifamisinlerin in vitro etkinliği olsa bile klinik çalışmalarda etkinliği gösterilemediği için kullanılmaz.

Yeni nesil antibiyotiklerden seftolozan-tazobaktam, plazomisin, seftazidim-avibaktam, imipenem-relebaktam yeterli invitro etkinlikleri olmadığı için tedavide kullanılmamalıdır.

Enfeksiyon tablosunun hafif ve orta-ağır olmasına göre tedavi rejimi ve yaklaşım değişir. Hafif klinikte, etkenin duyarlı olduğu birinci sıra ajanlardan (betalaktam, karbapenem, florokinolon) biri seçilir. Örneğin, aminoglikozitler veya trimetoprim-sülfometoksazol idrar yolu enfeksiyonunda monoterapi olarak seçilebilir. Orta-ağır klinikte, etken duyarlıysa birinci sıra ajanlardan ikisi kombine edilerek verilir. Birinci sıra ilaçlardan birine duyarlıysa, duyarlı olduğu ikinci sıra ajanlardan biri ile kombine olarak verilir. Birinci sıra ilaçlardan hepsine dirençliyse ikinci sıra ilaçlardan ikisi kombine edilir. İkinci sıra ilaçlardan (kolistin ve tigesiklin ve aminoglikozit gibi) sadece birine duyarlı ise bu ajanla birlikte uzamış infüzyonda ampisilin sulbaktam veya meropenem kombine edilir. *Acinetobacter* 'yi kapsayacak şekilde ampirik tedavi verilmesi planlanırsa, ampisilin sulbaktam veya karbapenem ile diğer ajanların kombinasyonu tercih edilir. Polimiksinlerin karbapenemlerle kombinasyonu üçüncü bir ajan olmadığı sürece etkili değildir (101, 114).

Sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlara neden olan ve çok ilaca direnç kazanabilen *Acinetobacter*'e bağlı enfeksiyonların kontrolü için lavabolar, musluklar, infüzyon pompaları, hidroterapi havuzları gibi nemli ortamlara odaklanılması ve çapraz kontaminasyonu azaltmak için el hijyenine dikkat edilmesi hastaların prognozunu etkileyebilir. *Acinetobacter*'ler dezenfektanlara duyarlıdır. Bu nedenle yayılmasında dezenfeksiyon direncinden ziyade, sağlık personelinin enfeksiyon kontrol önlemlerine uymaması rol oynar (152).

Stenotrophomonas

Stenotrophomonas maltophilia; aerobik, nonfermentatif, oksidaz negatif, gram negatif basildir (153). Toprakta, sularda, hayvanlarda, bitkilerde ve hastane ekipmanlarında yaygın olarak bulunan fırsatçı bir etkindir. Kanlı agarda gri renkte kolonilere neden olur (13). Pozitif yüklü hücre yüzeyi, fimbriaları ve biyofilm oluşturması ile yabancı cisimlere tutunabilir ve konak savunma sisteminden kaçabilir (153, 154). İki indüklenebilir betalaktamaz ile (çinko içeren L1 penisilinaz ve L2 sefalosporinaz) betalaktamlara; asetiltransferaz ve sıcaklığa bağlı değişen dış

membran lipopolisakkarit yapısı ile aminoglikozitlere; effluks pompa sistemi ile birçok ilaca dirençli hale gelir (101, 155-159). Duyarlılık testlerinde eşik değerlerin belirlenmesinde belirsizlikler mevcuttur. Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) sadece trimetoprim-sülfametoksazol için MİK sınır değeri yayınlamıştır (160).

S.maltophilia enfeksiyonu için risk faktörleri; yoğun bakım yatışı, malignite, kistik fibrozis, nötropeni, mekanik ventilasyon desteği, santral venöz kateter kullanımı, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü, travma, HIV enfeksiyonu ve önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır. *S.maltophilia* genellikle sağlık bakımı ilişkilidir. Toplum kökenli enfeksiyonlarda altta yatan ciddi komorbid durumlar vardır (161-168). Kontamine musluk suyu, buz makineleri, sabun ile temasın salgınların etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (169).

S.maltophilia'ya bağlı çeşitli klinik tablolar görülmektedir. Özellikle mekanik ventilatöre bağlı hastalarda önceden antibiyotik kullanımı ile de ilişkili olarak pnömoni; genellikle derin nötropeni sırasında veya kateter kullanımı sonrasında kan dolaşım enfeksiyonu görülmektedir. Bunlar dışında *S.maltophilia*; endokardit, mastoidit, peritonit, menenjit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve göz enfeksiyonlarına sebep olmaktadır (153, 170). *S.maltophilia*'ya bağlı kan dolaşım enfeksiyonu, genellikle santral venöz kateter kullanımı ile ilişkilidir ve kateter kaynaklı olanlar genellikle polimikrobiyaldir (171). Kateter kullanım süresinin ve nötropenin uzaması kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında relaps ile ilişkilidir (172).

S.maltophilia tedavisi için antimikrobiyal rejime karar verilirken gerçek enfeksiyon ve kolonizasyon ayrımının yapılması önemlidir. Altta yatan immünsüpresyonun olması daha çok enfeksiyon lehinedir (173). Klinik düzelme olana kadar trimetoprim-sülfometaksazol, minosiklin, levofloksasin, tigesiklin, sefiderokol gibi ilaçlardan herhangi ikisinin kombine tedavisi kullanılabilir. Alternatif olarak seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu etkili olabilir. Seftazidim avibaktamın *S.maltophilia* üzerine sınırlı etkisi vardır. Ancak avibaktam bileşeni, aztreonama karşı direnç gelişimini azaltır.

S.maltophilia intrinsik olarak bazı betalaktam antibiyotiklere (ampisilin sulbaktam, piperasilin-tazobaktam, seftriakson, seftazidim, karbapenemler, aztreonam monoterapisi), aminoglikozitlere, fosfomisin ve yeni nesil ajanlardan bazısına (omadoksiklin, seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam monoterapisine, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam, plazomisin) dirençlidir. Polimiksinler ve tikarsilin-klavunat tedavide kullanılmazlar. Ampirik yaklaşımda *S.maltophilia*, öncesinde aynı enfeksiyon bölgesinde üremesi varsa ve orta-ciddi düzeyde kliniği olan hastaların tedavisinde kapsanmalıdır. Tedavi süresi diğer gram negatif bakterilerdeki gibidir ve enfeksiyon alanına göre karar verilir (101, 153). *S.maltophilia* 'a bağlı mortalite ile ilişkili risk faktörleri; yoğun bakım yatışı, gecikmiş tedavi, kan dolaşım enfeksiyonu, APACHE skorunun 15'ten büyük olması, dirençli suşlarla enfeksiyon, organ disfonksiyonu, hematolojik malignite ve immünsüpresyondur (162, 166, 174, 175).

El hijyenine dikkat edilmesi, uygun antibiyotik kullanımı, yabancı cisimlerin gereksiz ve uzun süre kullanılmaması gibi önlemlerin uygulanması *S.maltophilia*'a bağlı enfeksiyonların sınırlandırılması ve direnç gelişiminin engellenmesi için önemlidir (176).

2.3. Gram Negatif Kan Dolaşım Enfeksiyonu Patogenezi

Multiorgan disfonksiyonu, sepsis ve mortalite gibi ciddi klinik tablolara yol açan kan dolaşım enfeksiyonlarının içinde gram negatif etkenlere bağlı olanların oranı giderek artmaktadır (3). Artan gram negatif enfeksiyon sıklığı ve antimikrobiyal direnç nedeniyle, gram negatif kan dolaşım enfeksiyonlarının oluşum mekanizmasını anlamak ve bu mekanizmalara yönelik önlemler almak mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak için önemli olabilir.

Kan dolaşım enfeksiyonları; başka bir enfeksiyon odağından kaynaklanan “sekonder bakteriyemi” ve odak tespit edilemeyen “primer bakteriyemi” olarak iki şekilde gerçekleşir. Bu ayrıma rağmen primer gram negatif kan dolaşım enfeksiyonunun da, genellikle bir odaktan aralıklı olarak kana karışan gram negatif bakteriyemi sonrası geliştiği düşünülmektedir. Örneğin nötropenik hasta grubunda karşılaşılan ve kaynağı tespit edilemeyen gram negatif kan dolaşım enfeksiyonlarında, bağırsakta kolonize etken mikroorganizmaların mukozal hasar sonrası mobilizasyonunun veya çevresel maruziyet sonrası bulaşın enfeksiyona

sebebi olduğu düşünülmektedir. Tespit edilebilen odaklar arasında pnömoni en sık olanıdır. Bunun dışında üriner sistem, yumuşak dokudan bulaş da önemlidir (177-179).

Kan dolaşım enfeksiyonlarının oluşabilmesi için kabaca üç aşama vardır. İlk aşamada; çevrede, kontamine medikal malzemede, suda, hayvanlarda veya hastane kanalizasyonu gibi yerlerde yaygın olarak bulunan gram negatif bakteri rezervuarı ile temas gerekir (180-182). Takiben, enfeksiyon giriş yerinde bakteri kolonize olur ve yayılır. İkinci aşamada etken mikroorganizma, konak savunma mekanizmalarını aşar ve kan dolaşımına girer. Son olarak bakteri kan dolaşımında ve kanı filtreleyen organlarda hayatta kalmak için adaptasyon geliştirir.

Özellikle hematolojik kök hücre nakli, karaciğer yetmezliği, serum albümininin düşüklüğü, solid organ nakli, diyabet, akciğer hastalığı, kronik hemodiyaliz, HIV enfeksiyonu, glukokortikoid kullanımı gibi altta yatan immünsüpresif durumu olan kişilerde, kolonize bakterinin konak savunma mekanizmaları ile kontrol altına alınamaması ile bakteriyemi gözlenir (177).

Patojenlerin virölans faktörlerinin bilinmesi ve bunlara yönelik önlemlerin alınması kan dolaşım enfeksiyonlarının yönetimi açısından önemli olabilir. Bu nedenle, bu çalışmada da sık tespit ettiğimiz etkenler olan *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı kan dolaşım enfeksiyonlarının oluşum mekanizmalarına bu bölümün kalan kısmında değinildi.

Escherichia coli en sık gram negatif bakteriyemi etkenidir (3). *E.coli*, bakteriyemik idrar yolu enfeksiyonunun da en önemli nedenidir. Adezinler ile üriner sisteme adezyon gerçekleşir. Asendan yolla üriner sistem enfeksiyonu gelişmesinin ardından renal tübül epiteline komşu kapiller endotele geçiş ile kan dolaşım enfeksiyonu gelişmektedir. Adezyon için p fimbria bulundurması, biyofilm oluşturması, immün opsonizasyondan kaçabilmesi için kapsül üretebilmesi, lökosit aktivitesini azaltabilmesi için pic proteini bulundurması önemlidir (15, 177).

Klebsiella pneumoniae; gram negatif bakteriyemiler içinde önemli bir mikroorganizmadır. *K.pneumoniae*'nin en önemli direnç ve savunma mekanizmaları; betalaktamaz, karbapenemaz gibi enzimleri üretmesi, polisakkarit kapsüle sahip olması ve kesin olmamakla birlikte konak akciğer epitel hücreindeki HIF-1 α yolağı ile etkileşimidir. *K.pneumoniae*'nin yüzeyinde ekzopolisakkarit

birikmesi ile oluşan hipermukoviskozite sonucunda bakteri yüzeyinde kompleman birikmesi önlenir ve fagositoza karşı koruyucu olur. *K.pneumoniae* multiple siderofor üretimi ile konakçı demirini temizler (15, 177).

Pseudomonas aeruginosa'nın da, diğer gram negatif etkenler gibi birçok direnç ve savunma mekanizması vardır. Effluks pompa sistemleri, kromozomal AmpC betalaktamaz enzimleri, ekzotoksin A, S ve U, elastaz, alkalın fosfataz, sitotoksinler, fosfolipaz C, fenazinler, plazmidlerle kodlanan karbapenemaz üretimi vardır. Solunum yollarında kolonize olabilmesi ve akut enfeksiyona neden olabilmesi için; pili ve flagellası ile hücrelere tutunması gerekir. *P.aeruginosa* için hücrelerde reseptör görevi gören CFTR (kistik fibrozis transmembran ileti regülatörü) proteininin kistik fibrozis hastalarında eksik olması, yine aynı hasta grubunda gösterildiği gibi mukus ve klor sekresyonunun artması ile betadefensinlerin fonksiyonunun azalması, mukosilier aktivitenin bozulması ile etkenin solunum yollarından temizlenmesi yetersiz olur. Ayrıca toksin üretiminin azalması, lipopolisakkaritlerin “O” yan zincirinin kaybı, aljinat biyofilm üretimi ile fagositozdan kaçma, sık sık flajel ve pili kaybı ile konak savunma sisteminin etkeni tanınması ve fagositozun engellenmesi persistans için adaptasyon mekanizmalarındandır (177, 183).

Acinetobacter baumannii, sağlık bakımı ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında ön planda olan ve neden olduğu enfeksiyonlarda mortalitenin yüksek olduğu bir mikroorganizmadır. Betalaktamaz üretimi, effluks pompaları ve aminoglikozit modifiye edici enzim üretimi ile direnç geliştirir. Fimbria gibi adezyon molekülleri, biyofilm, adherenste ve kompleman kaskadının alternatif yolunun inhibisyonu için önemli olan “OmpA” proteini, fagositozun gecikmesine sebep olan K1 kapsülü ve siderofor aracılı demir toplama sistemi olan “acinetobactin” üretimi kan dolaşımı enfeksiyonu patogeneğinde önemlidir (114, 177).

2.4. Gram Negatif Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

GNKDE'de morbidite ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle, bunu azaltmak için düzeltilebilir risk faktörlerinin saptanmasına gereksinim vardır.

Gram negatif basiller tüm kan dolaşım enfeksiyonlarının yaklaşık %25-50'sine neden olmaktadır. Farklı kıtalarda yapılan birçok çalışmada, *Acinetobacter türleri*, *E.coli*, *Enterobacter türleri*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi değişik patojenleri kapsayan gram negatif kan dolaşım enfeksiyonları (GNKDE) mevsimsel eğilim göstermektedir (73, 123, 184-187). Örneğin, *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* enfeksiyonlarının sıklığının dış ortam sıcaklığındaki her 5,6 °C yükselme için %17 arttığı gözlenmiştir (185). Ekvatora daha yakın bölgelerde de yüksek oranlar bildirilmiştir (188). Gayri safi yurt içi hasıladan sağlık harcamalarına ayrılan miktarın düşük olmasının da, GNKDE sıklığında rol oynadığı düşünülmektedir.

Gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastaların çoğunda en azından bir komorbid durum vardır (189, 190). GNKDE olan 326 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların 315'inde (%97) komorbid durumlar saptanmıştır (189). Bu ve diğer bazı çalışmalarda saptanan komorbid durumlar; hematopoietik kök hücre nakli, karaciğer yetmezliği, solid organ nakli, diyabetes mellitus, akciğer hastalığı, kronik hemodiyaliz, HIV enfeksiyonu ve kırılganlıktır (Frailty) (189-194).

İdrar retansiyonu, idrar sondası takılması ve üriner enfeksiyon, yakın zamanda yapılmış olan ürogenital cerrahi, prostat biyopsisi ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi gibi girişimlerin de GNKDE için risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (195-197).

İntravasküler kateterler (takılması, çıkarılması), idrar sondası (takılması, çıkarılması), invaziv işlemler (Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, prostat biyopsisi, cerrahi), nötropeni ($<500/\text{mm}^3$, GNKDE esnasında), serum albümin $< 3 \text{ g/dL}$, parenteral nutrisyon, önceki 28 gün içinde antimikrobiyal tedavi, immünsüpressif tedavi (glukokortikoidler dahil), önceki 28 gün içinde hastane müracaatı, SOFA skoru (≥ 5) sağlıkla ilişkili risk faktörlerindendir (198).

Silahlı yaralanma ve doğal afetlerdeki (deprem, sel vb.) travmaya bağlı yaralanmalar da GNKDE riskini artırır (199-202).

Kontamine ilaç, serum gibi ürünlerin intravenöz kullanımına bağlı GNKDE de bildirilmiştir (203, 204).

Bir başka çalışmada, yatış öncesi 90 gün içinde antibiyotik kullanımı, hastanedeki yatış süresi, hastanede kan transfüzyonu yapılması ve travmatik beyin hasarı varlığı GNKDE ile ilişkili bulunmuştur (205).

Risk faktörlerinin anlaşılması mortaliteyi azaltma hedeflerine ulaşmada çok önemlidir. Risk faktörlerine yönelik çalışmalar ve yüksek riskli bireylerin saptanmasıyla, GNKDE'nun önlenmesi, erken saptanması ve mortalitenin azaltılması mümkün olacaktır.

2.5. Hastanede Yatan Hastalarda Gram Negatif Bakterilerin Neden Olduğu Kan Dolaşımı Enfeksiyonuna Yaklaşım Ve Tedavi Prensipleri

Gram negatiflere bağlı kan dolaşım enfeksiyonu düşünüldüğünde, diğer enfeksiyöz tablolardaki gibi ilk aşamada hastanın sepsis veya septik şokta olup olmadığı değerlendirilmelidir. Çünkü septik şokta, hipotansiyon başladıktan sonraki her bir saat gecikmede mortalite %7.6 artmaktadır (7). Dolayısıyla, özellikle septik şok varsa, hastalara ivedilikle uygun antibiyoterapi başlanmalı ve odak kontrolü sağlanmalıdır. Etken ve duyarlılık bilinmiyorsa hastaya verilecek ampirik antibiyotiğe; hastanın medikal hikayesine, komorbiditelerine, hastane yatış öyküsüne, gram boyama sonuçlarına, son bir yıl içindeki kültür üremelerine ve bölgesel direnç profiline göre karar verilmelidir (101). Gram negatif enfeksiyon düşünüldüğünde ampirik tedavi verilirken, *P.aeruginosa* veya dirençli diğer bakterilerin kapsanmasına veya kombine tedavinin gerekip gerekmediğine karar vermek önemlidir (206, 207). Kombine tedavi verilmesindeki amaç, laboratuvar sonuçları beklenirken olası dirençli etkenlerin de kapsanmasıdır. Çünkü uygun antibiyoterapi verilmemesi, daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (8).

Eğer kanda gram negatif mikroorganizma saptandıysa, klinik tablonun komplike olup olmadığına karar verilmelidir. Komplike olmayan GNKDE; endokardit, endovasküler hastalık, santral sinir sistemi veya osteoartiküler enfeksiyonun olmadığı durumdur. Tedavi başladıktan sonra persistan bakteriyeminin olması veya klinik düzelmenin olmaması komplike tablonun göstergesi olabilir. Dolayısıyla ilk aşamada komplike olmayan GNKDE düşünüldüyse bile hastanın tekrar değerlendirilmesi gereklidir. Bu ayırım, tedavi

süresi ve oral antibiyotiğe geçiş karar vermek için önemlidir. Komplike olmayan vakalarda, tedavi yedi gün verilebilir ve biyoyararlanımı yüksek oral antibiyotiğe erken dönemde geçiş yapılabilir. Komplike olmayan, hemodinamik olarak stabil seyreden, *Salmonella*, *Acinetobacter* veya *Stenotrophomonas* dışında türlerin neden olduğu enfeksiyonlarda, etkenin de duyarlı olduğu, gastrointestinal sistem emilim sorununun olmadığı ve odak kontrolünün yeterli düzeyde sağlandığı durumlarda levofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol, amoksisilin, sefalekssin, sefadroksil, amoksisilin/klavulanat gibi ajanlarla oral tedavilere geçilebilir. Ancak penicillin V, ampisilin, sefuroksim, doksisiklin, sefdinir, fosfomisin, sefpodoksim, nitrofurantoin gibi ajanlara geçiş uygun değildir (208, 209). İntravenöz tedavi için tercih edilecek ajanlar; üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, betalaktam-betalaktamaz inhibitörleri, karbapenemler, monobaktam, polimiksin grubu antibiyotikler, fosfomisin, aminoglikozitler ve kinolonlardır. Bu ajanlardan hangisinin tercih edileceği lokal direnç durumuna göre seçilebilir (15, 114, 153, 183). Düşük serum konsantrasyonu, tedavi süresince direnç gelişimi ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu için tigesiklin tedavisi monoterapi olarak önerilmez (210). Ampirik tedavi başlandıktan sonra etken tespit edilmişse, etkenin duyarlı olduğu bir ajanla monoterapiye geçilebilir. Çünkü tedaviye gereksiz yere geniş spektrumlu şekilde devam edilmesi dirençli suşların oranını artırır (101, 211).

Dirençli suşların tedavisi ile ilgili prensiplere 2.6. bölümde değinilmiştir.

Gram negatiflere bağlı kan dolaşım enfeksiyonlarında en önemli unsur kaynak kontrolüdür. Örneğin kateter ilişkili olan enfeksiyonlarda kalıcı kateter; septik şok, süpüratif tromboflebit, endokardit, uygun antibiyotiğe rağmen 72 saatten uzun süren ateşi olanlarda çıkarılmalıdır (212). Sepsis kliniğindeki hastaya destek tedavisi verilmelidir (213).

Toplam tedavi süresine; klinik yanıt, primer odağa ve enfeksiyonun yaygınlığına göre karar verilir. Çoğu olguda süre, yedi ile on dört gün arasındadır (214). Yukarıda da bahsedildiği gibi, bazı seçilmiş vakalarda başlangıçta tedavi intravenöz olarak verilir sonrasında biyoyararlanımı iyi olan oral florokinolonlarla tedaviye devam edilebilir. C-reaktif proteinin antibiyoterapi süresini belirlemedeki yeri net değildir (215).

2.6. Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonlarında Antibiyoterapi

Her yıl on binlerce ölüme sebep olan dirençli enfeksiyonların yönetimi zordur (216). Gram negatif etkenler giderek daha dirençli hale gelmektedir (5).

CDC verilerine göre invaziv işlemlerle ilişkili servislerde ve yoğun bakımlarda yatan hastaların enfeksiyonlarında;

A.baumannii 'lerin %43'ü karbapenem dirençli ve %43'ü MDR,

P.aeruginosa 'ların %21'i karbapenemlere, %26'sı florokinolonlara, %20'si sefalosporinlere, %15'i piperasilin-tazobaktama, %14'ü aminoglikozitlere dirençli ve %14'ü MDR,

E.coli 'lerin %21'i sefalosporinlere, %38 florokinolonlara, %0,7'si karbapenemlere dirençli, %10 MDR,

Klebsiella türlerinin %21'i sefalosporinlere, %7'si karbapenemlere dirençli ve %13'ü MDR

Enterobacter türlerinin %11'i sefepim, %6'sı karbapenem dirençli ve %7'si MDR'dir (217).

Bu nedenle bu bölümde, bu çalışmada da sıklıkla rastlanılan ve CDC tarafından acil veya ciddi tehdit olarak görülen ve mortal seyredebilen dirençli gram negatif etkenlerin tedavisine değinildi (216).

2.6.1. Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz Üretimi Olan Enterobacterales Tedavisi

Genişlemiş Spektrumlu Betalaktamaz (GSBL) üreten bakteri sayısı zamanla artmaktadır (218). GSBL enzimi üreten bakteriler penisilinler, sefalosporinler ve aztreonam gibi antibiyotikleri inaktive etmektedir. Bu bakteri grubu karbapenemlere duyarlı kalmaktadır. GSBL üretimi için gerekli genlerle birlikte başka genlerin de bulunması bakterinin geniş bir antibiyotik grubuna (siprofloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol, gentamisin gibi) dirençli olmasına neden olur. Bütün gram negatif bakteriler potansiyel olarak GSBL üretebilmektedir. Laboratuvar da GSBL enzimini genotipik veya fenotipik olarak ayırt edebiliriz. Genetik analizin mümkün olmadığı durumlarda, seftriakson, sefpodoksim, sefotaksim, seftazidim gibi antibiyotiklere dirençli bakterilerin genellikle GSBL ürettiği varsayılır (13, 101). GSBL üreten gram negatif bakterilerin tedavisi kliniğe ve enfeksiyon odağına göre değişir;

GSBL üretimi olan *Enterobacterales*'in neden olduğu “komplike olmayan sistit” tedavisinde nitrofurantoin ve trimetoprim-sülfometoksazol kullanılabilir. Siprofloksasin, levofloksasin ve karbapenemler diğer ajanların etkili olmadığı zamanlarda tercih edilebilecek alternatif ajanlardır. Tek doz aminoglikozitler ve sadece *E.coli* için oral fosfomisin ve aminoglikozitler de alternatif olarak tedavide kullanılabilir. Klinik başarısızlığa neden olabileceği için, sıklıkla “fosA hidrolaz” geni taşıyan diğer gram negatif enfeksiyonların tedavisinde fosfomisin kullanılması uygun değildir (219-222). GSBL üreten etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların içinde sadece komplike olmayan sistit tablosunda, ampirik olarak başlanan piperasilin-tazobaktam veya sefepim tedavisi ile klinik yanıt alındığında tedavi değişikliğine gerek yoktur.

GSBL üretimi olan *Enterobacterales*'in neden olduğu “komplike sistit ve piyelonefrit” tedavisinde siprofloksasin, trimetoprim-sülfometoksazol veya levofloksasin; bu ajanlara direnç varsa ya da toksisite nedeniyle kullanılamıyorsa ya da kritik hastalarda erken aşamada ertapenem, meropenem, imipenem-silastatin verilebilir. Aminoglikozitler de uzun tedavi rejiminde kullanılarak alternatif olarak tercih edilebilir. Yeterli renal konsantrasyona ulaşmadığından oral fosfomisin ve nitrofurantoin; idrarla atılımı kısıtlı olduğu için tetrasiklinlerin kullanımı önerilmez (101). Ancak septik şok olmayan komplike üriner enfeksiyonda vaka bazı değerlendirilerek intravenöz fosfomisin verilebilir (223).

GSBL üretimi olan *Enterobacterales*'in “üriner sistem dışındaki” enfeksiyonlarında karbapenemler tercih edilir. Ertapenem, imipenem-silastatin ve meropeneme kıyasla proteinlere daha fazla bağlanır. Bu, yarı ömrünün daha uzun olmasını sağlar, ancak özellikle hipoalbumineminin olduğu kritik hastalarda serum serbest ertapenem düzeyleri artar, yarı ömrü azalır. Hipoalbuminemisi olanlarda ve kritik hastalarda imipenem-silastatin ve meropenem tercih edilmelidir (101). Bu hasta grubunda duyarlı bile olsa piperasilin-tazobaktam kullanılmamalıdır. Çünkü etken labovatuarda piperasilin-tazobaktama duyarlı bile olsa klinik olarak başarı sağlanamaz (224). Oral emilim bozukluğu olmayan hastalarda, GSBL pozitif kan dolaşım enfeksiyonlarında klinik yanıt alındıktan, hasta hemodinamik olarak stabilize olduktan ve enfeksiyon odağı kontrol altına alındıktan sonra oral tedaviye geçiş; etkenin duyarlılığının gösterildiği siprofloksasin, trimetoprim-sülfometoksazol veya levofloksasin ile yapılabilir. Bu hasta grubunda, oral tedaviye

geçişte; nitrofurantoin, fosfomisin, doksisiklin, amoksisilin-klavunat kullanılmamalıdır (101).

Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol gibi yeni nesil antibiyotikler GSBL üretimi olan etkenlerin enfeksiyonlarında kullanılabilir ancak daha dirençli enfeksiyonların tedavisi için saklanmalıdır (225-227). Seftolozan-tazobaktam kullanılması, örneğin tedavi edilmesi zor *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-*P.aeruginosa*) ile GSBL üreten *E.coli*'nin birlikte olduğu polimikrobiyal enfeksiyonlar dışında önerilmez (101).

2.6.2. AmpC Betalaktamaz Üreten Enterobacterales Tedavisi:

Klinik olarak önemli olan AmpC betalaktamaz enzimini, gram negatif bakterilerin üretebilmesi için üç farklı genetik mekanizma vardır:

- 1) Kromozomal indüklenebilir betalaktamaz gen ekspresyonu ile;

Bakteriler başlangıçta duyarlı da olsa seftriakson, sefotaksim, seftazidim gibi antibiyotiklerin ortamda bulunması ile periplazmik aralıkta enzim üretimi artar. Testlerde dirençli hale geldikleri görülür. İndüklenebilir betalaktamaz üretimi tedavi seçiminde klinisyeni ikilemde bırakabilir. *Enterobacter cloacae kompleks*, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii*; *Enterobacterales ailesi* içinde indüklenebilir betalaktamazı en fazla üreten, klinik olarak önemli türlerdir. Klinik örneklerden bu bakteriler izole edildiğinde, komplike olmayan sistit dışında, tedavide seftriakson, seftazidim gibi antibiyotikler, başlangıçta duyarlı olsalar bile, kullanılmamalıdır. Diğer etkenlerin AmpC ekspresyonu az olduğu için duyarlılık sonuçlarına göre tedavi seçimi yapılabilir.

- 2) Stabil kromozomal gen baskısızlaştırma (de-repression)

- 3) Genellikle plazmidlerle ya da bazen kromozom içinde kodlanan yapısal AmpC genlerinin ekspresyonunun artması

İkinci ve üçüncü yollarda bakterinin dirençli olması için ortamda seftriakson, sefotaksim, seftazidim gibi antibiyotikler olmasına gerek yoktur ve testlerde bu antibiyotiklere duyarlılık saptanması beklenmez (228, 229).

Aminopenisilinler, birinci kuşak sefalosporinler ve sefamisinler güçlü AmpC betalaktamaz indükleyicileridirler. İndüklenebilir beta laktamaz üretme olasılığı fazla olan bakterilerin bu enzimleri bazal seviyede salgılamasıyla kolayca hidrolize olurlar (230, 231). Piperasilin-tazobaktam, seftriakson, seftazidim,

aztreonam zayıf AmpC betalaktamaz indükleyicileridirler. Ancak bu enzim tarafından hidrolize edilmeye duyarlıdır. Bu bakteri grubunun tedavisinde, komplike olmayan sistit dışında önerilmez (232-235).

İmipenem, güçlü AmpC betalaktamaz indükleyicidir. Ancak bu enzim tarafından hidrolize edilmeye dirençlidir (230). Ertapenem ve meropenem hakkında bu konuda yeterli araştırma yoktur (101, 236). Sefepim, zayıf indükleyicidir ve hidrolize dirençli olması ile AmpC betalaktamaz üretme riski yüksek olan türlerin tedavisinde kullanılabilen avantajlı bir tedavi seçeneğidir (237, 238). Ancak MİK değeri ≥ 4 olduğunda, duyarlıysa karbapenem tercih edilmelidir. Çünkü bu MİK değerinde GSBL üretimi söz konusu olabilir (239). Yeni nesil antibiyotikler (seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefidrokol); bu grup mikroorganizmanın tedavisinde etkilidir. Ancak karbapenem dirençli mikroorganizmalar için saklanması gerekmektedir (240-242). Seftolozan-tazobaktam tedavisi, GSBL üreten suşlardaki yaklaşımla benzer şekilde, polimikrobiyal enfeksiyonlar dışında verilmemelidir.

Betalaktam olmayan antibiyotikler, bu enzimi indüklemez. Bu enzim tarafından hidrolize de olmaz. AmpC betalaktamaz üreten türlerin neden olduğu komplike olmayan sistit tedavisinde; nitrofurantoin, trimetoprim-sülfometoksazol, siprofloksasin, levofloksasin, tek doz aminoglikozit verilebilir. Piyelonefrit ve komplike sistit kliniğinin tedavisinde ise; aminoglikozitler kullanılabilir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarında oral tedaviye geçişte; trimetoprim-sülfometoksazol, siprofloksasin, levofloksasin kullanılabilir (101).

2.6.3. Karbapenem Dirençli Enterobacterales:

En az bir karbapeneme dirençli olan veya karbapenemaz üreten enterik bakteriler karbapenem dirençli *Enterobacterales* olarak değerlendirilir. *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* gibi imipenem dirençli türlerde imipenem dışında bir karbapeneme direnç veya karbapenemaz üretimi olması durumunda karbapenem dirençli kabul edilir (243).

Karbapenem direnci; karbapenemaz üretimine bağlı olarak veya dış membran porin kaybı gibi mekanizmalarla karbapenemaz üretimi olmadan iki şekilde meydana gelir (244).

Amerika Birleşik Devletlerinde en sık karşılaşılan karbapenemazlar:

- 1) *K.pneumoniae*’ya özgü olmayan “*K.pneumoniae* karbapenemazlar“
- 2) New Delhi metallobetalaktamazlar (NDMs)
- 3) Verona İntegron-encoded metallobetalaktamazlar (VIMs)
- 4) İmipenem hidrolize eden metallobetalaktamazlar (IMPs)
- 5) Oxacillinazlar (OXA-48-like) (180, 181).

Karbapenem duyarlılık profiline göre tedavi yaklaşımı değişmektedir. Meropenem ve imipenem-silastatine duyarlı ancak ertapeneme dirençli enterik bakterilerde karbapenemez üretimi olmadığı düşünülürse, tedavisinde meropenem ve imipenem-silastatin uzamış infüzyonu verilebilir. Meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam kullanımının, meropenem veya imipenem-silastatin uzamış infüzyonuna üstünlüğü gösterilmemiştir. Ancak, komplike olmayan sistit tedavisinde standart infüzyonda kullanılabilirler. Meropenem duyarlı-imipenem dirençli ya da meropenem dirençli-imipenem duyarlı suşların neden olduğu enfeksiyonlarda, hastalık ciddiyeti ve enfeksiyon yerine bağlı antibiyotik seçimi yapılır (101).

Enfeksiyon kliniğinin çeşidine göre de tedavi yaklaşımı değişmektedir.

Karbapenem dirençli enterik bakterilerin neden olduğu “komplike olmayan sistit” tedavisinde, nitrofurantoin, trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin, levofloksasin kullanılabilir. Tek doz aminoglikozit, (sadece *E.coli* için) oral fosfomisin, kolistin, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol alternatif olarak kullanılabilir. Polimiksin B, böbrek dışı atılım nedeniyle verilmez (13, 101, 219-222, 245-248).

Karbapenem dirençli enterik bakterilerin neden olduğu “komplike sistit ve piyelonefrit” tedavisinde trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin, levofloksasin kullanılabilir. Aminoglikozitler ve meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol tedavi seçeneklerindendir (101, 219, 249-257).

Karbapenemaz üretiminin bilinmediği ya da test edilemediği durumlarda, karbapenem dirençli enterik bakterilerin neden olduğu üriner sistem dışındaki enfeksiyonların tedavisinde; seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam kullanılır. Ancak metallobetalaktamaz üreten etkenlerin prevalansının yüksek olduğu bölgelerde son 12 ay içinde hastane

başvurusu varsa veya önceki kültürlerinde metallobetalaktamaz üreten etkenlerin bulunduğu hastalarda, antibiyogram sonuçları beklenirken seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombine tedavisi ya da sefiderokol monoterapisi tercih edilmelidir. Çünkü, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam antibiyotiklerinin hiçbiri tek başına metallobetalaktamazlara etki etmez (101).

Seftazidim-avibaktam'ın KPC ve OXA-48 benzeri karbapenemaz üreten türlere etkisi vardır (258, 259).

Meropenem-vaborbaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam KPC-karbapenemaz'a etkili, OXA-48 benzeri karbapenemaza etkisizdir (259-264).

Sefiderokol; KPC-karbapenemaz, OXA-48 benzeri karbapenemaz, NDM-karbapenemaz ve diğer metallobetalaktamazlara etkilidir. Üriner sistem dışındaki enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir (265).

Seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombine tedavisi veya sefiderokol monoterapisi, NDM-karbapenemaz ve diğer metallobetalaktamaz üreten etkenlerin tedavisinde kullanılır. Metallobetalaktamazlar aztreonamı hidrolize edemez. Ancak aztreonam; GSBL, AmpC beta laktamaz, KPC, OXA-48 benzeri karbapenemazlar tarafından hidrolize edilir. Avibaktam da bu enzimleri inhibe eder. Dolayısıyla iki antibiyotiğin kombinasyonu tedavi için geniş bir spektrum sağlar.

Tigesiklin ve eravasiklin tedavileri, karbapenemaz türünden bağımsız olarak; kan dolaşımı ve üriner sistem enfeksiyonu dışında verilebilir.

Polimiksin bazlı rejimler, karbapenemaz üreten etkenlerin tedavisinde, artan mortalite ve nefrotoksisite nedeniyle verilmemelidir. Komplike olmayan sistit tedavisinde kolistin verilebilir (101). Ancak böbrek dışı yolla atılan polimiksin B kullanılmaz (247).

Kombine tedavinin; örneğin karbapenemaz üretimi olan bakterilerin tedavisinde duyarlı olduğu gösterilmiş bir betalaktam ile başka bir ajanın kombine edilmesinin ek faydası yoktur. Aksine, daha fazla yan etki görülür (266).

2.6.4. Tedavisi Zor *Pseudomonas aeruginosa*:

Çok ilaca dirençli (MDR)-*Pseudomonas aeruginosa*; normalde duyarlı olması beklenen üç veya daha fazla antibiyotik sınıfından en az bir ajana dirençli olan suşlara denir (267).

Tedavisi Zor (DTR)-*Pseudomonas aeruginosa*; piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve levofloksasinin tamamına dirençli suşlara denir (268, 269).

Pseudomonas aeruginosa'nın, karbapenemaz üretimi daha nadirdir. Bu nedenle, *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunda test edilmesi, gram negatif enterik bakteriler kadar önemli değildir.

1. MDR-*Pseudomonas aeruginosa* tedavisinde;

Karbapenem olmayan klasik betalaktamlara (piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam) veya florokinolonlara duyarlılık varsa, karbapenem grubu antibiyotiklerden önce tercih edilirler.

Karbapenemlere dirençli ancak karbapenem olmayan klasik betalaktamlara duyarlı ise yüksek dozda uzun infüzyonda klasik betalaktamlar verilir. Bu durum OprD porin kaybı ve effluks pompasının artmış ekspresyonu ile ilişkilidir.

Kritik hastalarda veya enfeksiyon odağının kontrol edilemediği durumlarda etkenin duyarlı olduğu (seftolozan-avibaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam gibi) yeni nesil bir betalaktam antibiyotik verilmelidir (101, 270-273).

2. DTR-*Pseudomonas aeruginosa* tedavisinde;

“Komplike olmayan sistit” tedavisinde seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol verilebilir (249, 251-253, 274). Tek doz amikasin veya tobramisin alternatif ilaçlardır (220). Plazomisin tedavisinin faydası yoktur. İdrar yolunda aktif formuna dönüşen kolistin verilebilir. Ancak nefrotoksisite açısından dikkatli olmak gerekmektedir. Polimiksin B'nin atılımı idrar yolu ile olmadığı için önerilmez (248). *Pseudomonas aeruginosa*, fosA geni taşıdığı için intrinsik olarak fosfomisine dirençlidir. Bu nedenle oral fosfomisin önerilmez (221).

“Komplike sistit ve piyelonefrit” tedavisinde seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefidrokol verilebilir (249, 251-253, 274). Günde bir kez verilen amikasin veya tobramisin alternatif ilaçlardır (256).

“Üriner sistem dışı enfeksiyonların” tedavisinde seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam verilebilir. Seftolozan, seftazidime göre PDC (*Pseudomonas* kökenli sefalosporinaz) enzimine ve porin kaybına daha dirençlidir. Tazobaktam ile etkisi güçlenir. Sefidrokol alternatif ilaçtır. DTR-*Pseudomonas aeruginosa*’ya; önceki tedavi modaliteleri (uzamış karbapenem infüzyonu ile kolistin, aminoglikozit kombinasyonu) kadar etkili, ancak yeni nesil beta laktam-betalaktamazlar kadar etkili değildir. Meropenem-vaborbaktam tedavisi önerilmez. Çünkü vaborbaktam, meropenemin spektrumunu DTR- *Pseudomonas aeruginosa* ’ya karşı etkili şekilde genişletmez (101).

DTR-*Pseudomonas aeruginosa*, bir antibiyotiğe duyarlıysa kombinasyon tedavisine gerek yoktur (266). Ancak yeni nesil antibiyotiklere dirençliyse, tobramisin ile bu ajanların kombinasyonu verilebilir. Tobramisine de duyarlı değilse polimiksin B yeni nesil betalaktam antibiyotiklerle kombine edilebilir. Kolistin yerine polimiksin B tercih edilmesinin nedeni daha az nefrotoksik olması ve plazma konsantrasyonunun daha iyi olmasıdır (101).

DTR-*Pseudomonas aeruginosa*’ya bağlı ventilatör ilişkili pnömonilerde nebülize antibiyotiklerin ek faydası yoktur. Nebülize verilen antibiyotikler akciğer epitel hücre sıvısına ulaşır ancak yeterli derecede penetre olamazlar veya akciğer dokusuna dağılamazlar. Dolayısıyla yeterli bakterisidal aktivite gösteremezler. Aksine bronkokonstrüksiyon yan etkisine neden olurlar (275, 276).

3. Metallobetalaktamaz üreten DTR-*Pseudomonas aeruginosa* tedavisinde;

Bu suşlar, yeni nesil betalaktam-betalaktamazların hepsine dirençlidir. Tedavisinde sefidrokol kullanılır (277, 278). Metallobetalaktamaz üreten enterik bakterilerin aksine seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonunun ek faydası yoktur. Aztreonam, bu suşlar tarafından etkisiz hale getirilir (279).

2.6.5. Karbapenem Dirençli *Acinetobacter baumannii*:

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB); kolonizasyonla enfeksiyonun ayırt edilmesi zor olduğu ve karbapenem dışında diğer antibiyotiklere de dirençli olabileceği için tedavisi ve yönetimi zor bir etkindir (101).

A.baumannii; OXA karbapenemaz, metallobetalaktamaz, serin betalaktamaz ile betalaktamlara; aminoglikozit modifiye edici enzimlerle veya 16S rRNA metiltransferaz ile aminoglikozitlere; kromozomal kodlar ile kinolonlara direnç geliştirir. Sulbaktam direnci net olarak anlaşılamamıştır (280-287).

CRAB enfeksiyonlarına karşı standart bir antibiyotik rejimi kesin olarak yoktur (101). Yüksek doz ampisilin-sulbaktam ile en az bir başka farklı ajanın (Polimiksin B, minosiklin, tigesiklin, sefiderokol) kombine tedavisi, en azından klinik yanıt alınana kadar önerilmektedir. Kombine tedavinin bir parçasının sulbaktam olması gerekmektedir. CRAB, ampisilin-sulbaktama duyarlı gözükme bile, PBP'ler doygunluğa ulaşacağı için ampisilin-sulbaktamın yüksek dozda (günlük total doz, 6-9 gram sulbaktam) verilmesi önerilir (288-299). Fosfomisin, rifampisin, yüksek doz-uzun infüzyonda karbapenemler ve nebülize antibiyotiklerin faydası yoktur (275, 276, 288-290, 292, 300-304).

DTR-*Pseudomonas aeruginosa* tedavi yaklaşımından farklı olarak, CRAB tek ajana duyarlı olsa bile kombine tedavi verilmesi gerekmektedir. Çünkü tek ajanla ilgili klinik veriler yetersizdir. Mümkünse iki aktif ajan ile yapılan tedavi, uzun sürecekse (osteomyelit tedavi sürecindeki gibi) tek aktif ajana geçiş yapılabilir.

1. CRAB kombinasyon tedavisinde verilen sulbaktam dozunun 6-9 gram/gün olması gerekmektedir (101). Ancak Mayıs 2023'te FDA tarafından onaylanan sulbaktam-durlobaktamda gerekli total doz 4 gram/gündür. Sulbaktam *A.baumannii*'ye bakterisidal aktivite gösterirken, durlobaktam sulbaktamın enzimatik degradasyonunu engeller (305, 306).

2. CRAB tedavisinde, polimiksin B ve idrarda aktif formuna dönüşen kolistin özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında tercih edilir. Polimiksinler, CRAB tedavisinde monoterapi olarak önerilmez. Çünkü;

Kan konsantrasyonu bakterisidal aktivite için yeterli olmayabilir.

Terapötik dozlarda nefrotoksiteleri yüksek olabilir.

İntravenöz polimiksinler, pulmoner epitel sıvısında bakterisidal aktivite için yeterli düzeye ulaşamayabilir (101, 247, 307-316).

3. Yüksek doz minosiklin ve tigesiklin en az bir farklı ajanla kombine edilerek verilebilir. Bu ajanlar, effluks pompaları ile tetrasiklinlere karşı geliştirilen direnç mekanizmalarından kaçabilir. Uygulama sonrası hızla dokuya yayılır. Bu nedenle serum ve idrar konsantrasyonları yetersizdir. Minosiklinle ilgili daha fazla tecrübe olduğu ve MİK değerleri belli olduğu için daha uygun bir tedavi seçeneğidir. CRAB enfeksiyonlarında yüksek dozlarda kullanılmalıdır (tigesiklin; 200mg iv yükleme sonrasında günde iki kez 100mg iv idame ve minosiklin günde iki kez 200mg iv/po). Minosiklin ve tigesiklin kullanılmadığında eravasiklin verilebilir. Ancak bu ajanla ilgili yeterli veri olmamakla birlikte; daha uzun mekanik ventilatöre bağlanma süresi ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (101, 317-321).

4. Diğer ajanlarla tedavi sonrası refrakter olarak gelişen veya diğer ilaçlara direnç-intolerans olması durumunda kombine tedavinin bir parçası olarak sefiderozol kullanılabilir.

5. İn vitro çalışmalarda karbapenemleri de içeren üçlü kombinasyon tedavilerinin etkili olduğu gösterilmiştir (307, 308, 322). Ancak karbapenemlerin yüksek dozda ve uzamış infüzyonda kullanımı uygun değildir. Çünkü kombine tedavinin kor komponenti olan ampisilin-sulbaktam ile birlikte kullanıldığında nefrotoksisite artar (101).

6. Rifabutinin *A.baumannii* üzerine güçlü etkisi vardır (323-325). Ancak ilaç etkileşimleri ve toksisite nedeniyle tercih edilmez (101).

7. Nebülize antibiyotikler, yeterli doku penetrasyonu ve dağılımı olmadığı gibi, bronkokonstriksiyona neden olurlar (275, 276). Bu nedenle tedavide önerilmez (101).

2.6.6. *Stenotrophomonas maltophilia*:

S.maltophilia sulu ortamlarda yaygın olarak bulunan özellikle hematolojik malignitesi ve akciğer hastalığı olan kişilerde kolonize olabilen bir bakteridir. Kolonizasyon ve gerçek enfeksiyon ayrımı zor olduğu ve biyofilm oluşturduğu için yönetimi zor bir bakteridir (326, 327).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü tarafından beş antibiyotik için duyarlılık kriterleri belirlenmiştir. Trimetoprim-sülfometoksazol, tikarsilin-klavunat, seftazidim, sefiderokol, levofloksasin, minosiklin, kloramfenikol. Tikarsilin-klavunat üretimi durdurulmuştur ve kloramfenikol de toksisite nedeniyle tercih edilmemektedir. Polimiksinler için geçerli bir duyarlılık kriteri belirlenmemiştir.

Trimetoprim-sülfometoksazol, minosiklin/tigesiklin, sefiderokol veya levofloksasin ajanlarından ikisi ya da seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonu tedavide kullanılmalıdır (101). *S.maltophilia*, trimetoprim-sülfometoksazole duyarlıdır (328). Trimetoprim komponentinin 8-12mg/kg aralığında tutulması yeterlidir. 15mg/kg'ın üzerinde verildiğinde serum seviyesi gerekenden fazla olacağından bulantı, kusma, hipokalemi, nefrotoksisite, hipervolemi gibi yan etki ve toksisitenin görülme olasılığı artar (329). SXT ile klinik başarısızlık görülmemiştir; ancak yeterli veri olmadığından klinik iyileşme görülene kadar kombine tedavinin bir parçası olarak verilmelidir (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Örneklemi

Ocak 2020 – Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü YBÜ’lerinde yatan; 18 yaşından büyük ve en az 72 saat YBÜ’de yatışı sonrasında alınan kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olan ve enfeksiyon düşünülen yatışı sırasında Covid geçirmeyen 202 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Yatışı sırasında Covid geçirenler, 18 yaşından küçükler ve kan kültür üremesi yoğun bakım yatışının ilk 72 saatinde olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2 Verilerin Toplanması

Hastalara ait demografik, klinik, kültür, antibiyogram, tedaviler ve sonuçlar ile ilgili veriler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi MİAMED elektronik kayıt sistemi kullanılarak, retrospektif inceleme ile elde edilmiştir. Hastalara ait anamnez bilgileri, konsültasyon notları, tetkikleri (kan, mikrobiyoloji, biyokimya), order bilgileri incelendi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, yatışındaki skoru, kilo ve boy ölçüleri, yatış süresi, yatış nedeni, yatış başlangıcı ve süresince arrest olma öyküsü, ateş öyküsü, enfeksiyon odağı, komorbid durumlar, invaziv girişimler, beslenme türü, noradrenalin tedavi öyküsü, yatışı sırasında cerrahi öyküsü, biyokimya ve kan kültür verileri, önceki kültür üremeleri ve antibiyoterapi öyküsüne ait bilgiler toplandı. Kan kültür üremesinin olduğu tarihlerde kayıt altına alınan skor bulunmadığı için sadece yoğun bakıma yatış tarihindeki kayıtlı skorlar değerlendirildi. Ancak skorları hesaplanan kişi sayısı az olduğu için, elde edilen veriler bu çalışma kapsamında yorumlanamamıştır. Yatış sırasında arrest geçirme öyküsü hesaplanırken, sonuç rakamlarına yansıyan son arrest-exitus durumu dahil edilmedi.

Kilo ve boy ile ilgili veriler yetersiz olduğu için analize dahil edilmedi. Enfeksiyon odağı tespiti için Enfeksiyon Hastalıkları bölümüne ait konsültasyon notları incelendi.

Yoğun bakıma yatış tarihi ve kan kültür alınma tarihindeki biyokimya verileri not alındı. Yoğun bakıma yatışında çoklu üremesi olan hastaların kan biyokimya sonuçları için esas olarak ilk kan kültür üremesi baz alınmıştır. Ancak bu etkenlerin hepsinin antibiyogram verileri incelendi.

Hemogram parametreleri sysmex xn-1500 cihazı ile ölçüldü. Lökosit sayımı ve alt parametreleri floresan akım sitometri, platelet sayımı impedans, hemoglobin cyanide-free SLS metodu ile fotometrik olarak Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

CRP, immünotürbidimetrik yöntemle ve prokalsitonin sandviç ELİSA prensibiyle cobas 8000 analizör serisi, c-702 modülü (Roche Diagnostics) ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

Kan kültürleri, Akdeniz Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümünde BD Bactec FX (Becton Dickinson, Diagnostic Instrument System, US) otomatize kan kültürü cihazları kullanılarak çalışıldı. Mikroorganizmalar, Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight [(MALDI-TOF) Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi] (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) ile tanımlandı. Duyarlılık testleri, EUCAST standart disk diffüzyon yöntemine göre çalışıldı.

Tigesiklin duyarlılığı, iki *Acinetobacter baumannii* suşuna ve bir *Klebsiella pneumoniae* suşuna çalışılmış ve hepsi dirençli bulunmuştur ancak eşik değerler hakkında yeterli veri olmadığı için değerlendirmeye alınmadı (330).

Kan kültürü alındıktan sonraki 30 gün içinde herhangi bir nedenle ölüm 30 günlük-mortalite olarak kabul edildi.

3.3 Tanımlar

Kan dolaşım enfeksiyonu (KDE), kan kültüründe bakteri veya mantar üremesine klinik, laboratuvar veya hemodinamik olarak inflamatuvar cevabın eşlik etmesi olarak tanımlandı (331). Çalışmamızda, gram negatif kan dolaşım enfeksiyonları (GNKDE), kan kültüründe gram negatif bakteri üremesine klinik, laboratuvar veya hemodinamik olarak inflamatuvar cevabın eşlik etmesi olarak tanımlandı.

Yoğun bakım kabulünden 72 saat sonra kan kültüründe bakteri üremesine, enfeksiyonla uyumlu klinik ve/veya laboratuvar bulgularının eşlik etmesi, yoğun bakım ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olarak tanımlandı (332).

En az üç antibiyotik grubundan (üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozitler, karbapenemler, piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam) birer antibiyotiğe dirençli suşlar çok ilaca dirençli (multidrug resistance) olarak değerlendirilmiştir. Karbapenem direnci etkenlerin herhangi bir karbapeneme dirençli olması olarak tanımlandı. Panrezistan tüm antibiyotiklere dirençli etkenler olarak tanımlandı (203). *Stenotrophomonas maltophilia*, intrinsik direnç mekanizmaları nedeniyle MDR etkenlerin içine dahil edilmiştir (333).

Pan-immün inflamasyon değeri (PIV); (nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı)/lenfosit sayısı şeklinde hesaplandı (334). TL oranı; (trombosit sayısı)/(lenfosit sayısı) şeklinde hesaplandı (335). NLR değeri; (nötrofil sayısı)/(lenfosit sayısı) şeklinde hesaplandı (336). MLR değeri; (monosit sayısı)/(lenfosit sayısı) şeklinde hesaplandı (337). CAO; CRP/Albumin şeklinde hesaplandı (338). SII (trombosit sayısı x nötrofil sayısı)/(lenfosit sayısı) şeklinde hesaplandı (339). MII-1: NLR x CRP; MII-2: TL x CRP; MII-3: (trombosit x nötrofil/lenfosit) x CRP olarak hesaplandı (340).

3.4 İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 29 paket programı kullanılmıştır. Bulgara ait istatistiklerin sunumunda sınıflandırılmış değişkenlere ait sonuçlar için adet ve yüzdeler; sürekli (kantitatif) değişkenlerde ise parametrik varsayımların sağlandığı durumlarda ortalama $\pm$ std. sapma ($\bar{x} \pm s$); sağlanmadığı durumlarda ise ortanca ve çeyrekler arası fark kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov simirnov testi kullanılmıştır. Değerlendirmede kullanılan testler; sınıflandırılmış değişkenler için frekans analizleri, ki-kare orana uygunluk ve ki-kare bağımsızlık testleri kullanılmıştır. Kantitatif değişkenlerde ise parametrik varsayımların sağlandığı durumlarda t testi; sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testinden faydalanılmıştır. İstatistiksek önemlilik düzeyi 0,05 alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Demografik Özellikleri Ve Klinik Risk Faktörleri

Ocak 2020 – Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü YBÜ'lerinde yatan; 18 yaşından büyük ve en az 72 saat YBÜ'de yatışı sonrasında alınan kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olan ve enfeksiyon düşünülen, yatışı sırasında Covid geçirmeyen 202 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 4.1).

Hastaların; 133'ü (%65,8) erkek, 69'u (%34,2) kadındı. Hastaların yaş ortalaması ve standart sapması $61,11 \pm 17,0$ bulundu. En düşük yaş 18, en yüksek yaş 93 idi. Erkeklerde yaş ortalaması ve standart sapması $59,8 \pm 17,4$; kadınlarda $63,62 \pm 15,9$ idi. 65 yaş ve üzeri 106 hasta (%52,5) mevcuttu (Tablo 4.1).

Hastaların 74'ünün (%36,6) R2, 49'unun (%24,3) R1, 41'inin (%20,3) DYB, 22'sinin (%10,9) R4, 16'sının (%7,9) R3'te yattığı tespit edildi (Tablo 4.1).

Hastaların 31'inde APACHE II skoru, 63'ünde de GKS skoru hesaplandığı görüldü. Ortalama ve standart sapmaları sırasıyla; $20,26 \pm 11,63$ ve $7,57 \pm 4,78$ idi (Tablo 4.1).

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde; 57 hastada (%28,2) diyabetes mellitus, 80 hastada (%39,6) hipertansiyon, 85 hastada (%42) nörolojik hastalıklar, 22 hastada (%10,9) kronik böbrek hastalığı, 59 hastada (%29,2) kalp hastalığı, 20 hastada (%9,9) karaciğer yetmezliği, 15 hastada (%7,4) transplantasyon, 71 hastada (%35,1) malignite, 15 hastada (%7,4) nötropeni, 65 hastada (%32,1) immüsupresyon, 34 hastada (%16,8) akciğer hastalığı, 37 hastada (%18,3) önceden Covid geçirme öyküsü, beş hastada (%2,5) BPH, yedi hastada (%3,5) hipotiroidi, 20 hastada (%10) romatolojik hastalık olduğu tespit edildi. Hastaların beşinde (%2,5) bilinen ek hastalık yoktu ve 41 hastada (%20,3) sadece tek bir ek hastalığı vardı. Hastalarda ortalama üç eşlik eden hastalık olduğu saptandı (Tablo 4.1).

Hastaların yatış süresinin ortalaması ve standart sapması $32,28 \pm 29,20$ gün olarak tespit edildi. En kısa yatış süresi dört gün, en uzun yatış süresi 175 gündü (Tablo 4.1).

Hastaların yoğun bakımlara yatış nedenleri incelendiğinde; 65 hastanın (tüm hastaların %32,2'si) solunum sıkıntısı, 54 hastanın (%26,7) postoperasyon takip, 29 hastanın (%14,3) bilinç değişikliği, 26 hastanın (%12,9) nörolojik, 20 hastanın (%10) genel durum bozukluğu, 19 hastanın (%9,4) travma, 17 hastanın (%8,4) sepsis, üç hastanın (%1,5) kardiyak, iki hastanın (%1) yanık, yedi hastanın (%3,5) diğer sebeplerle yatışının yapıldığı tespit edildi (Tablo 4.1). 42 hastada (%20,8) birden fazla yatış nedeninin olduğu görüldü.

Yoğun bakım yatışı boyunca hastaların 118'i (tüm hastaların %58,4'ü) cerrahi geçirmiş. Bunların 18'inin (%15,3) birden fazla cerrahi geçirdiği tespit edildi. Cerrahi geçirenlerin; 45'i (%38,1) batin, 40'ı (%34) santral sinir sistemi, 20'si (%17) baş boyun, 12'si (%10,2) göğüs, 10'u (%8,5) ortopedi, dördü (%3,4) kardiyovasküler, ikisi (%1,7) üroloji, biri (%0,8) fournier gangreni, biri (%0,8) debridman, biri (%0,8) flep revizyonu-apse boşaltımı ile ilgili cerrahi geçirmiştir (Tablo 4.1).

Yoğun bakım yatışları öncesinde antibiyotik kullanımı hastaların 104'ünde (%51,5) vardı. Yatışı sırasında 20 hasta (%10) arrest olmuştu. Hastaların 154'ünün (%76,2) ateşi olmuştu (Tablo 4.1).

Yoğun bakımda yapılan invaziv işlemler incelendiğinde; 185 hastanın (%91,6) entübe edildiği, 95 hastaya (%47) trakeostomi açıldığı, 193 hastanın (%95,5) mekanik ventilatöre bağlandığı, 202 hastanın hepsinin foley sonda ile takip edildiği, 193 hastaya (%95,5) santral venöz kateter veya hemodiyaliz kateteri takıldığı, 142 hastaya (%70,3) arteriyel kateter takıldığı, 168 hastanın (%83,2) nazogastrik tüp ile beslendiği, 17 hastanın (%8,4) peg ile beslendiği, 118 hastanın (%58,4) total parenteral nutrisyon desteği aldığı, 181 hastanın (%89,6) enteral beslendiği ve 185 hastaya (%91,6) noradrenalin tedavisinin verildiği saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hastaların özellikleri ve uygulanan işlemler

Cinsiyet, n (%)		
Erkek		133 (65,8)
Kadın		69 (34,2)
Yaş Ortalaması±s.d.		
Genel		61,11±17,0
Erkek		59,8±17,4
Kadın		63,62±15,9
Yoğun bakımlardaki hasta dağılımı, n (%)		
DYB		41 (20,3)
R1		49 (24,3)
R2		74 (36,6)
R3		16 (7,9)
R4		22 (10,9)
Yatış skoru olan hasta sayısı, (skorun ortalaması±s.d.)		
APACHE II	31	(20,26±11,63)
GKS	63	(7,57±4,78)
Eşlik Eden Hastalık, n (%)		
Diyabetes Mellitus		57 (28,2)
Hipertansiyon		80 (39,6)
SVO/Nöbet/Epilepsi/Diğer Nörolojik Hastalık		85 (42)
Kronik Böbrek Hastalığı		22 (10,9)
Kalp Yetmezliği/Kalp Hastalığı		59 (29,2)
Karaciğer Yetmezliği		20 (9,9)
Transplantasyon		15 (7,4)
Malignite		71 (35,1)
Nötropeni		15 (7,4)
İmmüsupresyon		65 (32,1)
Astım/KOAH/İAH		34 (16,8)
Covid geçirme		37 (18,3)
BPH		5 (2,5)
Hipotiroidi		7 (3,5)
Romatolojik		20 (10)

Tablo 4.1'in devamı Hastaların özellikleri ve uygulanan işlemler

Yatış süresi gün, ortalama± s.d.	32,28±29,20
Yatış nedeni, n (%)	
Yanık	2 (1)
Postoperasyon	54 (26,7)
Solunum Sıkıntısı	65 (32,2)
Nörolojik	26 (12,9)
Bilinç değişikliği	29 (14,3)
Sepsis	17 (8,4)
Genel durum bozukluğu	20 (10)
Kardiyak	3 (1,5)
Travma	19 (9,4)
Diğer nedenler	7 (3,5)
Cerrahi geçirme durumu, n (Cerrahi geçirenlerdeki %)	
Santral Sinir Sistemi	40 (34)
Ortopedi	10 (8,5)
Batın	45 (38,1)
Kardiyovasküler	4 (3,4)
Göğüs Cerrahisi	12 (10,2)
Baş Boyun Cerrahisi	20 (17)
Debridman	1 (0,8)
Flep Revizyonu, Apse Boşaltımı	1 (0,8)
Fournier	1 (0,8)
Ürolojik	2 (1,7)
Toplam	118 (58,4)
Yatış öncesi Antibiyotik kullanımı, n (%)	104 (51,5)
Yatışta arrest öyküsü, n (%)	20 (10)
Ateş öyküsü, n (%)	154 (76,2)
Yoğun bakımda yapılan işlemler, n (%)	
Entübasyon	185 (91,6)
Trakeostomi	95 (47)
Mekanik Ventilatore bağlanma	193 (95,5)
Üriner katater	202 (100)
Santral venöz- hd katater	193 (95,5)
Arteriyel kateter	142 (70,3)
NG	168 (83,2)
PEG	17 (8,4)
TPN	118 (58,4)
Enteral	181 (89,6)
Noradrenalin	185 (91,6)

4.2 Hastaların Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde sadece albumin, hemoglobin ve trombosit değerlerinin normal dağılım gösterdiği görüldü. Bu nedenle laboratuvar verilerinin ortalama değerleri ile birlikte ortanca değerleri de hesaplandı. Hastaların **yoğun bakıma kabulündeki** laboratuvar bulguları [ortalama değerleri±standart sapmaları (ortanca değerleri)]; lökosit sayısı $13.345 \pm 7.967/\text{mm}^3$ (11.730), nötrofil sayısı $11.323 \pm 7.141/\text{mm}^3$ (10.000), lenfosit sayısı $1.101 \pm 1.299/\text{mm}^3$ (780), monosit sayısı $829 \pm 1.844/\text{mm}^3$ (595), trombosit sayısı $203.605 \pm 134.388/\text{mm}^3$ (192.000) idi ve hemoglobin değeri $10 \pm 2,42$ g/dL (10,3), CRP 100 ± 102 mg/L (61), prokalsitonin $11,48 \pm 24,7$ µg/L (0,99), ALT 61 ± 135 U/L (21), AST 93 ± 231 U/L (30), albümin $2,8 \pm 0,75$ g/dL (2,9), kreatinin $1,3 \pm 1,1$ mg/dL (0,95), glukoz 171 ± 79 mg/dL (150) idi.

Hastaların **kan kültürü üremesi** olduğunda alınan kan örneklerindeki değerleri [ortalama değerleri±standart sapmaları (ortanca değerleri)]; lökosit sayısı $14.132 \pm 10.785/\text{mm}^3$ (11.680), nötrofil sayısı $12.144 \pm 9.834/\text{mm}^3$ (9.960), lenfosit sayısı $1.017 \pm 994/\text{mm}^3$ (710), monosit sayısı $673 \pm 701/\text{mm}^3$ (490), trombosit sayısı $189.102 \pm 155.021/\text{mm}^3$ (136.000) idi ve hemoglobin değeri $9,7 \pm 1,5$ g/dL (9,6), CRP $135,5 \pm 99,2$ mg/L (116), prokalsitonin $9,9 \pm 18,27$ µg/L (1,3), ALT 117 ± 244 U/L (34,5), AST 148 ± 314 U/L (44), albümin $2,5 \pm 0,6$ g/dL (2,6), kreatinin $1,7 \pm 1,3$ mg/dL (1,3), glukoz 163 ± 62 mg/dL (151,5) idi.

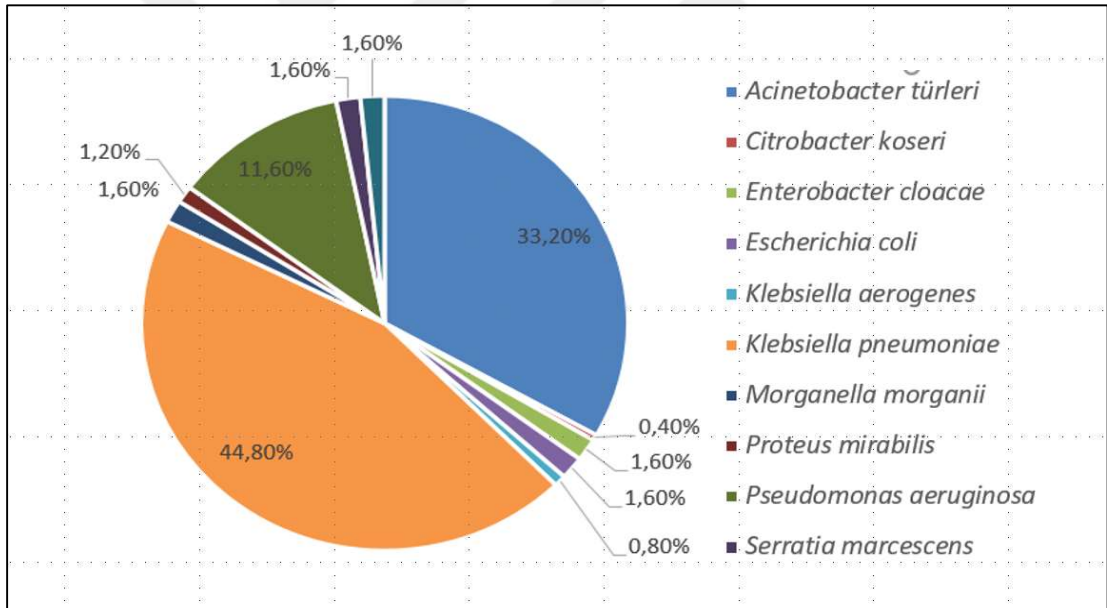
Yoğun bakıma kabuldeki inflamatuvar indeksler hesaplandığında ortalama±s.s (ortanca) değerleri; PIV $2.996,4 \pm 4.967$ (1.108), PL $338,6 \pm 468,0$ (207,7), CAO $41,3 \pm 47,2$ (20,4), MII 1 $30.086 \pm 56.171,1$ (12.496,7), MII 2 $1.791 \pm 2.882,9$ (669,7), MII 3 358.447 ± 696.110 (114.001), SII $3.938 \pm 5.596,8$ (2.247), ML $1,02 \pm 1,1$ (0,6), TL 338 ± 468 (207,7), SIRI $13,6 \pm 22,2$ (6,5), NL $17,7 \pm 18,0$ (12,4) olarak bulundu.

Kan kültür üremesi olduğu zaman alınan kandaki değerlerden hesaplanan inflamatuvar indekslerin ortalama±s.d. (ortanca) değerleri; PIV $2.694,1 \pm 4.887$ (849,9), PL $303,9 \pm 317,9$ (191,5), CAO $64,0 \pm 53,6$ (54,7), MII 1 $42.710 \pm 65.569,5$ (19.103,9), MII 2 $2.760 \pm 3.539,1$ (1.559,8), MII 3 493.920 ± 883.877 (190.550), SII 3.814 ± 5.608 (1.814), ML $0,90 \pm 0,9$ (0,6), TL 303 ± 317 (191), SIRI $12,3 \pm 16,9$ (6,0), NL $21,3 \pm 21,9$ (13,4) idi.

4.3 Mikrobiyolojik Bulgular

Toplam 202 hastada, 250 kan kültür üremesi görüldü. Toplam üremelerin 112'sinde (%44,8) *Klebsiella pneumoniae*, 83'ünde (%33,2) *Acinetobacter* türleri (81 üreme *Acinetobacter baumannii*, bir üreme *Acinetobacter lwoffii*, bir üreme *Acinetobacter spp.*), 29'unda (%11,6) *Pseudomonas aeruginosa*, dördünde (%1,6) *Stenotrophomonas maltophilia*, dördünde (%1,6) *Escherichia coli*, dördünde (%1,6) *Morganella morganii*, dördünde (%1,6) *Enterobacter cloacae*, dördünde (%1,6) *Serratia marcescens*, üçünde (%1,2) *Proteus mirabilis*, ikisinde (%0,8) *Klebsiella aerogenes*, birinde (%0,4) *Citrobacter koseri* saptandı. Hastaların 43'ünde (Tüm hastaların %21,3'ünde) polimikrobiyal üreme olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1).

Şekil 4.1 Etkenlerin Dağılımı



Klebsiella pneumoniae üremelerinde, kolistin duyarlılığı çalışılan 34 suşun altısı, seftazidim-avibaktam duyarlılığı çalışılan 73 suşun 21'i, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışılan 109 suşun 105'i, trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılığı çalışılan 111 suşun 100'ü, meropenem duyarlılığı çalışılan 102 suşun 89'u, imipenem duyarlılığı çalışılan altı suşun beşi, ertapenem duyarlılığı çalışılan 62 suşun 56'sı, seftriakson-sefotaksim duyarlılığı çalışılan 109 suşun 106'sı, seftazidim duyarlılığı çalışılan 110 suşun 106'sı, amikasin duyarlılığı çalışılan 111 suşun 51'i, gentamisin duyarlılığı çalışılan 106 suşun 51'i, siprofloksasin

duyarlılığı çalışılan 59 suşun 55'i, levofloksasin duyarlılığı çalışılan 53 suşun 51'i dirençli bulundu. Sefepim duyarlılığı çalışılan bir suş olmuş ve sefepime dirençli olduğu tespit edilmiştir. 105 üreme MDR olarak değerlendirildi.

Acinetobacter üremelerinde, kolistin duyarlılığı çalışılan 41 suşun üçü dirençli, trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılığı çalışılan 81 suşun 77'si dirençli; meropenem duyarlılığı çalışılan 83 suşun 79'u dirençli, imipenem duyarlılığı çalışılan 13 suşun 13'ü de dirençli, seftazidim duyarlılığı çalışılan 13 suşun 13'ü de dirençli, sefepim duyarlılığı çalışılan 54 suşun 53'ü, siprofloksasin duyarlılığı çalışılan 40 suşun 38'i dirençli, levofloksasin duyarlılığı çalışılan 80 suşun 78'i dirençli saptandı. 78 üreme MDR, üç üreme panrezistan olarak değerlendirildi.

Pseudomonas aeruginosa üremelerinde, bir suşa kolistin duyarlılığı çalışılmış ve bu suшта direnç saptanmamış. Piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışılan 19 suşun hepsi, meropenem duyarlılığı çalışılan 28 suşun 17'si, imipenem duyarlılığı çalışılan iki suşun hepsi, seftazidim duyarlılığı çalışılan 18 suşun hepsi, sefepim duyarlılığı çalışılan 22 suşun 15'i, amikasin duyarlılığı çalışılan 29 suşun 10'u, gentamisin duyarlılığı çalışılan 19 suşun beşi, siprofloksasin duyarlılığı çalışılan sekiz suşun yedisi, levofloksasin duyarlılığı çalışılan dokuz suşun dokuzu dirençli saptandı. 18 üreme MDR olarak değerlendirildi.

Stenotrophomonas maltophilia üremelerinde, bir suşa trimetoprim-sülfometaksazole dört suşa levofloksasin duyarlılığı çalışılmış, dirençli suş saptanmamış.

Escherichia coli üremelerinde, kolistin ve seftazidim-avibaktam duyarlılığı çalışılan iki suşun hiç birinde, meropenem duyarlılığı çalışılan üç suşun hiçbirinde, siprofloksasin duyarlılığı çalışılan dört suşun hiçbirinde, amikasin duyarlılığı çalışılan dört suşun hiç birinde direnç yoktu. Piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışılan dört suşun birinde, trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılığı çalışılan dört suşun birinde, ertapenem duyarlılığı çalışılan dört suşun birinde, seftriakson-sefotaksim duyarlılığı çalışılan dört suşun ikisinde, seftazidim duyarlılığı çalışılan dört suşun ikisinde, gentamisin duyarlılığı çalışılan dört suşun ikisinde direnç saptandı. İki üreme MDR olarak değerlendirildi.

Morganella morganii üremelerinde, seftazidim-avibaktam duyarlılığı çalışılan bir suşta, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışılan dört suşta, meropenem duyarlılığı çalışılan dört suşta, imipenem duyarlılığı çalışılan bir suşta, ertapenem duyarlılığı çalışılan iki suşta, amikasin duyarlılığı çalışılan dört suşta, gentamisin duyarlılığı çalışılan üç suşta direnç saptanmadı. Trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılığı çalışılan dört suşun birinde, seftriakson-sefotaksim duyarlılığı çalışılan dört suşun ikisinde, seftazidim duyarlılığı çalışılan dört suşun ikisinde, siprofloksasin duyarlılığı çalışılan dört suşun birinde direnç tespit edildi. Bir üreme MDR olarak değerlendirildi.

Enterobacter cloacae üremelerinde, seftazidim-avibaktam duyarlılığı çalışılan bir suşta, amikasin duyarlılığı çalışılan dört suşta, levofloksasin duyarlılığı çalışılan bir suşta direnç saptanmadı. Piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışılan dört suşun birinde, trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılığı çalışılan dört suşun birinde, meropenem duyarlılığı çalışılan dört suşun birinde, ertapenem duyarlılığı çalışılan üç suşun ikisinde, siprofloksasin duyarlılığı çalışılan üç suşun birinde direnç saptandı. Bir üreme MDR olarak değerlendirildi.

Proteus mirabilis üremelerinde; seftazidim-avibaktam duyarlılığı çalışılan bir suşta, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışılan üç suşta, meropenem duyarlılığı çalışılan üç suşta, ertapenem duyarlılığı çalışılan üç suşta, amikasin duyarlılığı çalışılan üç suşta, siprofloksasin duyarlılığı çalışılan üç suşta direnç saptanmadı. Trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılığı çalışılan üç suşun ikisinde, seftriakson-sefotaksim duyarlılığı çalışılan üç suşun birinde, seftazidim duyarlılığı çalışılan üç suşun birinde, gentamisin duyarlılığı çalışılan üç suşun birinde direnç tespit edildi. Bir üreme MDR olarak değerlendirildi.

Serratia marcescens üremelerinde; piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışılan dört suşta, trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılığı çalışılan dört suşta, meropenem duyarlılığı çalışılan dört suşta, ertapenem duyarlılığı çalışılan dört suşta, amikasin duyarlılığı çalışılan dört suşta, gentamisin duyarlılığı çalışılan dört suşta, siprofloksasin duyarlılığı çalışılan dört suşta direnç tespit edilmedi. Seftriakson-sefotaksim duyarlılığı çalışılan dört suşun ikisinde, seftazidim duyarlılığı çalışılan dört suşun ikisinde direnç saptandı. MDR olarak değerlendirilecek bir suş yoktu.

Klebsiella aerogenes üremelerinde; seftazidim-avibaktam duyarlılığı çalışılan bir suşta, meropenem duyarlılığı çalışılan iki suşta direnç saptanmadı. Piperasilin-tazobaktam duyarlılığı çalışılan iki suşta, trimetoprim-sülfometaksazol duyarlılığı çalışılan iki suşun birinde, seftriakson-sefotaksim duyarlılığı çalışılan iki suşta, seftazidim duyarlılığı çalışılan iki suşta, amikasin duyarlılığı çalışılan iki suşta, gentamisin duyarlılığı çalışılan iki suşta, levofloksasin duyarlılığı çalışılan iki suşta direnç saptandı. İki üreme MDR olarak değerlendirildi.

Citrobacter koseri üremesi; piperasilin-tazobaktama, trimetoprim-sülfometaksazole, meropeneme, seftriakson-sefotaksime, seftazidime, gentamisine, levofloksasine dirençli; seftazidim-avibaktama ve amikasin duyarlı bulundu. MDR olarak değerlendirildi.

Tüm üremelerin 213'ü (%85,2) MDR'dir. Tüm üremelerin dokuzu (%3,6) kolistine, 21'i (%8,4) seftazidim-avibaktama, 129'u (%51,6) piperasilin-tazobaktama, 185'i (%74) trimetoprim-sülfometaksazole, 187'si (%74,8) meropeneme, 20'si (%8) imipeneme, 59'u (%23,6) ertapeneme, 116'sı (%46,4) seftriakson veya sefotaksime, 147'si (%58,8) seftazidime, 69'u (%27,6) sefepime, 114'ü (%45,6) amoksisilin klavunata, 63'ü (%25,2) amikasin, 63'ü (%25,2) gentamisine, 102'si (%40,8) siprofloksasine, 141'i (%56,4) levofloksasine dirençlidir.

4.4 Odak Dağılımı

Tüm üremelerin 17'sinde (%6,8) odak tespit edilemedi. En sık odak, tüm üremelerin 166'sında (%66,4) tespit edilen pnömoniydi. Odakların dağılımı ve izole edilen etkenlerin dağılımı tablo 4.2'te gösterilmiştir (Tablo 4.2). 59 üremede (%23,6) birden fazla odak saptandı.

Tablo 4.2 Odak-Etken Dağılımı

n=üreme sayısı, (Tüm üremelerin içindeki %)							Toplam
	AKCİĞER	BATIN	ÜRİNER	DİĞER	BİLİNMIYOR	KATETER	
<i>Acinetobacter türleri</i>	58 (23,2)	9 (3,6)	2 (0,8)	4 (1,6)	6 (2,4)	26 (10,4)	105 (42)
<i>Citrobacter koseri</i>	0	0	0	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (1,2)	1 (0,4)	0	0	0	2 (0,8)	6 (2,4)
<i>Escherichia coli</i>	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	2 (0,8)	1 (0,4)	5 (2)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2 (0,8)	0	0	0	0	1 (0,4)	3 (1,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	68 (27,2)	22 (8,8)	7 (2,8)	4 (1,6)	7 (2,8)	41 (16,4)	149 (59,6)
<i>Morganella morganii</i>	3 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	6 (2,4)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (1,2)	0	0	0	0	1 (0,4)	4 (1,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 (8,4)	3 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,4)	0	11 (4,4)	38 (15,2)
<i>Serratia marcescens</i>	4 (1,6)	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	6 (2,4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (1,2)	0	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)	5 (2)

4.5 Tedavi

Verilen tedaviler incelendiğinde; 159 hastanın (tüm hastaların %78,7'si) kolistin, 23 hastanın (%11,3) seftazidim-avibaktam, 20 hastanın (%9,9) tigesiklin, 81 hastanın (%40) piperasilin-tazobaktam, 40 hastanın (%19,8) trimetoprim-sülfometaksazol, 162 hastanın (%80,1) meropenem, 39 hastanın (%19,3) imipenem, üç hastanın (%1,5) ertapenem, 42 hastanın (%20,7) seftriakson veya sefotaksim, üç hastanın (%1,5) seftazidim, altı hastanın (%3) sefepim, 28 hastanın (%13,8) ampisilin-sulbaktam, 46 hastanın (%22,7) amikasin, 11 hastanın (%5,4) gentamisin, iki hastanın (%1) siprofloksasin, 22 hastanın (%10,8) levofloksasin, altı hastanın (%3) moksifloksasin, 14 hastanın (%6,9) fosfomisin kullandığı görüldü (Tablo 4.3).

Antibiyotiklerin kullanılma sürelerinin ortancaları; kolistin kullananlarda 17 gün, seftazidim-avibaktam kullananlarda 11 gün, tigesiklin kullananlarda 11,5 gün, piperasilin-tazobaktam kullananlarda beş gün, trimetoprim-sülfometaksazol kullananlarda 11 gün, meropenem kullananlarda 14 gün, imipenem kullananlarda 10 gün, ertapenem kullananlarda iki gün, seftriakson-sefotaksim kullananlarda üç gün, seftazidim kullananlarda 16 gün, sefepim kullananlarda dokuz gün, ampisilin-sulbaktam kullananlarda beş gün, amikasin kullananlarda 10 gün, gentamisin kullananlarda 11 gün, siprofloksasin kullananlarda beş buçuk gün, levofloksasin kullananlarda dokuz buçuk gün, moksifloksasin kullananlarda beş gün, fosfomisin kullananlarda 14 gün bulundu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Antibiyoterapi

Antibiyotik Kullanım Durumu					
	Kullanan hasta sayısı n (%)	Süre-gün ortalama±s.d.	Ortanca (gün)	Min-Max (gün)	Çeyrekler arası fark (gün)
Kolistin	159 (78,7)	28±48	17	1-558	26
Seftazidim-avibaktam	23 (11,3)	11,8±8	11	1-41	9
Tigesiklin	20 (9,9)	12,3±7	11,5	3-25	12,5
Piperasilin-tazobaktam	81 (40)	6,3±4	5	1-20	5
Trimetoprim-sülfometaksazol	40 (19,8)	15,1±16	11	1-78	12,75
Meropenem	162 (80,1)	21,3±21	14	1-106	23
İmipenem	39 (19,3)	13,8±15,2	10	1-85	9
Ertapenem	3 (1,5)	1,6±0,5	2	1-2	
Seftriakson, sefotaksim	42 (20,7)	3,4±2,8	3	1-14	3
Seftazidim	3 (1,5)	16,3±2,5	16	14-19	
Sefepim	6 (3)	9,3±5,4	9	2-18	8,5
Ampisilin-sulbaktam	28 (13,8)	6,6±7	5	1-38	5,75
Amikasin	46 (22,7)	12,7±11,9	10	1-58	8,5
Gentamisin	11 (5,4)	13±12,3	11	3-43	10
Siprofloksasin	2 (1)	5,5±2,1	5,5	4-7	
Levofloksasin	22 (10,8)	9±4,4	9,5	2-16	8,25
Moksifloksasin	6 (3)	4,8±2	5	1-7	2,25
Fosfomisin	14 (6,9)	16,6±13,2	14	2-38	28

4.6 Mortalite

Çalışmamıza dahil olan 202 hastanın 143'ü (%70,8) ölmüştür, 59'u (%29,2) yaşamıştır. Ölen hastaların 93'ü (%65) erkektir. Erkeklerin mortalitesi 1.042 kat daha fazla olsa da (güven sınırı 0,84-1,29 arasındadır) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,707$) (Tablo 4.4).

Yaşayanların ve ölenlerin yaş ortalaması ve standart sapması sırasıyla; $54,97 \pm 18,38$ ve $63,64 \pm 15,78$ idi. Yaş arttıkça mortalitenin arttığı saptandı. İstatistiksel olarak yaş ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,01$) (Tablo 4.4).

Hastaların yattıkları yoğun bakım ünitesi ve mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde DYB'deki hastaların sekizinin (%19,5) yaşadığı, 33'ünün (%80,5) öldüğü; R1'de yatan hastaların 13'ünün (%26,5) yaşadığı, 36'sının (%73,5) öldüğü; R2'de yatan hastaların 33'ünün (%44,6) yaşadığı, 41'inin (%55,4) öldüğü; R3'te yatan hastalardan birinin (%6,3) yaşadığı, 15'inin (%93,7) öldüğü; R4'te yatan hastaların dördünün (%18,2) yaşadığı, 18'inin (%81,8) öldüğü saptandı. Hastaların yattığı yoğun bakım ünitesi ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,003$). Yoğun bakımlarda ölenlerin sayısı sağkalanlardan genel olarak fazlaydı. Ölenlerin %23,1'inin DYB'de, %25,1'inin R1'de, %28,7'sinin R2'de, %10,5'inin R3'te, %12,6'sının R4'te yattığı bulundu. İleri değerlendirmede, yoğun bakım ünitelerindeki veriler tek tek incelendiğinde R3 ve R2'de yatışlar ile mortalite arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Tüm gruptaki mortalite oranına göre; en yüksek mortalite oranı R3 yoğun bakımında yatanlarda, en düşük mortalite oranı R2 yoğun bakımında yatanlarda bulunmuştur (Tablo 4.4).

Yoğun bakıma kabulde APACHE II skoru hesaplanan 31 hastanın 21'inin öldüğü, bu hastaların skorlarının ortalamasının ve standart sapmalarının $21,38 \pm 11,43$ olduğu saptanmıştır. GKS skoru hesaplanan 63 hastanın 42'sinin öldüğü, bu hastaların skorlarının ortalamasının ve standart sapmalarının $7,71 \pm 4,74$ olduğu saptanmıştır. GKS ve APACHE II yatış skorları ile 30 günlük mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p \geq 0,05$) (Tablo 4.4).

Ek hastalıkların, yaşayan ve ölenlerdeki dağılımları (hasta sayıları) arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0,001$). Yaşayanların 16'sında (%27) diyabetes mellitus, 18'inde (%30,6) hipertansiyon, 29'unda (%49,2) nörolojik hastalık, beşinde (%8,5) kronik böbrek hastalığı, sekizinde (%13,5) kalp hastalığı, üçünde (%5,1) karaciğer yetmezliği, birinde (%1,7) transplantasyon, 10'unda (%17) malignite, 12'sinde (%20,4) immünsüpresyon, altısında (%10,2) akciğer hastalığı, 13'ünde (%22) önceden Covid geçirme öyküsü, sekizinde (%13,5) romatolojik hastalık, birinde (%1,7) BPH, birinde (%1,7) hipotiroidi öyküsü vardı. Ölenlerin 41'inde (%28,7) diyabetes mellitus, 62'sinde (%43,3) hipertansiyon, 56'sında (%39,2) nörolojik hastalık, 17'sinde (%11,9) kronik böbrek hastalığı, 51'inde (%35,7) kalp hastalığı, 17'sinde (%11,9) karaciğer yetmezliği, 14'ünde (%9,8) transplantasyon, 61'inde (%42,6) malignite, 15'inde (%10,5) nötropeni, 53'ünde (%37) immünsüpresyon, 28'inde (%19,6) akciğer hastalığı, 24'ünde (%16,8) önceden Covid geçirme öyküsü, 12'sinde (%8,4) romatolojik hastalık, dördünde (%2,8) BPH, altısında (%4,2) hipotiroidi öyküsü vardı (Tablo 4.4).

Tüm grup göz önüne alınarak değerlendirildiğinde; SVO gibi nörolojik hastalıkları, romatolojik hastalıkları ve önceden Covid geçirme öyküsü olan hastalardaki mortalite oranlarının daha düşük olduğu görüldü. KOAH gibi akciğer hastalıkları olanlar ve nötropenik olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edildi. Ölenlerin 18'inde (%12,6) tek komorbiditenin, 125'inde (%87,4) multiple komorbiditenin; yaşayanların 24'ünde (%40,7) tek komorbiditenin, 35'inde (%59,3) multiple komorbiditenin olduğu tespit edildi. Ölenlerin içinde multiple komorbiditesi olanların daha fazla olduğu saptandı. Multiple komorbiditesi olanların ölüm riski 4,76 kat daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (güven aralığı 2,33-9,75) (Tablo 4.4).

Yaşayanların ve ölenlerin ortalama yatış süreleri sırasıyla; 48,6 gün ve 25,5 gündür. Yatış süresi ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

Yatış nedenleri ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$). Yaşayanların birinin (%1,7) yanık, 14'ünün (%24) postoperasyon takip, 20'sinin (%34) solunum sıkıntısı, 12'sinin

(%20,4) nörolojik, dördünün (%6,8) bilinç değişikliği, ikisinin (%3,4) sepsis, dördünün (%6,8) genel durum bozukluğu, birinin (%1,7) kardiyak olay, 13'ünün (%22) travma nedeniyle yattığı tespit edildi. Ölen hastaların birinin (%0,7) yanık, 40'ının (%28) postoperasyon takip, 45'inin (%31,5) solunum sıkıntısı, 14'ünün (%9,8) nörolojik olaylar, 25'inin (%17,5) bilinç değişikliği, 15'inin (%10,5) sepsis, 16'sının (%11,2) genel durum bozukluğu, ikisinin (%1,4) kardiyak olaylar, altısının (%4,2) travma nedeniyle ve yedi hastanın (%4,9) diğer nedenlere bağlı yatmış olduğu saptandı. Yatış nedenleri tek tek değerlendirildiğinde nörolojik nedenler ve travmaya bağlı yatışlarda; mortalitenin anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer yatış nedenleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Hastaların Özellikleri ve İnvaziv İşlemler İle Mortalite

	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Cinsiyet, n (%)			0,707
Erkek	40 (67,8)	93 (65)	
Kadın	19 (32,2)	50 (35)	
Yaş, Ortalama±s.d.			
	54,97±18,38	63,64±15,78	0,010
Yoğun bakımlardaki hasta dağılımı, n (%)	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
DYB	8 (13,6)	33 (23,1)	0,003
R1	13 (22)	36 (25,1)	
R2	33 (55,9)	41 (28,7)	
R3	1 (1,7)	15 (10,5)	
R4	4 (6,8)	18 (12,6)	
Yatış skoru olan hasta sayısı n, (skorun ortalaması±s.d.)	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
APACHE II	10 (17,9±12,28)	21 (21,38±11,43)	0,466
GKS	21 (7,29±4,95)	42 (7,71±4,74)	0,774
Eşlik Eden Hastalıklar, n (%)	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Diyabetes Mellitus	16 (27)	41 (28,7)	<0,001
Hipertansiyon	18 (30,6)	62 (43,3)	
SVO/Nöbet/Epilepsi/Diğer Nörolojik Hastalık	29 (49,2)	56 (39,2)	
Kronik Böbrek Hastalığı	5 (8,5)	17 (11,9)	
Kalp Yetmezliği/Kalp Hastalığı	8 (13,5)	51 (35,7)	
Karaciğer Yetmezliği	3 (5,1)	17 (11,9)	
Transplantasyon	1(1,7)	14 (9,8)	
Malignite	10 (17)	61 (42,6)	
Nötropeni	0 (0)	15 (10,5)	
İmmünsüpresyon	12 (20,4)	53 (37)	
Astım/KOAH/İAH	6 (10,2)	28 (19,6)	
Covid geçirme	13 (22)	24 (16,8)	
Romatolojik	8 (13,5)	12 (8,4)	
BPH	1 (1,7)	4 (2,8)	
Hipotiroidi	1 (1,7)	6 (4,2)	

Tablo 4.4'nin devamı Hastaların Özellikleri ve İnvaziv İşlemler İle Mortalite

	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Yatış süresi ortalama gün, (ortanca), (min/max gün), (çeyrekler arası fark)	48,6 (45), (4/175), (46)	25,5 (17), (4/126), (23)	<0,001
Yatış Nedeni, n (%)	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Yanık	1 (1,7)	1 (0,7)	0,001
Postoperasyon	14 (24)	40 (28)	
Solunum Sıkıntısı	20 (34)	45 (31,5)	
Nörolojik	12 (20,4)	14 (9,8)	
Bilinç değişikliği	4 (6,8)	25 (17,5)	
Sepsis	2 (3,4)	15 (10,5)	
Genel durum bozukluğu	4 (6,8)	16 (11,2)	
Kardiyak	1 (1,7)	2 (1,4)	
Travma	13 (22)	6 (4,2)	
Diğer nedenler	0 (0)	7 (4,9)	

Hastaların cerrahi geçirme durumları incelendiğinde yaşayanların 37'sinin (%62,7) cerrahi geçirdiği, ölenlerin 81'inin (%56,6) cerrahi geçirdiği tespit edildi. Cerrahi geçirme ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,426$). Mortalitenin cerrahi geçirenlerde 1,287 kat fazla olduğu bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (güven aralığı: 0,691-2,4). Ancak, geçirilen cerrahi türleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, cerrahi türlerinin yaşayanlar ve ölenlerdeki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,025$). Batın cerrahisi geçirenlerde mortalite oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Santral sinir sistemi cerrahisi geçirenlerde mortalite oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı. Yaşayanların 19'unun (%32,2) santral sinir sistemi cerrahisi, beşinin (%8,5) ortopedik cerrahi, altısının (%10,2) batın cerrahisi, birinin (%1,7) kardiyovasküler sistem cerrahisi, beşinin (%8,5) göğüs cerrahisi, yedisinin (%11,9) baş-boyun cerrahisi, ikisinin (%3,4) debridman gibi diğer işlemler için cerrahi geçirdiği saptanmıştır. Ölenlerin 21'inin (%14,7) santral sinir sistemi cerrahisi,

beşinin (%3,5) ortopedik cerrahi, 39'unun (%27,3) batin cerrahisi, üçünün (%2,1) kardiyovasküler sistem cerrahisi, yedisinin (%4,9) göğüs cerrahisi, 13'ünün (%9) baş boyun cerrahisi, ikisinin (%1,4) ürolojik cerrahi, birinin (%0,7) debridman gibi diğer nedenlere bağlı cerrahi geçirdiği saptanmıştır (Tablo 4.4).

Yaşayanların 23'ünün (%39), ölenlerin 81'inin (%56,6) önceden antibiyotik kullandığı saptandı. Öncesinde antibiyotik kullanım oranı ölenlerde daha fazla bulunmuştur. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,022$) (Tablo 4.4).

Yaşayanların içinde yedi hasta (%11,9) ve ölenlerin içinde 13 hasta (%9,1) yoğun bakıma yatış sırasında ve süresince arrest geçirmiştir. Arrest geçirme ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,548$) (Tablo 4.4).

Yaşayanlarda 48 hastanın (%81,3) ve ölenlerde 106 hastanın (%74,1) ateşi olmuştur. Ateşlenme ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,272$) (Tablo 4.4).

Yoğun bakımda yapılan işlemler incelendiğinde; ölenlerin 133'ünün (%93), yaşayanların 52'sinin (%88,1) entübe olduğu ($p=0,257$); ölenlerin 55'ine (%38,5) yaşayanların 40'ına (%67,8) trakeostomi açıldığı ($p=0,001$); ölenlerin 137'sinin (%95,8), yaşayanların 56'sının (%94,9) mekanik ventilatöre bağlandığı ($p=0,781$); hastaların %100'nün sondalı takip edildiği; ölenlerin 136'sına (%95,1), yaşayanların 57'sine (%96,6) santral venöz kateter veya diyaliz kateteri açıldığı ($p=0,637$); ölenlerin 101'ine (%70,6), yaşayanların 41'ine (%69,5) arteriyel kateter takıldığı ($p=0,872$); ölenlerin 117'sine (%81,8), yaşayanların 51'ine (%86,4) nazogastrik sondanın takıldığı ($p=0,425$); ölenlerin sekizine (% 5,6), yaşayanların dokuzuna (%15,2) peg takıldığı ($p=0,025$); ölenlerin 84'ünün (%58,7), yaşayanların 34'ünün (%57,6) total parenteral nutrisyon desteği aldığı ($p=0,884$); ölenlerin 125'inin (%87,4), yaşayanların 56'sının (%94,9) enteral beslendiği ($p=0,112$); ölenlerin 135'inin (%94,4), yaşayanların 50'sinin (%84,7) noradrenalin desteği aldığı ($p=0,025$) saptandı. Trakeostomi açılması ve peg takılması yaşayan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır. Bu işlemlerin uygulandığı hastalarda mortalite oranı daha az bulunmuştur. Noradrenalin desteği gereken hastalarda mortalite oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır (Tablo 4.4).

Kan dolaşım enfeksiyonu odaklarının ölenlerdeki ve yaşayanlardaki dağılımlarına tablo 4.4'te yer verilmiştir. Kan dolaşım enfeksiyonunun odağı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,481$) (Tablo 4.4).

Kan dolaşım enfeksiyonu gelişmeden önce herhangi bir odakta gram negatif etken üremesi, yaşayanların beşinde (%8,5), ölenlerin 11'inde (%7,7) vardı. Önceden gram negatif üremesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,852$) (Tablo 4.4).

Kullanılan antibiyoterapiler incelendiğinde; yaşayanların 50'sinin (%84,7) kolistin kullandığı (kullanım süresinin ortancası=24,5 gün), dokuzunun (%15,2) seftazidim avibaktam (kullanım süresinin ortancası=13 gün), beşinin (%8,4) tigesiklin (kullanım süresinin ortancası=14 gün), 33'ünün (%55,9) piperasilin-tazobaktam (kullanım süresinin ortancası=5 gün), 16'sının (%27,1) trimetoprim-sülfometaksazol (kullanım süresinin ortancası=14 gün), 46'sının (%77,9) meropenem (kullanım süresinin ortancası=19 gün), 11'inin (%18,6) imipenem (kullanım süresinin ortancası=15 gün), birinin (%1,7) ertapenem (kullanım süresinin ortancası=bir gün), 15'inin (%25,4) seftriakson-sefotaksim (kullanım süresinin ortancası=üç gün), üçünün (%5,1) seftazidim (kullanım süresinin ortancası=16 gün), ikisinin (%3,4) sefepim (kullanım süresinin ortancası=dokuz gün), 14'ünün (%23,7) ampisilin-sulbaktam (kullanım süresinin ortancası=beş gün), 17'sinin (%28,8) amikasin (kullanım süresinin ortancası=sekiz gün), beşinin (%8,5) gentamisin (kullanım süresinin ortancası=13 gün), birinin (%1,7) siprofloksasin (kullanım süresinin ortancası=dört gün), dokuzunun (%15,2) levofloksasin (kullanım süresinin ortancası=10 gün), ikisinin (%3,4) moksifloksasin (kullanım süresinin ortancası= dört gün), üçünün (%5,1) fosfomisin (kullanım süresinin ortancası=dokuz gün) tedavisi aldığı tespit edilmiştir.

Ölenlerin 109'unun (%76,2) kolistin (kullanım süresinin ortancası=14 gün), 14'ünün (%9,8) seftazidim-avibaktam (kullanım süresinin ortancası=10,5 gün), 15'inin (%10,5) tigesiklin (kullanım süresinin ortancası=10 gün), 48'inin (%33,6) piperasilin-tazobaktam (kullanım süresinin ortancası=5,5 gün), 24'ünün (%16,8) trimetoprim-sülfometaksazol (kullanım süresinin ortancası=sekiz gün), 116'sının (%81,1) meropenem (kullanım süresinin ortancası=12,5 gün), 28'inin (%19,6) imipenem (kullanım süresinin ortancası=dokuz gün), ikisinin (%1,4) ertapenem

(kullanım süresinin ortancası=iki gün), 27'sinin (%18,9) seftriakson-sefotaksim (kullanım süresinin ortancası=üç gün), dördünün (%2,8) sefepim (kullanım süresinin ortancası=dokuz gün), 14'ünün (%9,8) ampisilin-sulbaktam (kullanım süresinin ortancası=4,5 gün), 29'unun (%20,3) amikasin (kullanım süresinin ortancası=11 gün), altısının (%4,2) gentamisin (kullanım süresinin ortancası=dokuz gün), birinin (%0,7) siprofloksasin (kullanım süresinin ortancası=yedi gün), 13'ünün (%9) levofloksasin (kullanım süresinin ortancası=yedi gün), dördünün (%2,8) moksifloksasin (kullanım süresinin ortancası=beş gün), 11'inin (%7,7) fosfomisin (kullanım süresinin ortancası=15 gün) tedavisi aldığı tespit edilmiştir.

Kolistin, ampisilin-sulbaktam ve gentamisin kullanan hastalarda mortalite oranının; tüm grup göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; **0,001, 0,001, 0,001**).

Tigesiklin, meropenem, imipenem, ve fosfomisin kullanan hastalarda mortalite oranının; tüm grup göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla; **0,025, 0,001, 0,004, 0,033**).

Antibiyoterapi süresi ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; kolistin ve meropenem kullanım süresi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p değerleri sırasıyla; 0,001 ve 0,015). Kolistin ve meropenem kullanım süresinin ortalaması, ölenlerde anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.4'nin devamı Hastaların Özellikleri ve İnvaziv İşlemler İle Mortalite

Cerrahi geçirme durumu, n (%)	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Santral sinir sistemi	19 (32,2)	21 (14,7)	0,025
Ortopedi	5 (8,5)	5 (3,5)	
Batın	6 (10,2)	39 (27,3)	
Kardiyovasküler	1 (1,7)	3 (2,1)	
Göğüs cerrahisi	5 (8,5)	7 (4,9)	
Baş boyun Cerrahisi	7 (11,9)	13 (9)	
Ürolojik	0 (0)	2 (1,4)	
Diğer	2 (3,4)	1 (0,7)	
Toplam	37 (62,7)	81 (56,6)	0,426
	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Öncesinde Antibiyotik kullanımı	23 (39)	81 (56,6)	0,022
Yatışta arrest öyküsü	7 (11,9)	13 (9,1)	0,548
Ateş öyküsü	48 (81,3)	106 (74,1)	0,272
Yoğun bakımda yapılan işlemler, n (%)	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Entübasyon	52 (88,1)	133 (93)	0,257
Trakeostomi	40 (67,8)	55 (38,5)	0,001
Mekanik Ventilatöre bağlanma	56 (94,9)	137 (95,8)	0,781
Üriner katater	59 (100)	143 (100)	1,000
Santral venöz- hd katater	57 (96,6)	136 (95,1)	0,637
Arteriyel kateter	41 (69,5)	101 (70,6)	0,872
NG	51 (86,4)	117 (81,8)	0,425
PEG	9 (15,2)	8 (5,6)	0,025
TPN	34 (57,6)	84 (58,7)	0,884
Enteral	56 (94,9)	125 (87,4)	0,112
Noradrenalin	50 (84,7)	135 (94,4)	0,025
Enfeksiyon odağı, n (%)	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Akciğer	38 (64,4)	90 (62,9)	0,481
Batın	5 (8,5)	27 (18,9)	
Üriner	3 (5,1)	8 (5,6)	
YDE	1 (1,7)	2 (1,4)	
Cerrahi alan	0 (0)	3 (2,1)	
Bilinmiyor	7 (11,9)	10 (7)	
Kateter	21 (35,6)	46 (32,2)	
	Yaşayan (59 Hasta)	Ölen (143 Hasta)	p değeri
Önceden gram negatif üremesi olanlar, n (%)	5 (8,5)	11 (7,7)	0,852

Yaşayan hastalardaki üreme sayısı 77 bulundu. Bu üremelerin 29'unda (%37,7) *Acinetobacter* türleri, birinde (%1,3) *Enterobacter cloacae*, ikisinde (%2,6) *Escherichia coli*, 28'sinde (%36,4) *Klebsiella pneumoniae*, ikisinde (%2,6) *Morganella morganii*, birinde (%1,3) *Proteus mirabilis*, 13'ünde (%16,9) *Pseudomonas aeruginosa*, birinde (%1,3) *Serratia marcescens* olduğu saptanmıştır. Ölenlerin kan kültürlerinde üreyen etken sayısı 173'tü. Bu üremelerin 54'ünün (%31,2) *Acinetobacter* türleri, birinin (%0,6) *Citrobacter koseri*, üçünün (%1,8) *Enterobacter cloacae*, ikisinin (%1,2) *Escherichia coli*, ikisinin (%1,2) *Klebsiella aerogenes*, 84'ünün (%48,5) *Klebsiella pneumoniae*, ikisinin (%1,2) *Morganella morganii*, ikisinin (%1,2) *Proteus mirabilis*, 16'sının (%9,6) *Pseudomonas aeruginosa*, üçünün (%1,8) *Serratia marcescens*, dördünün (%2,4) *Stenotrophomonas maltophilia* olduğu tespit edilmiştir.

Etkenler ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; *Acinetobacter türleri* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonları ölenlerde anlamlı derecede daha fazlaydı (p değerleri sırasıyla; 0,003 ve 0,001).

Toplam 250 üremenin 213'ünün (%85,2) çok ilaca dirençli (MDR) olduğu saptandı. Yaşayan hastaların kan kültürlerindeki üremelerin 65'inin (%84,4), ölen hastaların kan kültürlerindeki üremelerin 148'inin (%83,6) MDR olduğu tespit edilmiştir. Direnç profilinin (MDR, duyarlı, panrezistan), ölen ve yaşayanlardaki dağılımı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,500). Panrezistan olduğu saptanan yedi etkenin altısının neden olduğu KDE tablosunun mortal seyrettiği görüldü. Ki-kare orana uygunluk testi ile değerlendirildiğinde mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ancak p değerinin %5'e yakın olduğu saptanmıştır (p=0,059).

Karbapenem direncinin yaşayan hastaların kan kültür üremelerinin 58'inde (%75,3), ölenlerinkinin 144'inde (%83,2) olduğu tespit edildi. Karbapenem direncinin mortalite açısından risk faktörü oluşturması ki-kare orana uygunluk testi ile incelendiğinde ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0,001).

Yaşayanların yoğun bakıma kabulündeki değerlerinin ortancaları incelendiğinde; lökosit sayısı 11.310/mm³, nötrofil sayısı 9.940/mm³, lenfosit sayısı 780/mm³, monosit sayısı 620/mm³, hemoglobin 10,4 g/dL, trombosit sayısı 186.000/mm³, C-reaktif protein 41,5 mg/L, prokalsitonin 0,68 µg/L, ALT 20 U/L, AST 28 U/L, albümin 3,1 g/dL, kreatinin 0,7 mg/dL, glukoz 153 mg/dL bulunmuştur. Ölenlerin yoğun bakıma kabulündeki değerlerinin ortancaları incelendiğinde; lökosit sayısı 12.040/mm³, nötrofil sayısı 10.005/mm³, lenfosit sayısı 785/mm³, monosit sayısı 585/mm³, hemoglobin 10,3 g/dL, trombosit sayısı 189.000/mm³, C-reaktif protein 67 mg/L, prokalsitonin 1,08 µg/L, ALT 22 U/L, AST 31 U/L, albümin 2,7 g/dL, kreatinin 1,03 mg/dL, glukoz 148 mg/dL bulunmuştur (Tablo 4.5).

Yaşayanların kan kültürü alındığı tarihteki kan değerlerinin ortancaları incelendiğinde; lökosit sayısı 11.070/mm³, nötrofil sayısı 8.770/mm³, lenfosit sayısı 980/mm³, monosit sayısı 720/mm³, hemoglobin 9,7 g/dL, trombosit sayısı 233.000/mm³, C-reaktif protein 104,5 mg/L, prokalsitonin 0,45 µg/L, ALT 32 U/L, AST 29 U/L, albümin 2,9 g/dL, kreatinin 0,73 mg/dL, glukoz 143 mg/dL bulunmuştur. Ölenlerin kan kültürü alındığı tarihteki kan değerlerinin ortancaları incelendiğinde; lökosit sayısı 12.220/mm³, nötrofil sayısı 10.300/mm³, lenfosit sayısı 635/mm³, monosit sayısı 390/mm³, hemoglobin 9,6 g/dL, trombosit sayısı 103.000/mm³, C-reaktif protein 119 mg/L, prokalsitonin 2,7 µg/L, ALT 35 U/L, AST 48 U/L, albümin 2,5 g/dL, kreatinin 1,54 mg/dL, glukoz 164 mg/dL bulunmuştur (Tablo 4.5).

Hastaların **yoğun bakıma kabulündeki** lenfosit sayısı ve glukoz değerleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,011 ve 0,019). **Kan kültürü alındığı** tarihteki veriler değerlendirildiğinde; lenfosit, monosit, trombosit, albümin değerleri ölenlerde anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p değerleri <0,05). Prokalsitonin, kreatinin ve glukoz değerleri ölenlerde anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (p değerleri <0,05). Hastaların yoğun bakıma kabulündeki ve kan kültürü alındığı tarihteki değerlerin ortalama ve standart sapmaları tabloda yer almaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Laboratuvar Değerleri ile Mortalite arasındaki İlişki

Laboratuvar Verileri, (Yatışta)	Yaşayan		Ölen		P değeri
	Ortalama±s.d.	Ortanca	Ortalama±s.d.	Ortanca	
Lökosit/mm ³	13.304±6.772	11.310	13.362±8.436	12.040	0,927
Nötrofil/mm ³	11.346±6.261	9.940	11.313±7.497	10.005	0,730
Lenfosit/mm ³	1.068±901	780	1.115±1.434	785	0,011
Monosit/mm ³	768±700	620	854±2.144	585	0,623
Hb (g/dL)	11±2,2	10,4	10,6±10,3	10,3	0,338
Trombosit/mm ³	231.711±150.634	186.000	191.843±125.692	189.000	0,227
CRP (mg/L)	78,6±91,7	41,5	111±67	67	0,168
Prokalsitonin (µg/L)	13,2±24,3	0,68	10,82±1,08	1,08	0,309
ALT (U/L)	30±29	20	75±158	22	0,129
AST (U/L)	38±30	28	116±271	31	0,077
Albumin (g/dL)	3,1±0,8	3,1	2,7±0,6	2,7	0,467
Kreatinin (mg/dL)	1,05±1,00	0,7	1,46±1,13	1,03	0,824
Glukoz (mg/dL)	172±62	153	170±85	148	0,019

Tablo 4.5'un devamı Laboratuvar Değerleri ile Mortalite arasındaki İlişki

Laboratuvar Verileri, (Kültür alındığında)	Yaşayan		Ölen		P değeri
	Ortalama±s.d.	Ortanca	Ortalama±s.d.	Ortanca	
Lökosit/mm³	15.215±12.842	11.070	13.700±9.872	12.220	0,876
Nötrofil/mm³	12.730±11.903	8.770	11.911±8.920	10.300	0,812
Lenfosit/mm³	1.400±1.143	980	865±887	635	0,001
Monosit/mm³	819±652	720	615±714	390	0,001
Hb (g/dL)	9,8±1,3	9,7	9,7±1,5	9,6	0,441
Trombosit	265.613±166.505	233.000	158.617±139.569	103.000	0,001
CRP (mg/L)	116,9±86,3	104,5	143,3±103,4	119	0,113
Prokalsitonin (µg/L)	6,8±16,5	0,45	11,1±18,8	2,7	0,002
ALT (U/L)	66±93	32	130±269	35	0,417
AST (U/L)	65±105	29	170±347	48	0,062
Albumin (g/dL)	2,8±0,4	2,9	2,5±0,6	2,5	0,029
Kreatinin (mg/dL)	1,33±1,4	0,73	1,89±1,22	1,54	0,001
Glukoz (mg/dL)	138±45	143	172±65	164	0,040

Yaşayanlar ve ölenlerde; hem yoğun bakıma yatışta hem de kan kültür üremesi olduğu anda alınan kandaki değerlere göre inflamatuvar belirteçler hesaplandı. Hastaların **yoğun bakıma kabul edildiği** tarihteki kan değerlerinden hesaplanan CAO değeri; ölenlerde anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,004$). **Kan kültür üremesinin** olduğu anda alınan kandaki değerlerle hesaplanan PIV değeri ölenlerde anlamlı bir şekilde daha düşüktü ve MII 2 değerleri ölenlerde anlamlı bir şekilde daha yüksekti (sırasıyla p değerleri; 0,049 ve 0,004). Hesaplanan diğer belirteçlerle mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hesaplanan tüm değerler tablo 4.6’de gösterilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 İnflamatuvar İndeksler ve Mortalite

	Yaşayan			Ölen			
	Ortalama±s.d.	Ortanca	Çeyrekler arası fark	Ortalama±s.d.	Ortanca	Çeyrekler arası fark	P değeri
PIV yatış	3316±5668	997	2594	2859±4650	1123	3026	0,584
PIV kx.	2866±3829	1433	3829	2622±5279	774	2545	0,049
PL oranı yatış	365±373	235	368	327±504	201	236	0,106
PL oranı kx.	310±320	256	256	301±318	191	302	0,567
CAO yatış	31±42	10	44	46±48	25	63	0,004
CAO kx.	49±34	40	47	68±57	56	62	0,360
MII 1 yatış	32713±81605	10631	30002	28817±38707	13392	29141	0,224
MII 1 kx	33679±46808	16642	34626	46581±71964	19944	45202	0,611
MII 2 yatış	1515±3281	556	1420	1923±2676	806	2389	0,550
MII 2 kx.	1968±2743	854	1734	3099±3790	1727	3031	0,004
MII 3 yatış	314454±674829	108022	276746	379711±707967	118606	378021	0,284
MII 3 kx.	404451±619815	198959	302694	532264±975277	182958	350514	0,988
ML yatış	0,9±0,8	0,58	1,25	1,04±1,07	0,66	1,10	0,775
ML kx.	0,7±0,6	0,54	0,52	0,95±1,01	0,61	0,82	0,657
SII yatış	3899±4089	2351	4516	3955±6154	2146	3277	0,153
SII kx	4048±7062	2233	3356	3717±4905	1670	4094	0,450
TL yatış	365±373	235	368	327±504	202	236	0,106
TL kx.	310±320	195	256	301±318	191	302	0,567

5. TARTIŞMA

Mevcut antibiyotiklere artan direnç nedeniyle gram negatif bakteriler, yönetilmesi zor kliniklere neden olmaktadır. Kan dolaşım enfeksiyonuna sebep olduklarıdaysa, sepsis ve ölüm gibi ciddi tablolara neden olabilirler ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan, genel durumu ağır olan hastalarda yönetimi daha da önem kazanır. GNKDE gelişen yoğun bakım hastalarında mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve bu enfeksiyonların yönetimlerine katkı sağlanması amacıyla yapılan bu çalışmada, 202 yoğun bakım hastasının verileri değerlendirildi. Mortalite oranı %70,8 olarak saptandı.

Sağlık bakımı ilişkili GNKDE üzerinde çalışan Baltas ve ark.'nın yaptığı çalışmada %18,1; Lye ve ark.'nın yaptığı çalışmada %22,2; Kalam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %36 ve Karakoç ve ark.'nın İstanbul'da yaptığı çalışmada %41,6 bulunan mortalite oranlarına göre; %70,8 mortalite oranı çok yüksektir. Fakat bu çalışmalara hem yoğun bakım hem de servis hastalarının dahil edilmesi, bizim çalışmamıza göre mortalitenin daha düşük bulunmasına sebep olmuş olabilir. Çünkü yoğun bakım hastalarına göre servis hastalarının genel tıbbi durumu daha iyidir ve mortalite oranını düşürmüş olabilir (341-344). Literatürde bu değerlendirmeyi destekler nitelikte sonuçlar mevcuttur. Örneğin; Metan ve ark.'nın Kayseri'de, **hematoloji** hastalarında yaptığı çalışmada, **yoğun bakımda** yatan hastalardaki mortalite oranının %66 saptanmıştır (345). Yine Güneş ve arkadaşlarının İstanbul'da **KDE** ve mortalite ile ilgili yaptığı çalışmada; **yoğun bakım hastalarındaki** mortalite oranı %58,5 saptanmıştır (346). Sadece yoğun bakımlarda yatan hastaların dahil edildiği değerlendirmelerdeki bu oranlar bizim çalışmamızdakine yakındır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, bölgenin en büyük sağlık merkezlerinden biridir ve üçüncü basamak bir hastanedir. Bu nedenle yönetimi zor ve klinik durumu daha ağır hastaların tedavi olduğu bir merkezdir. Bu durumun, çalışmamızda mortalitenin yüksek bulunmasına sebep olabileceği düşünülmektedir.

Bununla birlikte çalışmamızın yapıldığı yoğun bakımlarda hasta başına düşen hemşire sayısının ideal oranda olmadığı düşünülmektedir.

Mortalite oranını etkileyen bir diğer faktör de değişik ülkelerdeki çeşitli merkezlerin tıbbi kaynaklara erişiminde farklılık olması olabilir. Tabah ve arkadaşlarının **YBÜ’de gelişen KDE’yi** incelediği çalışmasında, mortalite oranı %37,1 bulunmuştur (347). Çalışmanın çok merkezli yapılması ve tıbbi kaynaklara erişimin daha iyi olduğu merkezlerin dahil edilmesi, bizim çalışmamıza göre mortalite oranının daha düşük saptanmasına neden olmuş olabilir.

Epidemiyolojik açıdan daha iyi değerlendirmelerin yapılabilmesi için, Türkiye’deki yoğun bakımlarda yatan ve GNKDE gelişen hastaların mortalite oranı ile ilgili daha fazla ve prospektif çalışma yapılması ve daha fazla veri elde edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Hastaların %52,5’inin 65 yaş ve üzeri olması, ölenlerin yaş ortalamasının daha fazla olması ve yaş ile mortalite arasında anlamlı bir ilişkinin saptanması, GNKDE’de ileri yaşın mortaliteyi artıran bir faktör olduğunu düşündürmektedir ($p=0,01$). Bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Baltas ve ark.’nın yaptığı, Güneş ve arkadaşlarının yaptığı, Karakoç ve ark.’nın yaptığı çalışmalarla bu açıdan benzer sonuçlar elde edilmiştir (341, 344, 346). Yanık ünitesinde yatan 73 hastanın dahil edildiği Ceniceros ve ark.’nın yaptığı çalışmada da, bizim çalışmamızla paralel şekilde, hastanede yatan hastalarda KDE’den ölenlerin yaş ortalaması anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Cerniceros ve arkadaşlarının çalışmasında gram negatif bakteriler dışındaki etkenler de dahil edilmiştir. Ancak en fazla, gram negatif bir bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiştir (348).

Yoğun bakımlarda yatan hastaların hepsi göz önüne alındığında; ölenlerin sayısı yaşayanlardan daha fazladır. Bu durum; yoğun bakımlarda yatan hastaların genel tıbbi durumlarının kötü olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yoğun bakımlar arasında karşılaştırma yapıldığında; tüm ölenler içinde R3’te yatanların oranının R2’dekilerin oranından daha fazla olduğu görülmektedir. Hastaların tedavi olduğu yoğun bakım türü ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,003$). R3 yoğun bakımda hastaların hepsi izole odalarda yatmaktadır. R2’de ise sadece beş

odadaki hastalar izoledir. Bu durumda, genel olarak izole odaların bulunduğu yoğun bakımda yatmanın mortalite riskini artırdığı görülmektedir. Böyle bir sonuca; hasta odaları izole bile olsa; hastane personelinin enfeksiyon kontrol önlemlerine uymaması neden olmuş olabilir. Çünkü; genel bilgiler bölümünde de bahsedildiği gibi, kan dolaşım enfeksiyonu patogenezinde önemli bir basamak olan kolonizasyonun sağlık personeli tarafından gerçekleştirilmiş olabileceği, bu durumun da özellikle tedavi edilmesi güç olan dirençli gram negatif enfeksiyonların gelişimine ve sonrasında mortaliteye sebep olabileceği düşünülmektedir. Mikroorganizmaların bulaşmasını önlemek için enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmasının tek kişilik odada kalmaktan daha etkili olduğu sonucuna varılan Bracco ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, bu durumu destekler niteliktedir (349). Preston ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da izole odada yatmanın mikroorganizmaların yayılımını belirgin olarak azaltmadığı sonucuna ulaşılmış olması, bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (350). Bunun tersini savunan otörler de vardır. McDonald ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada izole odalarda yatmanın bazı etkenlere bağlı enfeksiyonları ve kolonizasyonu azalttığı tespit edilmiştir. Fakat bu çalışmaya, bizimkinden farklı olarak yoğun bakım dışındaki alanların da dahil edildiği görülmüştür (351). Literatürdeki çalışmalarda genellikle tüm etkenler göz önünde bulundurularak, izole odada kalmanın kolonizasyon ve enfeksiyon gelişimine etkisi incelenmiş olup; sadece gram negatif etkenlere bağlı kolonizasyon, enfeksiyon ve buna bağlı mortalitenin değerlendirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Çalışmamız için bu değerlendirmenin kısıtlılığı, her yoğun bakıma değişik bölümlerin hastalarının farklı oranlarda yatması ve kliniklerinin benzer olmamasıdır.

Yaşayanlar ve ölenlerdeki eşlik eden hastalıkların dağılımı ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Komorbiditelerin bu iki gruptaki dağılımları ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Hastaların beşinde (%2,5) bilinen ek hastalık saptanmadı ve 41'inin (%20,3) sadece tek bir ek hastalığı vardı. Hastalarda ortalama üç eşlik eden hastalık vardı. **SVO gibi nörolojik hastalıkları, romatolojik hastalıkları ve önceden Covid geçirme öyküsü** olan hastalardaki mortalite oranlarının daha düşük olduğu görüldü. **KOAH gibi akciğer hastalıkları olanlar ve nötropenik** olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu tespit edildi. Multiple komorbiditesi olanların

ölüm riski 4,76 kat daha fazladır (güven aralığı 2,33-9,75). Bu verilerden yola çıkarak hastaların %97,5'inin komorbiditesinin olmasının ve çoklu komorbiditesi olan hastaların çoğunluğu oluşturmalarının bu çalışmadaki mortalitenin fazla olmasına neden olabileceği düşünülmüştür.

Çeşitli komorbiditelerin, gram negatif bakterilerin de dahil olduğu KDE'nde mortaliteyi etkilediğinin tespit edildiği çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; Rose ve ark.'nın İtalya'da yaptığı çok merkezli bir çalışmada kardiyak komorbiditenin mortaliteyi anlamlı bir şekilde etkilediği; Xiao ve ark.'nın postoperatif takipli yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada son dönem böbrek yetmezliğinin mortal seyreden grupta anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu; Royas ve ark.'nın böbrek hastalığı olan kişileri dahil ettiği bir çalışmada miyokard enfarktüsü, SVO öyküsü, solid organ tümörünün bulunmasının ve komorbidite indeksi olan Charlson skorlamasının yüksek bulunmasının mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (353-355). Yalnızca gram negatif bakterilerin dahil edildiği çalışmalara bakıldığında da komorbiditeler ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptananlar olduğu görülmüştür. Örneğin Lye ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ve Baltas ve ark.'nın yaptığı çalışmada Charlson skorlamasının, ölenlerde anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (341, 342).

Literatürde genellikle, bizim çalışmamızdan farklı olarak; **kronik akciğer hastalığının** mortaliteyi etkilemediği tespit edilmiştir (147, 344, 355-357). Kim ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise; lojistik regresyon analizinde anlamlı olmasa da; kronik akciğer hastalığı olanlarda mortalitenin daha az görüldüğü tespit edilmiştir (358). Çalışmamızla uyumlu şekilde; Choi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi; **nötropenin** mortaliteyi artırdığına dair bulgular literatürde mevcuttur. (358, 359). Ancak; mortaliteyi etkilemediğine dair verilerin olduğu çalışmalar da mevcuttur (147, 355, 357). Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* KDE'lerinin değerlendirildiği bir çalışmada; romatolojik hastalıkların eşlik etmesinin mortalite için anlamlı bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur (358). Literatürde romatolojik hastalıkların genellikle değerlendirmeye alınmadığı görülmüştür. Hangi komorbiditenin, GNKDE gelişen hastalarda mortaliteyi daha fazla artırdığını öngörmek için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Yatış süresi, yaşayan bireylerde anlamlı derecede daha fazlaydı. Yaşayan ve ölen kişilerin yatış sürelerinin ortancaları sırasıyla 45 gün ve 17 gün olarak hesaplandı ($p<0,001$). Bu bulgu, uzun yatış süresinin mortalite için risk faktörü olmayacağını düşündürmektedir. Ancak bu çıkarım; GNKDE olan bireylerde, 48 saatten uzun YBÜ yatışının mortalite için risk faktörü olarak tespit edildiği Kalam ve ark.'nın yaptığı çalışmanın ve sadece *Pseudomonas aeruginosa* KDE'lerin dahil olduğu Dantas ve ark.'nın yaptığı çalışmanın bulguları ile çelişmektedir (343, 360). Bu durum, mortaliteye sebep olabilecek etkenlerin hastaların hayatta kalma sürelerini kısaltmasından veya yaşayan bireylerin kliniklerinin daha iyi olması nedeniyle uzun yatmalarından kaynaklanıyor olabilir. Çağatay ve ark.'nın yaptığı, gram pozitif bakteriler ve mantarların da etken olarak dahil edildiği YBÜ'ndeki KDE'lerinin incelendiği başka bir çalışmada ise yatış süresi ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (361). Literatürde genel olarak kan kültürü üremesinden önce geçen yatış süresi ile mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak kan dolaşım enfeksiyonu geliştikten sonraki sürecin de 30 günlük mortaliteye etki edebileceği düşünüldüğü için bizim çalışmamızda toplam süre değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmamızda; yatış nedenlerinin dağılımı ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde yaşayanlar ve ölenler arasında anlamlı derecede farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Nedenler özelinde tek tek değerlendirme yapıldığında nörolojik hastalıklara ve travmaya bağlı yatışlarda yaşayanların sayısının daha fazla olduğu ve mortalite açısından artmış risk olmadığı saptanmıştır. Diğer nedenlere bağlı yatışlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında, genel olarak yatış nedenlerinin komorbiditeler ile birlikte değerlendirildiği görüldü. Bu çalışmaya benzer şekilde ayrı değerlendirmenin yapıldığı Brooks ve ark.'nın çalışmasında, KDE'nin neden olduğu sepsis vakaları incelenmiştir. Yoğun bakıma yatış nedenleri planlı cerrahi için, planlanmayan cerrahi için ve medikal tedavi için olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır. Ancak mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bu çalışmalara gram pozitif bakterilerin ve mantarların neden olduğu klinikler de dahil edilmiştir (362). Yine tüm etkenlerin dahil edildiği Rose ve ark.'nın yaptığı çalışmada ve sadece GNKDE değerlendirildiği Karakoç ve ark.'nın yaptığı çalışmada travma ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (344, 352).

Literatürdeki çalışmalarda bu duruma ilişkin sonuçlar farklılık göstermektedir ve çelişkilidir.

Cerrahi geçirenlerde mortalitenin 1,287 kat fazla olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır (güven aralığı: 0,691-2,4). Cerrahi geçirme durumu ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0,426$). Ancak, geçirilen cerrahi türleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, cerrahi türlerinin yaşayanlar ve ölenlerdeki dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,025$). Ölenlerin içinde batın cerrahisi geçirenlerin oranının ve yaşayanlarda santral sinir sistemi cerrahisi geçirenlerin oranının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgu; Karakoç ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki ile uyumludur. Karakoç ve ark.'nın çalışmasında; GNKDE olan kişilerde batın cerrahisi geçirmenin mortaliteyi artırıcı bir faktör olduğu, ancak cerrahi geçirmenin genel olarak mortaliteyi artırmadığı saptanmıştır (344). Barsakların gram negatif bakterilerden zengin florasının olması ve yatış sırasında özellikle dirençli gram negatif bakterilerin kolonizasyonunun bu duruma yol açtığı düşünülebilir. Çünkü; genel bilgilerde de bahsedildiği gibi; bakterinin kana geçmesinden önceki adım kolonizasyondur. Kolonizasyon dirençli bir bakteri ile gerçekleşmişse mortaliteyi artırabilir. Santral sinir sistemi cerrahisi geçirmenin bu hasta grubunda mortaliteyi artırıcı bir faktör olmadığı söylenebilir. Bunun nedeni, santral sinir sisteminin steril bir bölge olması olabilir. Diğer cerrahi branşların işlemleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Pakistan'da, 500 yataklı bir hastanede yapılan ve GNKDE'lerinin incelendiği bir çalışmada; tüm etkenlerin neden olduğu KDE'lerin incelendiği bir başka çalışmada ve sadece *Pseudomonas aeruginosa* KDE incelendiği bir çalışmada benzer şekilde cerrahi geçirmek ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (343, 352, 360). Dolayısıyla bu durumla ilgili verilerin literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Hastaların 104'ünün önceden antibiyotik kullanım öyküsünün olduğu ve bunların da 81'inin (%56,6) öldüğü saptanmıştır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,022$). Önceden antibiyotik kullanımı olan kişilerde GNKDE geliştiğinde daha mortal seyrettiği çıkarımında bulunabiliriz. Bu veri, literatürdeki bazı çalışmalarla benzerdir (344). Ancak ilişki kurulamayan çalışmalar da mevcuttur (357, 363). Önceden antibiyotik kullanımının mortaliteyi artırmasının

sebebi daha dirençli etkenlerle enfekte olmaya sebep olmasından veya koruyucu normal flora elemanlarının kaybına yol açmasından kaynaklanıyor olabilir.

GNKDE gelişen kişilerde, ateş gelişmesi ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,272$). Bu çalışmadaki üremelerin MDR oranının yüksek olması ve bu etkenlerin de genellikle sepsis gibi ağır kliniklere yol açması nedeniyle kortikosteroid gibi ilaçların kullanılmasının ateş yanıtının anlamlı şekilde ortaya çıkmasını engellemiş olabileceği veya hastaların hipotermik seyretmesi nedeniyle böyle bir sonuca ulaşılmış olabileceği düşünülmektedir. Ortalama yaşın yüksek olması ve yaş ile birlikte ateş yanıtının azalması da bu sonuca varılmasına neden olmuş olabilir. Bu durum literatürdeki çalışmalarla uyumsuzdur (353, 354).

Yoğun bakımda yapılan işlemler ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; **trakeostomi** açılanlar ile **peg** takılan hastalar, yaşayan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazladır (p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,025). Bu işlemlerin uygulandığı hastalarda mortalite oranı daha az bulunmuştur. Noradrenalin kullanımının ise ölen hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p=0,025$). YBÜ’de yatan ve GNKDE gelişenlerde noradrenalin desteği gereksiniminin, mortalite için prediktif olduğu söylenebilir. PEG açılanlarda; fizyolojik beslenme yolunun önemli bir kısmı kullanılarak efektif nutrisyonel destek verilmesi; GNKDE gelişen hastalarda immüniteyi olumlu etkilediği için mortalitenin daha az görülmesine neden olmuş olabilir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde; PEG açılmasının mortaliteye etkisinin, genel olarak diğer girişimsel işlemlerden ayrı olarak değerlendirilmediği görüldü. Trakeostomi açılanlarda da benzer şekilde mortalite daha az görülmüştür. GNKDE gelişen hastalarda gerekli olabilecek etkin solunum desteğinin trakeostomi ile verilebilmesi, böyle bir sonuca varılmasına neden olmuş olabilir. Bu durum literatürdeki çalışmalarla genel olarak uyumludur. **Noradrenalin** kullanılması ile mortalite arasında önemli bir ilişki saptanmıştır. Mortal seyreden hastaların hemodinamik durumunun stabil olmaması ve septik şok ile seyretmesi nedeniyle böyle bir sonuç saptanmış olabilir. Bu bilgi literatür ile uyumludur (147, 343, 355-357, 361, 364).

Mekanik ventilatöre bağlanma, entübe olma, santral veya hemodiyaliz kateterinin takılması, nazogastrik sonda kullanımı, enteral beslenme ve TPN kullanımı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmadaki herkes foley sonda ile takip edildiği için bu konuda istatistiki bir değerlendirme yapılamamıştır. Bu veriler literatürdeki çalışmalarda da çelişkilidir (147, 343, 344, 355-357, 360, 361, 364-367). Örneğin, Marcos ve ark.'nın *Enterobacter* KDE'lerini incelediği bir çalışmada mekanik ventilasyona bağlanmanın mortalite için risk faktörü olduğu bulunmuştur (357). Ancak hasta sayısının az olması veya çalışmanın tek bir etken ile yapılması bu farklılığa sebep olmuş olabilir. GNKDE gelişen hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise mekanik ventilasyon desteğinin ve TPN kullanımının mortalite ile anlamlı ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızla benzer olmasının nedeni tüm gram negatif bakterileri içermesinden kaynaklanmış olabilir. *Klebsiella pneumoniae* KDE'lerinde yapılan bir çalışmada da; santral venöz kateter kullanımının yaşayanlarda daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu söylenebilir. Ancak mekanik ventilatör kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı görülmüştür (365). Hatta CVP kullanımının yaşayanlarda daha fazla olması, uygun ve yeterli tedavinin yapılması ile mortalitenin daha az olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Hasta sayısının bizim çalışmamıza göre daha az olması da farklı sonuca ulaşılmasına neden olmuş olabilir. Aynı durum *Pseudomonas aeruginosa* KDE'lerinde yapılan başka bir çalışmada değerlendirildiğinde, santral venöz kateter kullanımı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (360).

YBÜ'ye yatışta hastalardan alınan kan değerleri incelendiğinde, ölenlerde lenfosit sayısının daha yüksek ve glukoz değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,011 ve 0,019). İstatistiksel olarak anlamlı da olsa bu değerler ölenlerde ve yaşayanlarda birbirine çok yakındır. Bu nedenle çıkarım yapmak zordur. Ancak sepsis hastalarında sıkı glisemik kontrol sağlanması gerektiği bilinmektedir (368). GNKDE gelişen hastalarda, kan glukoz değerlerinin sıkı kontrolünün, mortaliteyi azaltmada katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kan kültürünün alındığı tarihteki biyokimya verilerinde; lenfosit sayısı, monosit sayısı, trombosit sayısı ve albümin değerleri ölenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük tespit edilmiştir (p değerleri sırasıyla 0,001, 0,001, 0,001 ve 0,029). Aynı tarihte prokalsitonin, kreatinin ve glukoz değerlerinin ölenlerde daha yüksek tespit edilmesi istatistiksel olarak anlamlıdır (p değerleri sırasıyla 0,002, 0,001 ve 0,040).

Kan kültürü alındığı, yani KDE olduğu tarihteki biyokimya verilerinde; lenfosit sayısının, monosit sayısının, trombosit sayısının ölenlerde daha düşük olması inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabilir. Lenfosit ve monosit sayısının daha düşük olması, kortikosteroid gibi ilaçların; kliniği daha ağır olan, ölen hastalarda kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir. Albümin değerinin düşük olması negatif akut faz reaktanı olmasından; prokalsitonin değerinin yüksek olması pozitif akut faz reaktanı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ölenlerde kreatinin değerinin daha yüksek seyretmesi organ yetmezliğine gidişin ve daha ağır kliniğin göstergesi olabilir. Glukoz değerinin ölenlerde daha yüksek seyretmesi ise kliniği daha ağır olanlarda kullanılan glukokortikoid, noradrenalin gibi ilaçlardan kaynaklanıyor olabilir.

Hastaların YBÜ'ye yatışı sırasında GNKDE'den şüphelenildiğinde; kültür sonuçlarını beklemeden lenfosit sayısının, monosit sayısının, trombosit sayısının, albümin değerlerinin düşük seyretmesi ve/veya prokalsitonin, kreatinin, glukoz değerinin yüksek seyretmesi durumunda hastalara daha konservatif yaklaşım ve tedavi stratejileri uygulanabilir. Örneğin bu hastalara ampirik antibiyoterapi başlanacağı zaman daha geniş spektrumlu ilaçlar seçilebilir veya odak tespiti ve kontrolü için daha ayrıntılı tetkik edilebilirler. Toplum kökenli bir çalışmada hipoalbumineminin KDE gelişenlerde kısa dönemde mortalite için prediktif olabileceği sonucuna varılmıştır (369). YBÜ'de yatan ve GNKDE gelişen hastalarda bu verilerin mortaliteyi öngörmeye kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, literatürdeki çalışmalarda genellikle nötrofil sayısının mortalite ile ilişkisinin incelendiği görüldü (147, 357, 358). Birden fazla biyokimyasal değerin incelendiği bazı çalışmalarda bizim çalışmamızla benzer veya uyumsuz sonuçların olduğu görüldü. Karakoç ve ark.'nın

çalışmasında, bizim çalışmamızla uyumlu şekilde, kreatinin seviyesinin ölenlerde daha yüksek olduğu görüldü. Ancak; bizim çalışmamızdan farklı olarak düşük hb, yüksek CRP seviyesinin de mortalite için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (344). *Pseudomonas aeruginosa* KDE'lerinin dahil edildiği başka bir çalışmada; bizim çalışmamızdan farklı olarak lökosit sayısı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmanın bizim çalışmamız ile benzer yönü; ölenlerde albüminin daha düşük, kreatininin daha yüksek olmasıdır (366). Baltas ve ark.'nın çalışmasında da bizim çalışmamızla benzer şekilde lökosit sayısı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Baltas ve ark.'nın çalışmasının farklı yönü ise CRP düzeyinin ölenlerde anlamlı derecede daha yüksek olmasıdır ($p<0,001$) (341). *Pseudomonas aeruginosa* KDE'lerinin dahil edildiği başka bir çalışmada da, bizim çalışmamızla benzer şekilde lökosit ve nötrofil sayısının mortalite ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (370).

Ölen hastalarda; kan kültürünün alındığı tarihteki laboratuvar değerlerinden hesaplanan PIV indeksi yaşayanlara göre daha düşüktü ($p=0,049$). Bu bulgu, ölenlerde sepsis gibi daha ağır kliniklerin görülmesi nedeniyle trombosit değerinin daha düşük seyretmesinden kaynaklanıyor olabilir. Enfeksiyon hastalıkları alanında bu değer ile ilgili çalışma sayısı azdır. Ayaz ve arkadaşlarının yaptığı, GNKDE'nin incelendiği ve 30 günlük mortalite oranının %26,5 bulunduğu bir çalışmada, düşük PIV değerinin mortalite için prediktif olduğu tespit edilmiştir (370). Ayaz ve arkadaşlarının, immün sistemi etkileyen ilaçların kullanıldığı solid organ nakli hastalarında yaptığı bu çalışmanın sonucu, bizimkiyle uyumludur. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde; PIV değerinin, kardiyovasküler sistemle ilgili hastalık geçiren kişilerdeki veya kanser hastalarındaki mortalite ve kötü prognozu ön göremede kullanılıp kullanılamayacağının araştırıldığı görüldü. Yapılan çalışmalarda genel olarak PIV değerinin yüksek olması kardiyovasküler hastalıklarda ve kanser hastalarında mortalite ve kötü prognoz için prediktif bulunmuştur (372, 373). Turan'ın yaptığı başka bir çalışmada; düşük PIV değeri olan hastaların median sağkalım süresinin daha fazla olduğu ve septik şok geçiren hastalarda sağ kalım için prediktif olabileceği düşünülmüştür. Ancak, çok değişkenli analizde mortalite ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (374). Covid geçiren hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise PIV değerinin artması istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde, mortalite ve ciddi klinik ile ilişkili bulunmuştur (375).

Yaşayanlarda; kan kültürünün alındığı tarihteki MII 2 değeri daha düşüktü ($p=0,004$). CRP değeri ile mortalite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yaşayanlarda CRP değerinin daha düşük olmasının, MII 2 değerine etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Hastaların YBÜ'ye kabul tarihinde hesaplanan inflamatuvar indekslerden sadece CAO ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,004$).

Hastalar yoğun bakım ünitesine alındığında CAO ve yatış süresince GNKDE gelişme riski olan hastalarda klinik kötüleşme olduğunda kültür sonuçlarını beklenmeden PIV ve MII 2 indeksleri hesaplanarak mortalite açısından erken önlem alınabilir. Ancak kan kültürünün alındığı tarihte bu indekslerin değerlendirilmesini etkileyecek birçok faktör olması nedeniyle hastanın yoğun bakıma kabulünde hesaplanan CAO indeksinin kullanılmasının daha uygun olduğu düşünülmektedir. Örneğin; GNKDE'nden şüphelenilen hastalarda yoğun bakıma yatışta, kültür sonuçları çıkmadan, CAO indeksi hesaplanabilir ve yüksek bulunması halinde, düşük saptanan hastalara göre daha geniş spektrumlu ampirik antibiyotik başlanabilir.

Hesaplanan inflamatuvar indekslere, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kliniklerinin ağır olması nedeniyle kullanılan steroid gibi ilaçların etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçlar immün sistem hücrelerinin sayısında ve fonksiyonunda değişikliğe neden olduğu için; literatürdeki immün sistemi etkileyen ilaçların kullanıldığı hasta grubunun dahil edilmediği çalışmalardan farklı sonuç alındığı düşünülmektedir. Bu indekslerin GNKDE gelişen hastalarda mortalite prediktörü olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

GNKDE olan hastaların kan kültürlerinde en fazla *Klebsiella pneumoniae* (tüm üremelerin %44,8'i) saptandı. İkinci sıklıkta *Acinetobacter türleri* (%33,2'si) ve üçüncü sıklıkta *Pseudomonas aeruginosa* (%11,6'sı) vardı. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi'nin (UAMDSS) 2021 verilerinden farklı olarak en fazla *Klebsiella pneumoniae*, ikinci olarak da *Acinetobacter türlerinin* görülmesi, Türkiye verileri ile uyumsuz gibi düşünülse de merkez bazlı olan bu farklılığın, bu merkezdeki etkenlerin olası direnç mekanizmaları ile baskın tür haline gelmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (9). Bu açıdan yeni

Çalışmaların yapılması gerekebilir. Daha nceki yıllarda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında da farklılıklar görülmüştür. Örneğın; 2013 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada nozokomiyal KDE’leri içinde en fazla üreyen gram negatif etken bizim çalışmamızdan farklı olarak *Escherichia coli* olmuştur (tüm etkenlerin %40,5’si) (344). Yoğun bakımdaki KDE’lerin değeriendirildiğı 2007 yılında yapılan başka bir çalışmada da en sık gram negatif etken *Klebsiella pneumoniae*’dır. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak ikinci sıklıkta *Pseudomonas aeruginosa* ve üçüncü sıklıkta da *Escherichia coli* izole edilmiştir (361).

Kan kültürlerinden izole edilen etkenler ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; *Acinetobacter türleri* ve *Klebsiella pneumoniae* ‘nın neden olduğu KDE’nin ölenlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür (p değeri sırasıyla; 0,003 ve 0,001). Rose ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada; bizimki ile benzer şekilde *Klebsiella pneumoniae* KDE’nin mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur olsa da; *Acinetobacter* KDE için istatistiksel olarak anlamlı böyle bir ilişki bulunamamıştır (352). Rojas ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise *Klebsiella* KDE ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (354).

Çalışmamızda en fazla üreyen etken olan *Klebsiella pneumoniae*’lardaki direnç profilinin yüksek olması, mortalitenin yüksek saptanmasındaki önemli nedenlerden biri olabilir. Gram negatif bakteriler dışındaki etkenlerin de neden olduğu KDE’lerin değeriendirildiğı Rose ve ark.’nın yaptığı çok merkezli çalışmada; *Klebsiella pneumoniae*’ların neden olduğu KDE’lerde mortalitenin anlamlı olarak daha fazla bulunması bu çıkarımın lehinedir (352).

Hastaların 43’ünde (%21,8) polimikrobiyal üreme vardı. Literatürdeki alışmalar incelendiğinde, bu oranın ve polimikrobiyal üremenin mortaliteye etkisine dair sonuçların çeşitlilik gsterdiğı görülmüştür. Ayaz ve arkadaşlarının üçüncü basamak bir merkez olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ndeki hematoloji hastalarında yaptığı bir çalışmada; gram negatif bakterilere bağlı kan dolaşım enfeksiyonlarında polimikrobiyal enfeksiyonun oranı %9,1 bulunmuştur (376). YBÜ’de yatan, hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerin neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonu ve mortalite arasındaki ilişkinin incelendiğı çok merkezli başka bir çalışmada bu oran %20,5 bulunmuştur. D. Delle

Rose ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada mortalite ile polimikrobiyal üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır, ancak p değeri anlamlıya yakındır ($p=0,06$) (352). Lye ve arkadaşlarının dirençli gram negatif bakterilere bağlı kan dolaşım enfeksiyonlarını incelediği başka bir çalışmada, polimikrobiyal üreme ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=1$) (342). Büyük bir eğitim hastanesinde, nefroloji hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada ise, mortalite ile polimikrobiyal üreme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,43$). Ancak bu çalışmaya gram pozitif bakterilere bağlı kan dolaşım enfeksiyonları da dahil edilmiştir (354). Bizim çalışmamızda, polimikrobiyal üremenin mortaliteyi artırıcı bir faktör olabileceği düşünülse de; tek epizottaki çoklu üreme ve birden fazla epizotlardaki üremelerin hepsi polimikrobiyal üremeye dahil edildiği için değerlendirme yetersiz olabileceğinden mortalite ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelenmemiştir. Bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Tüm üremelerin 213'ünün (%85,2) çok ilaca dirençli (MDR) olduğu saptanmıştır. Direnç profilinin hepsi (MDR, duyarlı, panrezistan) göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede; ölen ve yaşayanlardaki profil dağılımının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p=0,500$). Panrezistan saptanan suşların ölen ve yaşayanlardaki oranının aynı test ile değerlendirilmesinde p değerinin yüzde beşe yakın olduğu saptanmıştır. Etkenin karbapenem dirençli olması ile mortalite arasındaki ilişki ki-kare orana uygunluk testi ile incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Etkenlerin karbapenem dirençli seyretmesi mortalite açısından risk faktörüdür. Bu çalışmada ölenlerin fazla olmasının önemli nedenlerinden biri de karbapenem dirençli etkenlerin fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. *Acinetobacter* KDE'lerinde yapılan bir çalışmada karbapenem direncinin mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (147). Falcone ve arkadaşlarının, GNKDE ile ilgili, İtalya'da yaptığı, çok merkezli bir çalışmada karbapenem direncinin ölüm oranını artırdığı saptanmıştır (377). Daha eski ve karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'ya bağlı enfeksiyonların değerlendirildiği başka bir çalışmada karbapenem direncinin mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (378). Zhou ve arkadaşlarının, *Enterobacteriaceae*'larda karbapenem direncinin mortaliteye etkisinin incelendiği bir metaanalizde karbapenem direncinin mortaliteyi anlamlı bir şekilde artırdığı saptanmıştır (379). Yine sepsis tablosundaki

hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada; karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin neden olduğu enfeksiyonların mortaliteyi anlamlı bir şekilde artırdığı bulunmuştur ($p<0,01$) (380). 2024 yılında yayınlanan ve Avrupa'da yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir derlemede karbapenem direncinin *A.baumannii*, *P.aeruginosa* ve *K.pneumoniae* KDE'lerinde mortaliteyi anlamlı bir şekilde arttırdığı belirtilmektedir (381).

Çalışmamızda, etkenlerin MDR olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde bu durumun lehine ve aleyhine sonuçlar bulunduğu görülmüştür. Etkenlerin MDR olmasının KDE'de mortalite için risk faktörü olduğunun tespit edildiği çalışmalar mevcuttur (343, 366). Bununla birlikte literatürde bu bulgunun tersine verilerin de olduğu söylenebilir. Örneğin; Lye ve ark.'nın yaptığı ve Metan ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda MDR olmanın mortalite için risk faktörü olmadığı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,063 ve 0,12) (147, 342).

Bu çalışmada; en fazla pnömoniye sekonder GNKDE geliştiği saptandı. Bu veri literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir. Örneğin; Türkiye'de 2013 yılında yapılan çalışmada da, GNKDE'ye sebep olan en sık odak pnömonidir; odak bulunamayan KDE %44,6'ydı (344). Farklı çalışmalarda primer odakların dağılımının çeşitlilik gösterdiği görülmüştür. Örneğin; enfeksiyon odağı ile mortalite arasındaki ilişkinin incelendiği ve GNKDE olan hematoloji hastalarında yapılan çalışmada primer KDE en fazla orana sahipti (%71), pnömoninin oranı ise düşüktü (0,8). Ancak odak-mortalite ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,13$) (345). Bizim çalışmamızda da; enfeksiyon odaklarının dağılımı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,481$). Ancak odak kontrolünün daha dikkatli yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Kolistin, ampisilin-sulbaktam ve gentamisin kullananların yaşıyan hastalardaki oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla; 0,001, 0,001, 0,001). Tigesiklin, meropenem, imipenem ve fosfomisin kullanımı ölenlerde anlamlı şekilde daha fazladır (p değerleri sırasıyla; 0,025, 0,001, 0,004). Kolistin, meropenem kullanım süresi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p değerleri sırasıyla; 0,001 ve 0,015). Ancak özellikle çalışmanın yapıldığı dönemde en fazla tespit edilen etkenler olan *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter türleri*'nin, enfeksiyon odağının ve hastanın kliniğinin göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmasının daha doğru olduğu düşünülmektedir.

Uygun tedavi verilmesinin mortaliteyi etkileyebileceği düşünülmektedir. Bunun için, KDE'ye sebep olan etken kültürde üremeden verilen ampirik tedavinin lokal epidemiyolojik verilere ve direnç profillerine uygun olması gerekmektedir. Ancak tedavinin uygunluğunu değerlendirirken antibiyotiğin başlanma zamanının ve dozunun da göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir. Bu konuda elde edilen veriler yetersiz olduğu için, uygun tedavi ve mortalite arasındaki ilişkinin merkezimizde incelendiği başka çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Ocak 2020 – Aralık 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Bölümü YBÜ'lerinde yatan; 18 yaşından büyük ve en az 72 saat YBÜ'de yatışı sonrasında alınan kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olan ve enfeksiyon düşünülen yatışı sırasında Covid geçirmeyen 202 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

1. Hastaların 133'ü (%65,8) erkekti. Yaş ortalaması 61,11 bulundu. En fazla eşlik eden hastalıklar; nörolojik hastalıklar (%42), hipertansiyon (%39,6) ve maligniteydi (%35,1). Hastalar, en fazla solunum sıkıntısı (%32,2) ve postoperatif takip (%26,7) amaçlı yoğun bakıma kabul edilmişti. Hastaların 143'ü (%70,7) öldü.
2. Toplam 250 kan kültür üremesi oldu. Toplam üremelerin 112'sinde (%44,8) *Klebsiella pneumoniae*, 83'ünde (%33,2) *Acinetobacter türleri* (81 üreme *Acinetobacter baumannii*, bir üreme *Acinetobacter lwoffii*, bir üreme *Acinetobacter spp.*), 29'unda (%11,6) *Pseudomonas aeruginosa*, dördünde (%1,6) *Stenotrophomonas maltophilia*, dördünde (%1,6) *Escherichia coli*, dördünde (%1,6) *Morganella morganii*, dördünde (%1,6) *Enterobacter cloacae*, dördünde (%1,6) *Serratia marcescens*, üçünde (%1,2) *Proteus mirabilis*, ikisinde (%0,8) *Klebsiella aerogenes*, birinde (%0,4) *Citrobacter koseri* saptandı. Tüm üremelerin 213'ü (%85,2) MDR, 202'si (%80,8) karbapenem dirençliydi.
3. En sık primer odak, tüm üremelerin 166'sında (%66,4) tespit edilen pnömoniydi.

4. İleri yaş, multiple komorbiditenin olması, eşlik eden KOAH gibi akciğer hastalıklarının olması ve nötropenik olmak GNKDE’de mortalite için risk faktörüdür. Yatış yapılan yoğun bakım türü mortaliteyi etkilemişti. Batın cerrahisi geçirme durumu, önceden antibiyotik kullanımı, noradrenalin kullanımı mortal seyreden grupta daha fazlaydı.
5. *Acinetobacter türleri* ve *Klebsiella pneumoniae*’nın neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonları ölenlerde daha fazlaydı.
6. Karbapenem direncinin olması mortalite için risk faktörü olarak bulundu.
7. SVO gibi nörolojik hastalıklar, romatolojik hastalıklar ve önceden Covid geçirme öyküsü olanlar yaşayan grupta daha fazlaydı. Yatış süresi yaşayan grupta daha fazlaydı. Nörolojik nedenler ve travmaya bağlı yatışlarda mortalite daha azdı. SSS cerrahisi geçirme, trakeostomi açılma ve peg açılma durumları yaşayan grupta daha fazlaydı.
8. **Kan kültürü alındığı** tarihteki laboratuvar verilerinde; lenfosit, monosit, trombosit, albümin değerleri ölenlerde daha düşüktü; prokalsitonin, kreatinin ve glukoz değerleri ölenlerde daha yüksekti.
9. Hastaların **yoğun bakıma kabul edildiği** tarihteki kan değerlerinden hesaplanan CAO değeri; ölenlerde daha yüksekti. **Kan kültür üremesinin** olduğu tarihteki laboratuvar verileri ile hesaplanan PIV değeri ölenlerde daha düşüktü ve MII 2 değerleri daha yüksekti.

Öneriler;

1. YBÜ'lerindeki GNKDE'da özellikle trakeostomi endikasyonu olanlarda bir an önce bu işlemin yapılması, enteral beslenmenin PEG dahil öncelikli olması mortalitenin azaltılması açısından yararlı olabilir.
2. YBÜ'de yatan ve batin cerrahisi geçirenler hastalarda mortal seyir görüldüğü için daha geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapilerin başlanması mortaliteyi azaltabilir.
3. Yüksek antibiyotik direnç oranları ve mekanizmalarının anlaşılması; bunların önlenmesine yönelik prospektif çalışmalar yapılması mortalite oranını azaltmada katkı sağlayabilir.
4. Yoğun bakımlara yatan tüm hastalarda; **yoğun bakıma kabul edildiği** tarihte CAO indeksi hesaplanması ve GNKDE şüphesi olması halinde daha yüksek tespit edilenlere daha agresif yaklaşımların sergilenmesi mortaliteyi azaltmak için faydalı olabilir. Ancak GNKDE'de CAO eşik değerlerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
5. Yoğun bakımlara yatan ve GNKDE şüphesi olan hastalarda kan kültürü alındığında eş zamanlı olarak PIV değeri ve MII 2 indekslerinin hesaplanması, PIV değeri daha düşük seyredenlerde ve MII 2 değeri daha yüksek seyredenlerde daha agresif yaklaşımların sergilenmesi mortaliteyi azaltmak için faydalı olabilir. Ancak GNKDE'de CAO eşik değerlerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
6. GNKDE gelişen hasta grubunda enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması mortaliteyi azaltacaktır.

7. ÖZET

Artan gram negatif enfeksiyon sıklığı ve antimikrobiyal direnç nedeniyle GNKDE’de morbidite ve mortalite yüksektir. Bu nedenle, risk faktörlerinin anlaşılması mortaliteyi azaltma hedeflerine ulaşmada çok önemlidir.

Bu amaçla Hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon bölümü, yoğun bakım ünitelerinde yatan kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olan ve enfeksiyon düşünülen 202 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların; 133’ü (%65,8) erkek, 69’u (%34,2) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $61,11 \pm 17,0$ bulundu. 202 hastada toplam 250 kan kültür üremesi görüldü. En fazla üreyen bakteriler, 112 (%44,8) *Klebsiella pneumoniae*, 83 (%33,2) *Acinetobacter türleri* idi. Bu iki tür, çalışılan diğer antibiyotiklere büyük oranda dirençli iken kolistine büyük oranda duyarlıydılar. Tüm üremelerin 213’ü (%85,2) MDR’dir. Çalışmamıza dahil olan 202 hastanın 143’ü (%70,7) ölmüştür. Toplam 250 üremenin 213’ünün (%85,2) çok ilaca dirençli (MDR) olduğu saptandı.

Acinetobacter türleri ve *Klebsiella pneumoniae* ‘nın neden olduğu kan dolaşım enfeksiyonları ölenlerde anlamlı derecede daha fazlaydı (p değerleri sırasıyla; 0,003 ve 0,001)

Karbapenem direnci, yaşayan hastaların kan kültür üremelerinin 58’inde (%75,3), ölenlerinkinin 144’ünde (%83,2) mevcuttu. Karbapenem direncinin mortalite açısından risk faktörü olup olmadığı ki-kare orana uygunluk testi ile incelendiğinde ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

İleri yaş, eşlik eden KOAH gibi akciğer hastalıklarının olması, nötropenik olmak, batin cerrahisi geçirmek, önceden antibiyotik kullanımı GNKDE’de mortalite için risk faktörüdür. Multiple komorbiditesi olanların ölüm riski 4,76 kat daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (güven aralığı 2,33-9,75).

Noradrenalin kullanımı mortal seyreden grupta daha fazlaydı. Trakeostomi açılanlarda ve PEG ile beslenenlerde mortalite daha azdı.

Hastaların **yoğun bakıma kabul edildiği** tarihteki kan değerlerinden hesaplanan CAO değeri; ölenlerde daha yüksekti. **Kan kültürünün alındığı** tarihteki laboratuvar verileri ile hesaplanan PIV değeri ölenlerde daha düşüktü ve MII 2 değerleri daha yüksekti.

Sonuç olarak, yüksek bir mortalite oranının söz konusu olduğu hastanemiz YBÜ'lerindeki GNKDE'de özellikle endikasyonu olanlarda bir an önce trakeostomi açılması ve PEG dahil enteral beslenmenin öncelikli olması mortalitenin azaltılması açısından yararlı olabilir. Öte yandan yüksek antibiyotik direnç oranları ve mekanizmalarının anlaşılması; bunların önlenmesine yönelik prospektif çalışmalar yapılması mortaliteyi azaltmada katkı sağlayabilir. PIV, CAO ve MII 2 gibi inflamatuvar indekslerin bu hasta grubunda kullanılması, tedavinin değerlendirilmesine ve düzenlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Gram Negatif Bakteriler, Kan Dolaşım Enfeksiyonları, Mortalite

8. ABSTRACT

Morbidity and mortality in GNBSI are high due to the increase in the prevalence of gram-negative infections and antimicrobial resistance. Therefore, in order to achieve mortality reduction targets, it is very important to understand the risk factors.

The data of 202 patients with gram-negative bacterial growth in blood cultures and suspected infection in the intensive care units of the Anaesthesia and Resuscitation department of our hospital were retrospectively analysed. Of the patients, 133 (65.8%) were male and 69 (34.2%) were female. The mean age of the patients was 61.11 ± 17.0 years. A total of 250 organisms were identified in the blood cultures of 202 patients. The most commonly grown bacteria were *Klebsiella pneumoniae* 112 (44.8%) and *Acinetobacter species* 83 (33.2%). These two types of bacteria were mostly resistant to other antibiotics studied in the trial, whereas they were mostly susceptible to colistin. Of the total 250 isolates, 213 (85.2%) were multidrug resistant (MDR). Of the 202 patients included in this study, 143 (70.7%) died.

Bloodstream infections caused by *Acinetobacter species* and *Klebsiella pneumoniae* were significantly more common in patients who died (p values were 0.003 and 0.001, respectively).

Carbapenem resistance was found in 58 (75.3%) blood culture isolates in the living and 144 (83.2%) in the dead. The difference was statistically significant ($p < 0.001$) when the chi-square proportion test was used to analyse the relationship between carbapenem resistance and mortality ($p < 0.001$).

Older age, concomitant pulmonary diseases such as COPD, neutropenia, abdominal surgery and previous antibiotic use are risk factors for mortality in GNBSI. The risk of death in people with multiple comorbidities was 4.76 times higher and statistically significant (confidence interval 2.33-9.75).

The use of noradrenaline was higher in the death group. Mortality was lower in those who had a tracheostomy and were fed with a PEG. The PIV value calculated from the laboratory data at the time of blood culture collection was lower and the MII 2 values were higher in the patients who had died.

In conclusion, in GNBSI in our ICU, where mortality is high, opening tracheostomy as soon as possible, especially in those with indications, and given priority to enteral nutrition including PEG may be beneficial in reducing mortality. On the other hand, prospective studies aimed at understanding and preventing high rates and mechanisms of antibiotic resistance may help to reduce the risk of mortality. The use of inflammatory indices such as PIV, CAO and MII 2 in this patient group may help to assess and adjust treatment.

Keywords: Gram Negative Bacteria, Bloodstream Infections, Mortality

9. KAYNAKLAR

1. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):501-9. doi: 10.1111/1469-0691.12195.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 13 Eylül Sepsis Günü. [Online], 13 Eylül 2023, <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/13-eylul-sepsis-gunu.html>.
3. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, Jones RN. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):e00355-19. doi: 10.1128/AAC.00355-19.
4. The National Health Service, Guidance on the definition of healthcare associated Gram-negative bloodstream infections, [Online], 2017, https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/08/HCA_BSI_definitions_guidance.pdf
5. Ayhan, Müge, Çoklu İlaç Dirençli Gram-Negatif Mikroorganizmalarla Gelişen Enfeksiyonlarda Yeni Tedavi Seçenekleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2020;73(2):96-101, doi: 10.4274/atfm.galenos.2020.92408
6. Gikas A, Samonis G, Christidou A, Papadakis J, Kofteridis D, Tselentis Y, Tsaparas N. Gram-negative bacteremia in non-neutropenic patients: a 3-year review. *Infection.* 1998;26(3):155-9. doi: 10.1007/BF02771841.
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M., Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.*, 2006; 34(6):1589-96. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
8. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(2):760-6. doi: 10.1128/AAC.49.2.760-766.2005.
9. European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization, Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2021 data, [Online], 2023, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf>
10. Alay H, Yılmaz S, Kesmez Can F. Yoğun bakım ünitelerinde gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında çoklu ilaç direnci ve maliyet analizi: retrospektif çalışma. *FLORA* 2021;26(1):142-50.

11. Şahin Eker H. B., Yoğun Bakımlarda Ortaya Çıkan Kan Dolaşım Enfeksiyonları Gelişimine Etki Eden Risk Faktörlerinin Ve Etken Mikroorganizmaların Değerlendirilmesi, uzmanlık tezi, T.C Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, 2012
12. Garde S, Chodiseti PK, Reddy M. Peptidoglycan: Structure, Synthesis, and Regulation. *EcoSal Plus*. 2021; 9(2). doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2020.
13. Zarakolu Köşker P., Akova M., Gram-Negatif Bakterilerin Temel Mikrobiyolojik Özellikleri ve Sınıflandırması; Genişletilmiş Spektrumlu Betalaktamazlar ve Klinik Önemi, Leblebicioğlu H, Arman D, Ulusoy S., II. Baskı, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012, sayfalar 1-40, 79-90
14. Brown L, Wolf JM, Prados-Rosales R, Casadevall A. Through the wall: extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(10):620-30. doi: 10.1038/nrmicro3480.
15. Nelson G., Greene M., Enterobacteriaceae. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J., 9th ed., Philadelphia, Elsevier, 2020, p. 2669-2685.
16. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(2):123-40. doi: 10.1038/nrmicro818.
17. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(4):822-80. doi: 10.1128/CMR.00022-13.
18. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):e45-e80. doi: 10.1093/cid/cix669.
19. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):602-22. doi: 10.1038/ajg.2016.126.
20. Riddle, M. S., Connor, P., Fraser, J., Porter, C. K., Swierczewski, B., Hutley, E. J., Danboise, B., Simons, M. P., Hulseberg, C., Lalani, T., Gutierrez, R. L., Tribble, D. R., & Study Team, T. T., Trial Evaluating Ambulatory Therapy of Travelers' Diarrhea (TrEAT TD) Study: A Randomized Controlled Trial Comparing 3 Single-Dose Antibiotic Regimens With Loperamide. *Clinical Infectious Diseases*: 2017, An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 65(12), 2008-2017. <https://doi.org/10.1093/cid/cix693>
21. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11(1):142-201. doi: 10.1128/CMR.11.1.142.
22. Charles D. Ericsson, Herbert L. DuPont, Travelers' Diarrhea: Approaches to Prevention and Treatment, *Clinical Infectious Diseases*, 1993, 16 (5) P 616–626, <https://doi.org/10.1093/clind/16.5.616>
23. Madhavan TP, Sakellaris H. Colonization factors of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Adv Appl Microbiol*. 2015;90:155-97. doi: 10.1016/bs.aambs.2014.09.003.
24. Qadri F, Svennerholm AM, Faruque AS, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):465-83. doi: 10.1128/CMR.18.3.465-483.2005.

25. Beatty, M. E., Bopp, C. A., Wells, J. G., Greene, K. D., Puhr, N. D., & Mintz, E. D. Enterotoxin-producing *Escherichia coli* O169:H41, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10(3), 518-521. <https://doi.org/10.3201/eid1003.030268>
26. Ashokkumar B, Kumar JS, Hecht GA, Said HM. Enteropathogenic *Escherichia coli* inhibits intestinal vitamin B1 (thiamin) uptake: studies with human-derived intestinal epithelial Caco-2 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009; 297(4):G825-33. doi: 10.1152/ajpgi.00250.2009.
27. Hicks S, Frankel G, Kaper JB, Dougan G, Phillips AD. Role of intimin and bundle-forming pili in enteropathogenic *Escherichia coli* adhesion to pediatric intestinal tissue in vitro. *Infect Immun*. 1998; 66(4):1570-8. doi: 10.1128/IAI.66.4.1570-1578.1998.
28. Thorén A, Wolde-Mariam T, Stintzing G, Wadström T, Habte D. Antibiotics in the treatment of gastroenteritis caused by enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 1980;141(1):27-31. doi: 10.1093/infdis/141.1.27.
29. Blanco, M., Blanco, J. E., Mora, A., Dahbi, G., Alonso, M. P., González, E. A., Bernárdez, M. I., & Blanco, J., Serotypes, Virulence Genes, and Intimin Types of Shiga Toxin (Verotoxin)-Producing *Escherichia coli* Isolates from Cattle in Spain and Identification of a New Intimin Variant Gene (eae-ξ). *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42(2), 645-651. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.2.645-651.2004>
30. Griffin PM, Ostroff SM, Tauxe RV, Greene KD, Wells JG, Lewis JH, Blake PA. Illnesses associated with *Escherichia coli* O157:H7 infections. A broad clinical spectrum. *Ann Intern Med*. 1988;109(9):705-12. doi: 10.7326/0003-4819-109-9-705.
31. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes RB, Clark WF. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA*. 2003; 290(10):1360-70. doi: 10.1001/jama.290.10.1360.
32. Tzipori S, Gunzer F, Donnenberg MS, de Montigny L, Kaper JB, Donohue-Rolfe A. The role of the eaeA gene in diarrhea and neurological complications in a gnotobiotic piglet model of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection. *Infect Immun*. 1995; 63(9):3621-7. doi: 10.1128/iai.63.9.3621-3627.1995.
33. Crowe SJ, Bottichio L, Shade LN, Whitney BM, Corral N, Melius B, Arends KD, Donovan D, Stone J, Allen K, Rosner J, Beal J, Whitlock L, Blackstock A, Wetherington J, Newberry LA, Schroeder MN, Wagner D, Trees E, Viazis S, Wise ME, Neil KP. Shiga Toxin-Producing *E. coli* Infections Associated with Flour. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2036-2043. doi: 10.1056/NEJMoa1615910.
34. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9464):1073-86. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2.
35. Brown JA, Hite DS, Gillim-Ross LA, Maguire HF, Bennett JK, Patterson JJ, Comstock NA, Watkins AK, Ghosh TS, Vogt RL. Outbreak of shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotype O26: H11 infection at a child care center in Colorado. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(4):379-83. doi: 10.1097/INF.0b013e3182457122. PMID: 22189536.

36. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO, Jelacic S, Boster DR, Watkins SL, Tarr PI. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: a multivariable analysis. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(1):33-41. doi: 10.1093/cid/cis299.
37. Holtz LR, Neill MA, Tarr PI. Acute bloody diarrhea: a medical emergency for patients of all ages. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1887-98. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.059.
38. Nataro, J. P., Hicks, S., Phillips, A. D., Vial, P. A., & Sears, C. L., T84 cells in culture as a model for enteroaggregative *Escherichia coli* pathogenesis. *Infection and Immunity*, 1996, 64(11), 4761-4768. <https://doi.org/10.1128/iai.64.11.4761-4768.1996>
39. Dallman TJ, Chattaway MA, Cowley LA, Doumith M, Tewolde R, Wooldridge DJ, Underwood A, Ready D, Wain J, Foster K, Grant KA, Jenkins C. An investigation of the diversity of strains of enteroaggregative *Escherichia coli* isolated from cases associated with a large multi-pathogen foodborne outbreak in the UK. *PLoS One*. 2014; 9(5):e98103. doi: 10.1371/journal.pone.0098103.
40. Okhuysen PC, Jiang ZD, Carlin L, Forbes C, DuPont HL. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(9):1774-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.30435.x.
41. Bhatnagar S, Bhan MK, Sommerfelt H, Sazawal S, Kumar R, Saini S. Enteroaggregative *Escherichia coli* may be a new pathogen causing acute and persistent diarrhea. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(5):579-83. doi: 10.3109/00365549309008546.
42. Bhan MK, Raj P, Levine MM, Kaper JB, Bhandari N, Srivastava R, Kumar R, Sazawal S. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with persistent diarrhea in a cohort of rural children in India. *J Infect Dis*. 1989;159(6):1061-4. doi: 10.1093/infdis/159.6.1061.
43. Gassama-Sow A, Sow PS, Guèye M, Guèye-N'diaye A, Perret JL, M'boup S, Aïdara-Kane A. Characterization of pathogenic *Escherichia coli* in human immunodeficiency virus-related diarrhea in Senegal. *J Infect Dis*. 2004; 189(1):75-8. doi: 10.1086/380489.
44. Durrer P, Zbinden R, Fleisch F, Altwegg M, Ledergerber B, Karch H, Weber R. Intestinal infection due to enteroaggregative *Escherichia coli* among human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis*. 2000; 182(5):1540-4. doi: 10.1086/315885.
45. Wanke CA, Gerrior J, Blais V, Mayer H, Acheson D. Successful treatment of diarrheal disease associated with enteroaggregative *Escherichia coli* in adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1998;178(5):1369-72. doi: 10.1086/314443.
46. Newitt, S., MacGregor, V., Robbins, V., Bayliss, L., Chattaway, M. A., Dallman, T., Ready, D., Aird, H., Puleston, R., & Hawker, J. (2016). Two Linked Enteroinvasive *Escherichia coli* Outbreaks, Nottingham, UK, *Emerging Infectious Diseases*, 2014, 22(7), 1178-1184. <https://doi.org/10.3201/eid2207.152080>

47. Michelacci V, Prosseda G, Maugliani A, Tozzoli R, Sanchez S, Herrera-León S, Dallman T, Jenkins C, Caprioli A, Morabito S. Characterization of an emergent clone of enteroinvasive *Escherichia coli* circulating in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22(3):287.e11-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.025.
48. Harris JR, Mariano J, Wells JG, Payne BJ, Donnell HD, Cohen ML. Person-to-person transmission in an outbreak of enteroinvasive *Escherichia coli*. *Am J Epidemiol.* 1985;122(2):245-52. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114095.
49. Belotserkovsky I, Sansonetti PJ. Shigella and Enteroinvasive *Escherichia Coli*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2018;416:1-26. doi: 10.1007/82_2018_104.
50. Bando SY, Moreno AC, Albuquerque JA, Amhaz JM, Moreira-Filho CA, Martinez MB. Expression of bacterial virulence factors and cytokines during in vitro macrophage infection by enteroinvasive *Escherichia coli* and *Shigella flexneri*: a comparative study. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010; 105(6):786-91. doi: 10.1590/s0074-02762010000600009.
51. DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med.* 2009; 361(16):1560-9. doi: 10.1056/NEJMcp0904162.
52. Picard B, Garcia JS, Gouriou S, Duriez P, Brahimi N, Bingen E, Elion J, Denamur E. The link between phylogeny and virulence in *Escherichia coli* extraintestinal infection. *Infect Immun.* 1999; 67(2):546-53. doi: 10.1128/IAI.67.2.546-553.1999.
53. Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J Infect Dis.* 2000; 181(5):1753-4. doi: 10.1086/315418.
54. Bidet P, Mahjoub-Messai F, Blanco J, Blanco J, Dehem M, Aujard Y, Bingen E, Bonacorsi S. Combined multilocus sequence typing and O serogrouping distinguishes *Escherichia coli* subtypes associated with infant urosepsis and/or meningitis. *J Infect Dis.* 2007; 196(2):297-303. doi: 10.1086/518897.
55. Moreno E, Andreu A, Pigrau C, Kuskowski MA, Johnson JR, Prats G. Relationship between *Escherichia coli* strains causing acute cystitis in women and the fecal *E. coli* population of the host. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(8):2529-34. doi: 10.1128/JCM.00813-08.
56. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *J Urol.* 1997; 157(3):1127-9.
57. Connell, I., Agace, W., Klemm, P., Schembri, M., Märd, S., & Svanborg, C., Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1996, 93(18), 9827-9832. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9827>
58. Min G, Zhou G, Schapira M, Sun TT, Kong XP. Structural basis of urothelial permeability barrier function as revealed by Cryo-EM studies of the 16 nm uroplakin particle. *J Cell Sci.* 2003; 116(20):4087-94. doi: 10.1242/jcs.00811.
59. Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(38):14170-5. doi: 10.1073/pnas.0602136103.

60. Kim KS, Itabashi H, Gemski P, Sadoff J, Warren RL, Cross AS. The K1 capsule is the critical determinant in the development of *Escherichia coli* meningitis in the rat. *J Clin Invest.* 1992; 90(3):897-905. doi: 10.1172/JCI115965.
61. Siegel JD, McCracken GH Jr. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med.* 1981; 304(11):642-7. doi: 10.1056/NEJM198103123041105.
62. Basmaci R, Bonacorsi S, Bidet P, Biran V, Aujard Y, Bingen E, Béchet S, Cohen R, Levy C. *Escherichia Coli* Meningitis Features in 325 Children From 2001 to 2013 in France. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(5):779-86. doi: 10.1093/cid/civ367.
63. Pabst HF, Kreth HW. Ontogeny of the immune response as a basis of childhood disease. *J Pediatr.* 1980; 97(4):519-34. doi: 10.1016/s0022-3476(80)80003-5.
64. Macutkiewicz C, Carlson G, Clark E, Dobrindt U, Roberts I, Warhurst G. Characterisation of *Escherichia coli* strains involved in transcytosis across gut epithelial cells exposed to metabolic and inflammatory stress. *Microbes Infect.* 2008; 10(4):424-31. doi: 10.1016/j.micinf.2008.01.001.
65. Wolochow H, Hildebrand GJ, Lamanna C. Translocation of microorganisms across the intestinal wall of the rat: effect of microbial size and concentration. *J Infect Dis.* 1966; 116(4):523-8. doi: 10.1093/infdis/116.4.523.
66. Sannes MR, Kuskowski MA, Owens K, Gajewski A, Johnson JR. Virulence factor profiles and phylogenetic background of *Escherichia coli* isolates from veterans with bacteremia and uninfected control subjects. *J Infect Dis.* 2004; 190(12):2121-8. doi: 10.1086/425984.
67. Lefort, A., Panhard, X., Clermont, O., Woerther, L., Branger, C., Mentré, F., Fantin, B., Wolff, M., & Denamur, E., Host Factors and Portal of Entry Outweigh Bacterial Determinants To Predict the Severity of *Escherichia coli* Bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*, 2011, 49(3), 777-783. <https://doi.org/10.1128/JCM.01902-10>
68. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(11):881-7. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70205-0.
69. Brisse S, Fevre C, Passet V, Issenhuth-Jeanjean S, Tournebize R, Diancourt L, Grimont P. Virulent clones of *Klebsiella pneumoniae*: identification and evolutionary scenario based on genomic and phenotypic characterization. *PLoS One.* 2009; 4(3):e4982. doi: 10.1371/journal.pone.0004982.
70. Yeh KM, Kurup A, Siu LK, Koh YL, Fung CP, Lin JC, Chen TL, Chang FY, Koh TH. Capsular serotype K1 or K2, rather than *magA* and *rmpA*, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(2):466-71. doi: 10.1128/JCM.01150-06.
71. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, Pratt NF, Garlick JS, Watson KM, Pilcher DV, McGloughlin SA, Spelman DW, Jenney AWJ, Holt KE. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(2):208-215. doi: 10.1093/cid/cix270.
72. Conlan S, Kong HH, Segre JA. Species-level analysis of DNA sequence data from the NIH Human Microbiome Project. *PLoS One.* 2012; 7(10):e47075. doi: 10.1371/journal.pone.0047075.

73. Anderson DJ, Richet H, Chen LF, Spelman DW, Hung YJ, Huang AT, Sexton DJ, Raoult D. Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents. *J Infect Dis.* 2008; 197(5):752-6. doi: 10.1086/527486.
74. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(3):1028-33. doi: 10.1128/AAC.01020-07.
75. Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10):5873-84. doi: 10.1128/AAC.01019-15.
76. Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus on *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(2):322-31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40310.x.
77. Yang CC, Yen CH, Ho MW, Wang JH. Comparison of pyogenic liver abscess caused by non-*Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004; 37(3):176-84.
78. Liu YC, Cheng DL, Lin CL. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess associated with septic endophthalmitis. *Arch Intern Med.* 1986; 146(10):1913-6.
79. Lin YT, Liu CJ, Yeh YC, Chen TJ, Fung CP. Ampicillin and amoxicillin use and the risk of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Taiwan. *J Infect Dis.* 2013; 208(2):211-7. doi: 10.1093/infdis/jit157.
80. Lin JC, Siu LK, Fung CP, Tsou HH, Wang JJ, Chen CT, Wang SC, Chang FY. Impaired phagocytosis of capsular serotypes K1 or K2 *Klebsiella pneumoniae* in type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8):3084-7. doi: 10.1210/jc.2005-2749.
81. Lee SS, Chen YS, Tsai HC, Wann SR, Lin HH, Huang CK, Liu YC. Predictors of septic metastatic infection and mortality among patients with *Klebsiella pneumoniae* liver abscess. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(5):642-50. doi: 10.1086/590932.
82. Fang CT, Lai SY, Yi WC, Hsueh PR, Liu KL, Chang SC. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(3):284-93. doi: 10.1086/519262.
83. Fung CP, Chang FY, Lee SC, Hu BS, Kuo BI, Liu CY, Ho M, Siu LK. A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut.* 2002; 50(3):420-4. doi: 10.1136/gut.50.3.420.
84. Cheng DL, Liu YC, Yen MY, Liu CY, Wang RS. Septic metastatic lesions of pyogenic liver abscess. Their association with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1991; 151(8):1557-9.
85. Carpenter JL. *Klebsiella* pulmonary infections: occurrence at one medical center and review. *Rev Infect Dis.* 1990; 12(4):672-82. doi: 10.1093/clinids/12.4.672.
86. Janssens JP. Pneumonia in the elderly (geriatric) population. *Curr Opin Pulm Med.* 2005; 11(3):226-30. doi: 10.1097/01.mcp.0000158254.90483.1f.

87. Andraca R, Edson RS, Kern EB. Rhinoscleroma: a growing concern in the United States? Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68(12):1151-7. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60064-0.
88. Togawa A, Toh H, Onozawa K, Yoshimura M, Tokushige C, Shimono N, Takata T, Tamura K. Influence of the bacterial phenotypes on the clinical manifestations in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia patients: A retrospective cohort study. *J Infect Chemother.* 2015; 21(7):531-7. doi: 10.1016/j.jiac.2015.04.004.
89. Chetcuti Zammit S, Azzopardi N, Sant J. Mortality risk score for *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(6):571-6. doi: 10.1016/j.ejim.2014.04.008. Epub 2014 May 9.
90. Tseng CP, Wu HS, Wu TH, Lin YT, Fung CP. Clinical characteristics and outcome of patients with community-onset *Klebsiella pneumoniae* bacteremia requiring intensive care. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013; 46(3):217-23. doi: 10.1016/j.jmii.2012.06.001.
91. Meatherall BL, Gregson D, Ross T, Pitout JD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Am J Med.* 2009; 122(9):866-73. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.034.
92. Tumbarello, M., Spanu, T., Sanguinetti, M., Citton, R., Montuori, E., Leone, F., Fadda, G., & Cauda, R. Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors, Molecular Epidemiology, and Clinical Outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, 50(2), 498-504. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.2.498-504.2006>
93. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, Maor Y, Rahav G. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(1):54-60. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x.
94. Peleg, A. Y., & Hooper, D. C., Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362(19), 1804. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904124>
95. de Pontual L, Ovetchkine P, Rodriguez D, Grant A, Puel A, Bustamante J, Plancoulaine S, Yona L, Lienhart PY, Dehesdin D, Huerre M, Tournebize R, Sansonetti P, Abel L, Casanova JL. Rhinoscleroma: a French national retrospective study of epidemiological and clinical features. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(11):1396-402. doi: 10.1086/592966.
96. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(1):43-8. doi: 10.1128/AAC.50.1.43-48.2006.
97. Nakamura A, Miyake K, Misawa S, Kuno Y, Horii T, Kondo S, Tabe Y, Ohsaka A. Meropenem as predictive risk factor for isolation of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect.* 2013; 83(2):153-5. doi: 10.1016/j.jhin.2012.10.005.
98. Tartof SY, Kuntz JL, Chen LH, Wei R, Puzniak L, Tian Y, Im TM, Takhar HS, Merchant S, Lodise T. Development and Assessment of Risk Scores for Carbapenem and Extensive β -Lactam Resistance Among Adult Hospitalized Patients With *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *JAMA Netw Open.* 2018; 1(6):e183927. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3927.

99. Seki M, Machida H, Yamagishi Y, Yoshida H, Tomono K. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* caused by damaged transesophageal echocardiogram probe used in cardiovascular surgical operations. *J Infect Chemother.* 2013;19(4):677-81. doi: 10.1007/s10156-012-0542-0.
100. Yapıcı O., Akgüneş A., Akgül S., Ekinci B., Pekintürk N., *Pseudomonas Aeruginosa* Suşlarının Direnç Durumunun Yıllar İçindeki Değişimi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2018;5(1):1-4
101. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America; Version 3.0., [Online]; 18.07.2023; <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>
102. Lodise TP, Bonine NG, Ye JM, Folse HJ, Gillard P. Development of a bedside tool to predict the probability of drug-resistant pathogens among hospitalized adult patients with gram-negative infections. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):718. doi: 10.1186/s12879-019-4363-y.
103. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill SS, Pollock D, See I, Soe MM, Walters MS, Dudeck MA. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020; 41(1):1-18. doi: 10.1017/ice.2019.296.
104. Sanders DB, Fink AK. Background and Epidemiology. *Pediatr Clin North Am.* 2016; 63(4):567-84. doi: 10.1016/j.pcl.2016.04.001.
105. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
106. Ratnam, S., Hogan, K., March, S. B., & Butler, R. W, Whirlpool-associated folliculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: Report of an outbreak and review. *Journal of Clinical Microbiology*, 1986, 23(3), 655-659. <https://doi.org/10.1128/jcm.23.3.655-659.1986>
107. Maniatis AN, Karkavitsas C, Maniatis NA, Tsiftsakakis E, Genimata V, Legakis NJ. *Pseudomonas aeruginosa* folliculitis due to non-O:11 serogroups: acquisition through use of contaminated synthetic sponges. *Clin Infect Dis.* 1995; 21(2):437-9. doi: 10.1093/clinids/21.2.437.
108. Ruiz M, Ewig S, Torres A, Arancibia F, Marco F, Mensa J, Sanchez M, Martinez JA. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):923-9. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9901107.
109. Dixon RS, Sydnor CH 4th. Puncture wound pseudomonal osteomyelitis of the foot. *J Foot Ankle Surg.* 1993; 32(4):434-42.
110. van Asperen IA, de Rover CM, Schijven JF, Oetomo SB, Schellekens JF, van Leeuwen NJ, Collé C, Havelaar AH, Kromhout D, Sprenger MW. Risk of otitis externa after swimming in recreational fresh water lakes containing *Pseudomonas aeruginosa*. *BMJ.* 1995; 311(7017):1407-10. doi: 10.1136/bmj.311.7017.1407.

111. Chan MK, Chan PC, Cheng IP, Chan CY, Ng WS. *Pseudomonas* peritonitis in CAPD patients: characteristics and outcome of treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 1989; 4(9):814-7.
112. Kazmi HR, Raffone FD, Kliger AS, Finkelstein FO. *Pseudomonas* exit site infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 2(10):1498-501. doi: 10.1681/ASN.V2101498.
113. Baron AD, Hollander H. *Pseudomonas aeruginosa* bronchopulmonary infection in late human immunodeficiency virus disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148(4):992-6. doi: 10.1164/ajrccm/148.4_Pt_1.992.
114. Hochman S., Phillips M., *Acinetobacter* Species. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J., 9th ed., Philadelphia, Elsevier, 2020, p.2718-2724
115. Richards, A. M., Kwaik, Y. A., & Lamont, R. J., Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Molecular Oral Microbiology*, 2015, 30(1), 2. <https://doi.org/10.1111/omi.12072>
116. Kaplan N, Rosenberg E, Jann B, Jann K. Structural studies of the capsular polysaccharide of *Acinetobacter calcoaceticus* BD4. *Eur J Biochem.* 1985 15;152(2):453-8. doi: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb09218.x..
117. Goel VK, Kapil A. Monoclonal antibodies against the iron regulated outer membrane Proteins of *Acinetobacter baumannii* are bactericidal. *BMC Microbiol.* 2001;1:16. doi: 10.1186/1471-2180-1-16.
118. Leung WS, Chu CM, Tsang KY, Lo FH, Lo KF, Ho PL. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest.* 2006; 129(1):102-9. doi: 10.1378/chest.129.1.102.
119. Anstey NM, Currie BJ, Hassell M, Palmer D, Dwyer B, Seifert H. Community-acquired bacteremic *Acinetobacter* pneumonia in tropical Australia is caused by diverse strains of *Acinetobacter baumannii*, with carriage in the throat in at-risk groups. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(2):685-6. doi: 10.1128/JCM.40.2.685-686.2002.
120. Houang, E. T., Chu, Y. W., Leung, C. M., Chu, K. Y., Berlau, J., Ng, K. C., & Cheng, A. F. (2001). Epidemiology and infection control implications of *Acinetobacter* spp. in Hong Kong. *Journal of clinical microbiology*, 39(1), 228–234. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.1.228-234.2001>
121. Lee LN, Yu CJ, Yang PC, Chen, M. Z., Hsueh, P. R., Lee, L. N., Yu, C. J., Yang, P. C., & Luh, K. T. (2001). Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest*, 120(4), 1072–1077. <https://doi.org/10.1378/chest.120.4.1072>
122. Berg DE, Hershov RC, Ramirez CA, Weinstein RA. Control of nosocomial infections in an intensive care unit in Guatemala City. *Clin Infect Dis.* 1995; 21(3):588-93. doi: 10.1093/clinids/21.3.588.
123. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. Nosocomial Infections Surveillance System. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(5):1133-7. doi: 10.1086/313441.
124. Towner KJ. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009; 73(4):355-63. doi: 10.1016/j.jhin.2009.03.032.
125. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(11):868-73. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01227.x.

126. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(6):848-54. doi: 10.1086/432803.
127. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(3):690-7. doi: 10.1086/314040.
128. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8(11):687-93. doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00487.x.
129. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med.* 2008; 358(12):1271-81. doi: 10.1056/NEJMra070741.
130. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(5):692-9. doi: 10.1086/500202.
131. Munoz-Price LS, Arheart K, Nordmann P, Boulanger AE, Cleary T, Alvarez R, Pizano L, Namias N, Kett DH, Poirel L. Eighteen years of experience with *Acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital. *Crit Care Med.* 2013; 41(12):2733-42. doi: 10.1097/CCM.0b013e318298a541. PMID: 23982021.
132. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M, Giauffret F, Ninin E, Nicolas F, Richet H. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med.* 1998; 129(3):182-9. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00003.
133. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(1):101-6. doi: 10.1086/313902.
134. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, García-Curiel A, Jiménez-Jiménez FJ. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med.* 2005; 31(5):649-55. doi: 10.1007/s00134-005-2598-0.
135. Zhou, H., Yao, Y., Zhu, B., Ren, D., Yang, Q., Fu, Y., Yu, Y., & Zhou, J., Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A retrospective study from a Chinese hospital. *Medicine*, 2019, 98(13). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014937>
136. Corbella X, Montero A, Pujol M, Domínguez MA, Ayats J, Argerich MJ, Garrigosa F, Ariza J, Gudiol F. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(11):4086-95. doi: 10.1128/JCM.38.11.4086-4095.2000.
137. Tacconelli E, Cataldo MA, De Pascale G, Manno D, Spanu T, Cambieri A, Antonelli M, Sanguinetti M, Fadda G, Cauda R. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus complex. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(5):1130-7. doi: 10.1093/jac/dkn289.

138. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(10):741-6. doi: 10.3109/00365548.2010.489568.
139. Vitkauskiene A, Dambrauskiene A, Cerniauskiene K, Rimdeika R, Sakalauskas R. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scand J Infect Dis.* 2013; 45(3):213-8. doi: 10.3109/00365548.2012.724178.
140. Karruli A, Boccia F, Gagliardi M, Patauner F, Ursi MP, Sommesse P, De Rosa R, Murino P, Ruocco G, Corcione A, Andini R, Zampino R, Durante-Mangoni E. Multidrug-Resistant Infections and Outcome of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience. *Microb Drug Resist.* 2021; 27(9):1167-1175. doi: 10.1089/mdr.2020.0489.
141. Davis JS, McMillan M, Swaminathan A, Kelly JA, Piera KE, Baird RW, Currie BJ, Anstey NM. A 16-year prospective study of community-onset bacteremic *Acinetobacter* pneumonia: low mortality with appropriate initial empirical antibiotic protocols. *Chest.* 2014; 146(4):1038-1045. doi: 10.1378/chest.13-3065.
142. Chen HP, Chen TL, Lai CH, et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian yu gan ran za zhi.* 2005; 38(2):127-136.
143. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore).* 1995; 74(6):340-9. doi: 10.1097/00005792-199511000-00004.
144. García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Barrero-Almodóvar AE, Gili-Miner M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(7):939-46. doi: 10.1086/322584.
145. Gómez J, Simarro E, Baños V, Requena L, Ruiz J, García F, Canteras M, Valdés M. Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18(5):358-61. doi: 10.1007/pl00015019.
146. Tilley PA, Roberts FJ. Bacteremia with *Acinetobacter* species: risk factors and prognosis in different clinical settings. *Clin Infect Dis.* 1994; 18(6):896-900. doi: 10.1093/clinids/18.6.896.
147. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med.* 2009; 20(5):540-4. doi: 10.1016/j.ejim.2009.05.005.
148. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendía JL, Ortiz C, Cobacho AR. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(6):1026-32. doi: 10.1093/clinids/22.6.1026.
149. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, Lin YT, Tseng FC, Chen TL, Fung CP. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(2):209-15. doi: 10.1093/cid/cis385.

150. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Zorzet, A., Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2018, 18(3), 318-327. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
151. Rice LB., Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1079-81. doi: 10.1086/533452.
152. Hartstein AI, Rashad AL, Liebler JM, Actis LA, Freeman J, Rourke JW Jr, Stibolt TB, Tolmasky ME, Ellis GR, Crosa JH. Multiple intensive care unit outbreak of *Acinetobacter calcoaceticus* subspecies *anitratus* respiratory infection and colonization associated with contaminated, reusable ventilator circuits and resuscitation bags. *Am J Med*. 1988; 85(5):624-31. doi: 10.1016/s0002-9343(88)80233-x.
153. Greenberg D., *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia* Complex,., Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J., 9th ed., Philadelphia, Elsevier, 2020, p. 2700-2705.
154. Jucker, B. A., Harms, H., & Zehnder, A. J., Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia* 70401 to glass and Teflon. *Journal of Bacteriology*, 1996, 178(18), 5472-5479. <https://doi.org/10.1128/jb.178.18.5472-5479.1996>
155. Avison MB, Higgins CS, von Heldreich CJ, Bennett PM, Walsh TR. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 beta-lactamase genes of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(2):413-9. doi: 10.1128/AAC.45.2.413-419.2001.
156. Crowder MW, Walsh TR, Banovic L, Pettit M, Spencer J. Overexpression, purification, and characterization of the cloned metallo-beta-lactamase L1 from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42(4):921-6. doi: 10.1128/AAC.42.4.921.
157. Saino Y, Inoue M, Mitsuhashi S. Purification and properties of an inducible cephalosporinase from *Pseudomonas maltophilia* GN12873. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984; 25(3):362-5. doi: 10.1128/AAC.25.3.362.
158. Walsh TR, MacGowan AP, Bennett PM. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997; 41(7):1460-4. doi: 10.1128/AAC.41.7.1460.
159. Mojica MF, Rutter JD, Taracila M, Abriata LA, Fouts DE, Papp-Wallace KM, Walsh TJ, LiPuma JJ, Vila AJ, Bonomo RA. Population Structure, Molecular Epidemiology, and β -Lactamase Diversity among *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates in the United States. *mBio*. 2019;10(4):e00405-19. doi: 10.1128/mBio.00405-19.
160. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016, [Online], https://www.eucast.org/eucast_news/news_singleview?tx_ttnews%5Btt_news%5D=158&cHash=3a1c7d557765db30933733dee416aced

161. Paez JI, Tengan FM, Barone AA, Levin AS, Costa SF. Factors associated with mortality in patients with bloodstream infection and pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27(10):901-6. doi: 10.1007/s10096-008-0518-2.
162. Kwa AL, Low JG, Lim TP, Leow PC, Kurup A, Tam VH. Independent predictors for mortality in patients with positive *Stenotrophomonas maltophilia* cultures. *Ann Acad Med Singap*. 2008; 37(10):826-30.
163. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11(1):57-80. doi: 10.1128/CMR.11.1.57.
164. Elting LS, Khardori N, Bodey GP, Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990; 11(3):134-8. doi: 10.1086/646136.
165. del Toro MD, Rodríguez-Bano J, Herrero M, Rivero A, García-Ordóñez MA, Corzo J, Pérez-Cano R; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Clinical epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection: a multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81(3):228-39. doi: 10.1097/00005792-200205000-00006.
166. Muder, R. R., Harris, A. P., Muller, S., Edmond, M., Chow, J. W., Papadakis, K., Wagener, M. W., Bodey, G. P., & Steckelberg, J. M., Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: A prospective, multicenter study of 91 episodes. *Clinical Infectious Diseases*, 1996, 22(3), 508-512. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.3.508>
167. Carmeli Y, Samore MH. Comparison of treatment with imipenem vs. ceftazidime as a predisposing factor for nosocomial acquisition of *Stenotrophomonas maltophilia*: a historical cohort study. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(6):1131-4. doi: 10.1086/513652.
168. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28(7):719-30. doi: 10.1007/s10096-009-0709-5.
169. Brooke, J. S, *Stenotrophomonas maltophilia*: An Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 2011, 25(1), 2-41. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11>
170. Ibn Saied W, Merceron S, Schwebel C, Le Monnier A, Oziel J, Garrouste-Orgeas M, Marcotte G, Ruckly S, Souweine B, Darmon M, Bouadma L, de Montmollin E, Mourvillier B, Reignier J, Papazian L, Siami S, Azoulay E, Bédos JP, Timsit JF. Ventilator-associated pneumonia due to *Stenotrophomonas maltophilia*: Risk factors and outcome. *J Infect*. 2020; 80(3):279-285. doi: 10.1016/j.jinf.2019.10.021.
171. Boktour M, Hanna H, Ansari S, Bahna B, Hachem R, Tarrand J, Rolston K, Safdar A, Raad I. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. *Cancer*. 2006;106(9):1967-73. doi: 10.1002/cncr.21846.
172. Lai CH, Wong WW, Chin C, Huang CK, Lin HH, Chen WF, Yu KW, Liu CY. Central venous catheter-related *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia and associated relapsing bacteraemia in haematology and oncology patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(10):986-91. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01511.x.

173. Saugel B, Eschermann K, Hoffmann R, Hapfelmeier A, Schultheiss C, Phillip V, Eyer F, Laugwitz KL, Schmid RM, Huber W. *Stenotrophomonas maltophilia* in the respiratory tract of medical intensive care unit patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(7):1419-28. doi: 10.1007/s10096-011-1459-8.
174. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kapaskelis AM, Dimopoulos G. Attributable mortality of *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review of the literature. *Future Microbiol*. 2009; 4(9):1103-9. doi: 10.2217/fmb.09.84.
175. Paez JI, Costa SF. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2008; 70(2):101-8. doi: 10.1016/j.jhin.2008.05.020.
176. Barchitta M, Cipresso R, Giaquinta L, Romeo MA, Denaro C, Pennisi C, Agodi A. Acquisition and spread of *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia* in intensive care patients. *Int J Hyg Environ Health*. 2009; 212(3):330-7. doi: 10.1016/j.ijheh.2008.07.001.
177. Holmes, C. L., Anderson, M. T., T. Mobley, H. L., & Bachman, M. A., Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews*, 2021, 34(2). <https://doi.org/10.1128/CMR.00234-20>
178. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006;10(4):320-5. doi: 10.1016/j.ijid.2005.07.003.
179. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2015; 37:129-34. doi: 10.1016/j.ijid.2015.06.024.
180. Hoelle J, Johnson JR, Johnston BD, Kinkle B, Boczek L, Ryu H, Hayes S. Survey of US wastewater for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Water Health*. 2019; 17(2):219-226. doi: 10.2166/wh.2019.165.
181. Johnson, J. R., Stell, A. L., & Delavari, P., Canine Feces as a Reservoir of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. *Infection and Immunity*, 2001, 69(3), 1306-1314. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.3.1306-1314.2001>
182. Smith AR, Vowles M, Horth RZ, Smith L, Rider L, Wagner JM, Sangster A, Young EL, Schuckel H, Stewart J, Gruninger RJ, Rossi A, Oakeson KF, Nakashima AK. Infection control response to an outbreak of OXA-23 carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a skilled nursing facility in Utah. *Am J Infect Control*. 2021; 49(6):792-799. doi: 10.1016/j.ajic.2020.11.012.
183. Araos R., D'Agata E., *Pseudomonas aeruginosa* and other pseudomonas species, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennett J. E., Dolin R., Blaser M. J., 9th ed., Philadelphia, Elsevier, 2020, p. 2686-2699.
184. Al-Hasan, M. N., Lahr, B. D., Eckel-Passow, J. E., & Baddour, L. M., Seasonal Variation in *Escherichia coli* Bloodstream Infection: A Population-Based Study. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2009, 15(10), 947. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02877.x>

185. Perencevich EN, McGregor JC, Shardell M, Furuno JP, Harris AD, Morris JG Jr, Fisman DN, Johnson JA. Summer Peaks in the Incidences of Gram-Negative Bacterial Infection Among Hospitalized Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(12):1124-31. doi: 10.1086/592698.
186. Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(10):934-40. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03954.x.
187. Alcorn K, Gerrard J, Macbeth D, Steele M. Seasonal variation in health care-associated bloodstream infection: increase in the incidence of gram-negative bacteremia in nonhospitalized patients during summer. *Am J Infect Control*. 2013; 41(12):1205-8. doi: 10.1016/j.ajic.2013.05.019.
188. Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3(6):915-22. doi: 10.1586/14787210.3.6.915.
189. Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, Guglielmo BJ. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med*. 2002; 112(3):204-11. doi: 10.1016/s0002-9343(01)01092-0.
190. Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martínez JA, Marco F, López MJ, Soriano A, Horcajada JP, Gatell JM, Richart C. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. *QJM*. 2003; 96(3):227-34. doi: 10.1093/qjmed/hcg031.
191. Velasco E, Byington R, Martins CA, Schirmer M, Dias LM, Gonçalves VM. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; 22(3):137-43. doi: 10.1007/s10096-003-0894-6.
192. Shmuely H, Pitlik S, Yahav J, Samra Z, Leibovici L. Seven-year study of bacteremia in hospitalized patients on chronic hemodialysis in a single tertiary hospital. *Ren Fail*. 2003; 25(4):579-88. doi: 10.1081/jdi-120022549.
193. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. *Stenotrophomonas* (Xanthomonas) maltophilia as an emerging opportunistic pathogen in association with HIV infection: a 10-year surveillance study. *Infection*. 2003; 31(3):155-61. doi: 10.1007/s15010-003-3113-6.
194. Abbott KC, Napier MG, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial septicemia in patients with end stage renal disease due to diabetes on the renal transplant waiting list. *J Nephrol*. 2002; 15(3):248-54.
195. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, Sidjabat H, Silvey A, Masters J, Rice M, Freeman JT. *Escherichia coli* bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(10):1406-12. doi: 10.1093/cid/cis194.
196. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (5):CD006576. doi: 10.1002/14651858.CD006576.pub2..

197. Anderson DJ, Shimpi RA, McDonald JR, Branch MS, Kanafani ZA, Harger J, Ely TM, Sexton DJ, Kaye KS. Infectious complications following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: an automated surveillance system for detecting postprocedure bacteremia. *Am J Infect Control*. 2008; 36(8):592-4. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.023.
198. Mitchell E, Pearce MS, Roberts A. Gram-negative bloodstream infections and sepsis: risk factors, screening tools and surveillance. *Br Med Bull*. 2019; 132(1):5-15. doi: 10.1093/bmb/ldz033.
199. Tong MJ. Septic complications of war wounds. *JAMA*. 1972; 219(8):1044-7.
200. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53(45):1063-6.
201. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(8):1218-24. doi: 10.3201/1108.050103.
202. Källman O, Lundberg C, Wretling B, Ortqvist A. Gram-negative bacteria from patients seeking medical advice in Stockholm after the tsunami catastrophe. *Scand J Infect Dis*. 2006; 38(6-7):448-50. doi: 10.1080/00365540500452499.
203. Blossom D, Noble-Wang J, Su J, Pur S, Chemaly R, Shams A, Jensen B, Pascoe N, Gullion J, Casey E, Hayden M, Arduino M, Budnitz DS, Raad I, Trenholme G, Srinivasan A; Serratia in Prefilled Syringes Investigation Team Group. Multistate outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infections caused by contamination of prefilled heparin and isotonic sodium chloride solution syringes. *Arch Intern Med*. 2009; 169(18):1705-11. doi: 10.1001/archinternmed.2009.290.
204. Moehring RW, Lewis SS, Isaacs PJ, Schell WA, Thomann WR, Althaus MM, Hazen KC, Dicks KV, Lipuma JJ, Chen LF, Sexton DJ. Outbreak of bacteremia due to *Burkholderia contaminans* linked to intravenous fentanyl from an institutional compounding pharmacy. *JAMA Intern Med*. 2014; 174(4):606-12. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13768.
205. Deng S, Feng S, Wang W, Zhu H, Gong Y. Bacterial Distribution and Risk Factors of Nosocomial Blood Stream Infection in Neurologic Patients in the Intensive Care Unit. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019; 20(1):25-30. doi: 10.1089/sur.2018.085.
206. Al-Hasan MN, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Impact of healthcare-associated acquisition on community-onset Gram-negative bloodstream infection: a population-based study: healthcare-associated Gram-negative BSI. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(6):1163-71. doi: 10.1007/s10096-011-1424-6.
207. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, Harbarth S, Anderson DJ, Karchmer AW, Schwaber MJ, Carmeli Y. Gram-negative bacteremia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5):580-6. doi: 10.1086/596709.
208. Scott Bergman, PharmD; Jasmine Marcelin, MD; Molly Miller, PharmD; Jonathon Ryder, Guidance on management of uncomplicated bloodstream infections from Gram-negative organisms, Nebraska, University of. UNMC ID Launches Program to Improve Health Equity; [Online], 2023; https://www.unmc.edu/intmed/_documents/id/asp/gram_negative_bacteremia_guidance_8-2023.pdf

209. Turjeman A, von Dach E, Molina J, Franceschini E, Koppel F, Yelin D, Dishon-Benattar Y, Mussini C, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Huttner A, Paul M, Leibovici L, Yahav D. Duration of antibiotic treatment for Gram-negative bacteremia - Systematic review and individual participant data (IPD) meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022; 55:101750. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101750. PMID: 36483269; PMCID: PMC9722443.
210. Warning, FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed. Food and Drug Administration. [Online], 2010, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline>.
211. Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 26(6):463-72. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.08.016.
212. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(3):457.
213. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36(1):296-327. doi: 10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41.
214. Heil EL, Bork JT, Abbo LM, et al. Optimizing the Management of Uncomplicated Gram-Negative Bloodstream Infections: Consensus Guidance Using a Modified Delphi Process. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(10), doi:10.1093/ofid/ofab434
215. von Dach E, Albrich WC, Brunel AS, Prendki V, Cuvelier C, Flury D, Gayet-Ageron A, Huttner B, Kohler P, Lemmenmeier E, McCallin S, Rossel A, Harbarth S, Kaiser L, Bochud PY, Huttner A. Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 323(21):2160-2169. doi: 10.1001/jama.2020.6348.

216. Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, [Online], ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS IN THE UNITED STATES, 2019, <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
217. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37(11):1288-1301. doi: 10.1017/ice.2016.174.
218. Duffy N, Karlsson M, Reses HE, Campbell D, Daniels J, Stanton RA, Janelle SJ, Schutz K, Bamberg W, Rebolledo PA, Bower C, Blakney R, Jacob JT, Phipps EC, Flores KG, Dumyati G, Kopin H, Tsay R, Kainer MA, Muleta D, Byrd-Warner B, Grass JE, Lutgring JD, Rasheed JK, Elkins CA, Magill SS, See I. Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales in five US sites participating in the Emerging Infections Program, 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022; 43(11):1586-1594. doi: 10.1017/ice.2021.496.
219. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):e103-e120. doi:10.1093/cid/ciq257
220. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 63(1):e02165-18. doi: 10.1128/AAC.02165-18.
221. Ito R, Mustapha MM, Tomich AD, Callaghan JD, McElheny CL, Mettus RT, Shanks RMQ, Sluis-Cremer N, Doi Y. Widespread Fosfomycin Resistance in Gram-Negative Bacteria Attributable to the Chromosomal *fosA* Gene. *mBio.* 2017; 8(4):e00749-17. doi: 10.1128/mBio.00749-17.
222. Elliott ZS, Barry KE, Cox HL, Stoesser N, Carroll J, Vegesana K, Kotay S, Sheppard AE, Wailan A, Crook DW, Parikh H, Mathers AJ. The Role of *fosA* in Challenges with Fosfomycin Susceptibility Testing of Multispecies *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Clinical Isolates. *J Clin Microbiol.* 2019; 57(10):e00634-19. doi: 10.1128/JCM.00634-19.
223. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.

224. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial, JAMA. 2019; 321(23):2370: 984-994. doi:10.1001/jama.2018.12163
225. Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. Nat Rev Microbiol. 2019 May;17(5):295-306. doi: 10.1038/s41579-019-0159-8. Erratum in: Nat Rev Microbiol. 2019 Jul;17(7):459. Erratum in: Nat Rev Microbiol. 2019;17(7):459-460.
226. Jacobs MR, Abdelhamed AM, Good CE, Rhoads DD, Hujer KM, Hujer AM, Domitrovic TN, Rudin SD, Richter SS, van Duin D, Kreiswirth BN, Greco C, Fouts DE, Bonomo RA. ARGONAUT-I: Activity of Cefiderocol (S-649266), a Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria, Including Carbapenem-Resistant Nonfermenters and Enterobacteriaceae with Defined Extended-Spectrum β -Lactamases and Carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 63(1):e01801-18. doi: 10.1128/AAC.01801-18.
227. Karlowsky JA, Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015. Int J Antimicrob Agents. 2019;53(4):456-466. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.007.
228. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ; Antibacterial Resistance Leadership Group. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. Clin Infect Dis. 2019; 69(8):1446-1455. doi: 10.1093/cid/ciz173.
229. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2009; 22(1):161-182, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00036-08.
230. Sanders CC, Bradford PA, Ehrhardt AF, Bush K, Young KD, Henderson TA, Sanders WE Jr. Penicillin-binding proteins and induction of AmpC beta-lactamase. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(9):2013-5. doi: 10.1128/AAC.41.9.2013.
231. Weber DA, Sanders CC. Diverse potential of beta-lactamase inhibitors to induce class I enzymes. Antimicrob Agents Chemother. 1990; 34(1):156-8. doi: 10.1128/AAC.34.1.156.
232. Kurpiel PM, Hanson ND. Point mutations in the *inc* antisense RNA gene are associated with increased plasmid copy number, expression of blaCMY-2 and resistance to piperacillin/tazobactam in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 2012; 67(2):339-45. doi: 10.1093/jac/dkr479.
233. Endimiani A, Doi Y, Bethel CR, Taracila M, Adams-Haduch JM, O'Keefe A, Hujer AM, Paterson DL, Skälweit MJ, Page MG, Drawz SM, Bonomo RA. Enhancing resistance to cephalosporins in class C beta-lactamases: impact of Gly214Glu in CMY-2. Biochemistry. 2010; 49(5):1014-23. doi: 10.1021/bi9015549.
234. Dahyot S, Mammeri H. Hydrolysis spectrum extension of CMY-2-like β -lactamases resulting from structural alteration in the Y-X-N loop. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(3):1151-6. doi: 10.1128/AAC.05630-11.

235. Custodio MM, Sanchez D, Anderson B, Ryan KL, Walraven C, Mercier RC. Emergence of Resistance in *Klebsiella aerogenes* to Piperacillin-Tazobactam and Ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65(2):e01038-20. doi: 10.1128/AAC.01038-20.
236. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M. Activity of ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with potent beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(10):2831-7. doi: 10.1128/AAC.45.10.2831-2837.2001.
237. Hancock RE, Bellido F. Antibacterial in vitro activity of fourth generation cephalosporins. *J Chemother*. 1996; 8 Suppl 2:31-6.
238. Negri MC, Baquero F. In vitro selective concentrations of cefepime and ceftazidime for AmpC beta-lactamase hyperproducer *Enterobacter cloacae* variants. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5 Suppl 1:S25-S28. doi: 10.1111/j.1469-0691.1999.tb00721.x.
239. Lee NY, Lee CC, Li CW, Li MC, Chen PL, Chang CM, Ko WC. Cefepime Therapy for Monomicrobial *Enterobacter cloacae* Bacteremia: Unfavorable Outcomes in Patients Infected by Cefepime-Susceptible Dose-Dependent Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(12):7558-63. doi: 10.1128/AAC.01477-15.
240. Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, Stone GG, Sahm DF. Activity of Ceftazidime-Avibactam against Extended-Spectrum- and AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Collected in the INFORM Global Surveillance Study from 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60(5):2849-57. doi: 10.1128/AAC.02286-15.
241. Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Zhanel M, Lagacé-Wiens PRS, Walkty A, Denisuk A, Golden A, Gin AS, Hoban DJ, Lynch JP 3rd, Karlowsky JA. Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs*. 2018; 78(1):65-98. doi: 10.1007/s40265-017-0851-9.
242. Tselepis L, Langley GW, Aboklaish AF, Widlake E, Jackson DE, Walsh TR, Schofield CJ, Brem J, Tyrrell JM. In vitro efficacy of imipenem-relebactam and cefepime-AAI101 against a global collection of ESBL-positive and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56(1):105925. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105925.
243. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.). Division of Healthcare Quality Promotion, [Online], Facility guidance for control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) : November 2015 update – CRE; 2015, <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/79104>
244. Shropshire WC, Aitken SL, Pifer R, Kim J, Bhatti MM, Li X, Kalia A, Galloway-Peña J, Sahasrabhojane P, Arias CA, Greenberg DE, Hanson BM, Shelburne SA. IS26-mediated amplification of blaOXA-1 and blaCTX-M-15 with concurrent outer membrane porin disruption associated with de novo carbapenem resistance in a recurrent bacteraemia cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(2):385-395. doi: 10.1093/jac/dkaa447.
245. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293(8):949-55. doi: 10.1001/jama.293.8.949.

246. Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime vs ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307(6):583-9. doi: 10.1001/jama.2012.80.
247. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, Behle TF, Bordinhão RC, Wang J, Forrest A, Nation RL, Li J, Zavascki AP. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(4):524-31. doi: 10.1093/cid/cit334.
248. Sorlí L, Luque S, Li J, Campillo N, Danés M, Montero M, Segura C, Grau S, Horcajada JP. Colistin for the treatment of urinary tract infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Dose is critical. *J Infect*. 2019; 79(3):253-261. doi: 10.1016/j.jinf.2019.06.011.
249. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(6):661-673. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4.
250. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, Vazquez J, Zaitsev V, Bidair M, Chorvat E, Dragoescu PO, Fedosiuk E, Horcajada JP, Murta C, Sarychev Y, Stoev V, Morgan E, Fusaro K, Griffith D, Lomovskaya O, Alexander EL, Loutit J, Dudley MN, Giamarellos-Bourboulis EJ. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(8):788-799. doi: 10.1001/jama.2018.0438.
251. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, Tenke P, Nagata TD. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(12):1319-1328. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30554-1.
252. Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, Akers W, Lee YC, Brown ML, Du J, Pedley A, Kartsonis NA, Paschke A. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(9):2616-2626. doi: 10.1093/jac/dkx139.
253. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, Lodise TP, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Portsmouth S, Torre-Cisneros J, Toyozumi K, Wunderink RG, Nagata TD. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):226-240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.

254. Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, Kahlmeter G, Kuylensstierna N, Lannergård A, Otto G, Settergren B, Ekman GS. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 380(9840):484-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60608-4.
255. Ren H, Li X, Ni ZH, Niu JY, Cao B, Xu J, Cheng H, Tu XW, Ren AM, Hu Y, Xing CY, Liu YH, Li YF, Cen J, Zhou R, Xu XD, Qiu XH, Chen N. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49(3):499-507. doi: 10.1007/s11255-017-1507-0.
256. Elbaz M, Zadka H, Weiss-Meilik A, Ben-Ami R. Effectiveness and safety of an institutional aminoglycoside-based regimen as empirical treatment of patients with pyelonephritis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(8):2307-2313. doi: 10.1093/jac/dkaa148.
257. Chou A, Welch E, Hunter A, Trautner BW. Antimicrobial Treatment Options for Difficult-to-Treat Resistant Gram-Negative Bacteria Causing Cystitis, Pyelonephritis, and Prostatitis: A Narrative Review. *Drugs*. 2022; 82(4):407-438. doi: 10.1007/s40265-022-01676-5.
258. Spiliopoulou I, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM global surveillance programme (2015-17). *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(2):384-391. doi: 10.1093/jac/dkz456.
259. Castanheira M, Doyle TB, Collingsworth TD, Sader HS, Mendes RE. Increasing frequency of OXA-48-producing Enterobacterales worldwide and activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and comparators against these isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(12):3125-3134. doi: 10.1093/jac/dkab306.
260. Castanheira, M., Doyle, T. B., Kantro, V., Mendes, R. E., & Shortridge, D., Meropenem-Vaborbactam Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacterales Isolates Collected in U.S. Hospitals during 2016 to 2018. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020, 64(2). <https://doi.org/10.1128/AAC.01951-19>
261. Pfaller MA, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK, Castanheira M., In vitro activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 52(2):144-150. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.02.021.
262. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Anacker M, VonBank B, Vagnone PS, Witwer M, Castanheira M, Johnson JR. Activity of Imipenem-Relebactam against Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from the United States in Relation to Clonal Background, Resistance Genes, Coresistance, and Region. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(5):e02408-19. doi: 10.1128/AAC.02408-19.

263. Horwich-Scholefield S, Lloyd T, Varghese V, Yette E, Huang S, Pandori M. Imipenem-Relebactam Susceptibility and Genotypic Characteristics of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Identified during Population-Based Surveillance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(11):e0228820. doi: 10.1128/AAC.02288-20.
264. Haidar G, Clancy CJ, Chen L, Samanta P, Shields RK, Kreiswirth BN, Nguyen MH. Identifying Spectra of Activity and Therapeutic Niches for Ceftazidime-Avibactam and Imipenem-Relebactam against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):e00642-17. doi: 10.1128/AAC.00642-17.
265. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65(8):e0217120. doi: 10.1128/AAC.02171-20.
266. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(3):450-70. doi: 10.1128/CMR.05041-11.
267. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
268. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, Palmore TN, Rhee C, Klompas M, Dekker JP, Powers JH 3rd, Suffredini AF, Hooper DC, Fridkin S, Danner RL; National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH-ARORI). Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis.* 2018;67(12):1803-1814. doi: 10.1093/cid/ciy378.
269. Karlowsky JA, Lob SH, DeRyke CA, Hilbert DW, Wong MT, Young K, Siddiqui F, Motyl MR, Sahm DF. In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam, Imipenem-Relebactam, Ceftazidime-Avibactam, and Comparators against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Collected in United States Hospitals According to Results from the SMART Surveillance Program, 2018 to 2020. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022;66(5):e0018922. doi: 10.1128/aac.00189-22.
270. Khalili Y, Yekani M, Goli HR, Memar MY. Characterization of carbapenem-resistant but cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2019;66(4):529-540. doi: 10.1556/030.66.2019.036.
271. Campana EH, Xavier DE, Petrolini FV, Cordeiro-Moura JR, Araujo MR, Gales AC. Carbapenem-resistant and cephalosporin-susceptible: a worrisome phenotype among *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(1):57-62. doi: 10.1016/j.bjid.2016.10.008.
272. Zeng ZR, Wang WP, Huang M, Shi LN, Wang Y, Shao HF. Mechanisms of carbapenem resistance in cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(3):268-70. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.11.014.

273. Zaidenstein R, Miller A, Tal-Jasper R, Ofer-Friedman H, Sklarz M, Katz DE, Lazarovitch T, Lephart PR, Mengesha B, Tzuman O, Dadon M, Daniel C, Moran-Gilad J, Marchaim D. Therapeutic Management of *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection Non-Susceptible to Carbapenems but Susceptible to "Old" Cephalosporins and/or to Penicillins. *Microorganisms*. 2018;6(1):9. doi: 10.3390/microorganisms6010009.
274. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet*. 2015;385(9981):1949-1956. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0.
275. Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q; Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology*. 2012; 117(6):1364-80. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182755d7a.
276. Maselli DJ, Keyt H, Restrepo MI. Inhaled Antibiotic Therapy in Chronic Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1062. doi: 10.3390/ijms18051062.
277. Timsit JF, Paul M, Shields RK, Echols R, Baba T, Yamano Y, Portsmouth S. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. *Clin Infect Dis*. 2022;75(6):1081-1084. doi: 10.1093/cid/ciac078.
278. Mushtaq S, Sadouki Z, Vickers A, Livermore DM, Woodford N. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(12):e01582-20. doi: 10.1128/AAC.01582-20.
279. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):1012. doi: 10.3390/antibiotics10081012.
280. Vijayakumar S, Biswas I, Veeraraghavan B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp.: an update. *Future Sci OA*. 2019;5(6):FSO395. doi: 10.2144/fsoa-2018-0127.
281. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, Pitt TL. The role of ISAba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;258(1):72-7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00195.x.
282. Penwell WF, Shapiro AB, Giacobbe RA, Gu RF, Gao N, Thresher J, McLaughlin RE, Huband MD, DeJonge BL, Ehmann DE, Miller AA. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 ;59(3):1680-9. doi: 10.1128/AAC.04808-14.
283. McLeod SM, Shapiro AB, Moussa SH, Johnstone M, McLaughlin RE, de Jonge BLM, Miller AA. Frequency and Mechanism of Spontaneous Resistance to Sulbactam Combined with the Novel β -Lactamase Inhibitor ETX2514 in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2):e01576-17. doi: 10.1128/AAC.01576-17.

284. Krizova L, Poirel L, Nordmann P, Nemec A. TEM-1 β -lactamase as a source of resistance to sulbactam in clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2786-91. doi: 10.1093/jac/dkt275.
285. Nemec A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J Med Microbiol.* 2004;53(Pt 12):1233-1240. doi: 10.1099/jmm.0.45716-0.
286. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl 2:S49-56. doi: 10.1086/504477.
287. Castanheira M, Deshpande LM, Woosley LN, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. Activity of plazomicin compared with other aminoglycosides against isolates from European and adjacent countries, including Enterobacteriaceae molecularly characterized for aminoglycoside-modifying enzymes and other resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3346-3354. doi: 10.1093/jac/dky344.
288. KS, Kaye. Trial for the Treatment of Extensively Drug-Resistant Gram-negative Bacilli, [Online], 2021, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597973>.
289. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, Skiada A, Andini R, Eliakim-Raz N, Nutman A, Zusman O, Antoniadou A, Pafundi PC, Adler A, Dickstein Y, Pavleas I, Zampino R, Daitch V, Bitterman R, Zayyad H, Koppel F, Levi I, Babich T, Friberg LE, Mouton JW, Theuretzbacher U, Leibovici L. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(4):391-400. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9.
290. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5598-601. doi: 10.1128/AAC.02435-13.
291. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2013;57(3):349-358. doi:10.1093/cid/cit253
292. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, Kokturk F, Ornek T, Celebi G. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect.* 2013;141(6):1214-22. doi: 10.1017/S095026881200194X.
293. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis K, Apostolopoulou O, Sfyras D, Zakynthinos E. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. *Indian J Crit Care Med.* 2018;22(2):67-77. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_302_17.

294. Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:66-71. doi: 10.1016/j.jgar.2018.11.016.
295. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Georgiadis G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(1):38-43. doi: 10.1080/00365540600951184.
296. Viana GF, Saalfeld SM, Moreira RR, Menegucci TC, Garcia LB, Cardoso CL, Marroni FE, Tognim MC. Can ampicillin/sulbactam resistance in *Acinetobacter baumannii* be predicted accurately by disk diffusion? *J Glob Antimicrob Resist*. 2013;1(4):221-223. doi: 10.1016/j.jgar.2013.07.001.
297. Fernández-Cuenca F, Tomás M, Caballero-Moyano FJ, Bou G, Pascual Á; Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Reporting antimicrobial susceptibilities and resistance phenotypes in *Acinetobacter* spp: a nationwide proficiency study. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(3):692-697. doi: 10.1093/jac/dkx464.
298. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008;56(6):432-6. doi: 10.1016/j.jinf.2008.04.002.
299. Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, Acikgoz ZC. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries*. 2015; 9(5):476-485. doi: 10.3855/jidc.6195.
300. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(12):2645-9. doi: 10.1093/jac/dkq360.
301. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, Boulain T, Ivanyi Z, János G, Garot D, Koura F, Zakynthinos E, Dimopoulos G, Torres A, Danker W, Montgomery AB. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest*. 2017;151(6):1239-1246. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.026.
302. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, Dhand R, Kaye KS, Lawatscheck R, McLeroth P, Nicolau DP, Wang C, Wood GC, Wunderink RG, Chastre J. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):330-340. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30574-2.
303. Wenzler E, Fraidenburg DR, Scardina T, Danziger LH. Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):581-632. doi: 10.1128/CMR.00101-15.
304. Biagi M, Butler D, Tan X, Qasmieh S, Wenzler E. A Breath of Fresh Air in the Fog of Antimicrobial Resistance: Inhaled Polymyxins for Gram-Negative Pneumonia. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(1):27. doi: 10.3390/antibiotics8010027.

305. El-Ghali A, Kunz Coyne AJ, Caniff K, Bleick C, Rybak MJ. Sulbactam-durlobactam: A novel β -lactam- β -lactamase inhibitor combination targeting carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Pharmacotherapy*. 2023;43(6):502-513. doi: 10.1002/phar.2802.
306. Keam SJ. Sulbactam/Durlobactam: First Approval. *Drugs*. 2023;83(13):1245-1252. doi: 10.1007/s40265-023-01920-6.
307. Beganovic M, Daffinee KE, Luther MK, LaPlante KL. Minocycline Alone and in Combination with Polymyxin B, Meropenem, and Sulbactam against Carbapenem-Susceptible and -Resistant *Acinetobacter baumannii* in an In Vitro Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(3):e01680-20. doi: 10.1128/AAC.01680-20.
308. Abdul-Mutakabbir, J. C., Yim, J., Nguyen, L., Maassen, P. T., Stamper, K., Shiekh, Z., Kebriaci, R., Shields, R. K., Castanheira, M., Kaye, K. S., & Rybak, M. J. In Vitro Synergy of Colistin in Combination with Meropenem or Tigecycline against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics*, 2021, 10(7). <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070880>
309. Nation RL, Rigatto MHP, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin Acute Kidney Injury: Dosing and Other Strategies to Reduce Toxicity. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(1):24. doi: 10.3390/antibiotics8010024.
310. Cheah SE, Wang J, Nguyen VT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(12):3291-3297. doi:10.1093/jac/dkv267
311. Landersdorfer CB, Wang J, Wirth V, Chen K, Kaye KS, Tsuji BT, Li J, Nation RL. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of systemically administered polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae* in mouse thigh and lung infection models. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(2):462-468. doi: 10.1093/jac/dkx409.
312. Montero A, Ariza J, Corbella X, Doménech A, Cabellos C, Ayats J, Tubau F, Ardanuy C, Gudiol F. Efficacy of colistin versus beta-lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(6):1946-52. doi: 10.1128/AAC.46.6.1946-1952.2002.
313. Rojas LJ, Salim M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, Watkins RR, Marshall S, Rudin SD, Domitrovic TN, Hujer AM, Hujer KM, Doi Y, Kaye KS, Evans S, Fowler VG Jr, Bonomo RA, van Duin D; Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Laboratory Detection and Impact on Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):711-718. doi: 10.1093/cid/ciw805.
314. Marchaim D, Chopra T, Pogue JM, Perez F, Hujer AM, Rudin S, Endimiani A, Navon-Venezia S, Hothi J, Slim J, Blunden C, Shango M, Lephart PR, Salimnia H, Reid D, Moshos J, Hafeez W, Bheemreddy S, Chen TY, Dhar S, Bonomo RA, Kaye KS. Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in metropolitan Detroit, Michigan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):593-9. doi: 10.1128/AAC.01020-10.

315. Lesho E, Yoon EJ, McGann P, Snesrud E, Kwak Y, Milillo M, Onmus-Leone F, Preston L, St Clair K, Nikolich M, Viscount H, Wortmann G, Zapor M, Grillot-Courvalin C, Courvalin P, Clifford R, Waterman PE. Emergence of colistin-resistance in extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* containing a novel *pmrCAB* operon during colistin therapy of wound infections. *J Infect Dis*. 2013;208(7):1142-51. doi: 10.1093/infdis/jit293.
316. López-Rojas, R., McConnell, M. J., Jiménez-Mejías, M. E., Domínguez-Herrera, J., Fernández-Cuenca, F., & Pachón, J., Colistin Resistance in a Clinical *Acinetobacter baumannii* Strain Appearing after Colistin Treatment: Effect on Virulence and Bacterial Fitness. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, 57(9), 4587-4589. <https://doi.org/10.1128/AAC.00543-13>
317. Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58(2):256-65. doi: 10.1093/jac/dkl224.
318. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(9):1963-71. doi: 10.1093/jac/dkr242.
319. Liang CA, Lin YC, Lu PL, Chen HC, Chang HL, Sheu CC. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(8):908.e1-908.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.033.
320. Lee YT, Wang YC, Kuo SC, Chen CT, Liu CP, Liu YM, Chen TL, Yang YS. Multicenter Study of Clinical Features of Breakthrough *Acinetobacter* Bacteremia during Carbapenem Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(9):e00931-17. doi: 10.1128/AAC.00931-17.
321. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, Chuang YC, Maroko RT, Dukart G, Cooper CA, Korth-Bradley JM, Dartois N, Gandjini H; 311 Study Group. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(2):140-51. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.05.012.
322. Lenhard JR, Smith NM, Bulman ZP, Tao X, Thamlikitkul V, Shin BS, Nation RL, Li J, Bulitta JB, Tsuji BT. High-Dose Ampicillin-Sulbactam Combinations Combat Polymyxin-Resistant *Acinetobacter baumannii* in a Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e01268-16. doi: 10.1128/AAC.01268-16.
323. Luna B, Trebosc V, Lee B, Bakowski M, Ulhaq A, Yan J, Lu P, Cheng J, Nielsen T, Lim J, Ketphan W, Eoh H, McNamara C, Skandalis N, She R, Kemmer C, Lociuro S, Dale GE, Spellberg B. A nutrient-limited screen unmasks rifabutin hyperactivity for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Microbiol*. 2020;5(9):1134-1143. doi: 10.1038/s41564-020-0737-6.
324. Cheng J, Yan J, Reyna Z, Slarve M, Lu P, Spellberg B, Luna B. Synergistic Rifabutin and Colistin Reduce Emergence of Resistance When Treating *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(4):e02204-20. doi: 10.1128/AAC.02204-20.

325. Trebosc V, Schellhorn B, Schill J, Lucchini V, Bühler J, Bourotte M, Butcher JJ, Gitzinger M, Lociuero S, Kemmer C, Dale GE. In vitro activity of rifabutin against 293 contemporary carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates and characterization of rifabutin mode of action and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3552-3562. doi: 10.1093/jac/dkaa370.
326. Mojica MF, Humphries R, Lipuma JJ, Mathers AJ, Rao GG, Shelburne SA, Fouts DE, Van Duin D, Bonomo RA. Clinical challenges treating *Stenotrophomonas maltophilia* infections: an update. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;4(3):dlac040. doi: 10.1093/jacamr/dlac040.
327. Isom CM, Fort B, Anderson GG. Evaluating Metabolic Pathways and Biofilm Formation in *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Bacteriol.* 2022;204(1):e0039821. doi: 10.1128/JB.00398-21.
328. Chang YT, Lin CY, Chen YH, Hsueh PR. Update on infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* with particular attention to resistance mechanisms and therapeutic options. *Front Microbiol.* 2015;6:893. doi: 10.3389/fmicb.2015.00893.
329. Dao, B. D., Barreto, J. N., Wolf, R. C., Dierkhising, R. A., Plevak, M. F., & Tosh, P. K., Serum Peak Sulfamethoxazole Concentrations Demonstrate Difficulty in Achieving a Target Range: A Retrospective Cohort Study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 2014, 76, 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.08.003>
330. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Steering Committee. EUCAST technical note on tigecycline. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(11):1147-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01578.x.
331. Viscoli C. Bloodstream Infections: The peak of the iceberg. *Virulence.* 2016; 7(3):248-51. doi: 10.1080/21505594.2016.1152440
332. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Sherry N, Taori GC, Crozier TM, Hart GK, Korman TM, Mayall BC, Johnson PD, Bellomo R. Acquired bloodstream infection in the intensive care unit: incidence and attributable mortality. *Crit Care.* 2011;15(2):R100. doi: 10.1186/cc10114.
333. Marín M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore).* 2014 ; 93(3):143-149. doi: 10.1097/MD.0000000000000026.
334. Efil SC, Guner G, Guven DC, Celikten B, Celebiyev E, Taban H, Akyol A, Isik A, Kilickap S, Yalcin S, Dizdar O. Prognostic and predictive value of tumor infiltrating lymphocytes in combination with systemic inflammatory markers in colon cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023; 47(7):102171. doi: 10.1016/j.clinre.2023.102171.
335. Kartal, M., & Kalaycı, T., Can neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, prognostic nutrition index, and albumin be used to predict cholecystectomy morbidity in super-elderly patients? *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 2023, 29(8), 890-896. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2023.31462>
336. Gharebaghi N, Valizade Hasanloei MA, Medizadeh Khalifani A, Pakzad S, Lahooti D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with gram-negative sepsis admitted to intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(1):11-16. doi: 10.5603/AIT.a2019.0009.

337. Tekin SB, Bozgeyik B, Mert A. Relationship between admission neutrophil/lymphocyte, thrombocyte/lymphocyte, and monocyte/lymphocyte ratios and 1-year mortality in geriatric hip fractures: Triple comparison. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2022; 28(11):1634-1640. doi: 10.14744/tjtes.2021.94799.
338. Ayranç MK, Küçükceran K, Koçak S, Girişgin AS, Dündar ZD. The Role of Procalcitonin/Albumin Ratio and CRP/Albumin Ratio in Predicting In-hospital Mortality in COVID-19 Patients. *J Acute Med.* 2023;13(4):150-158. doi: 10.6705/j.jacme.202312_13(4).0003.
339. Feng JF, Chen S, Yang X. Systemic immune-inflammation index (SII) is a useful prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5886. doi: 10.1097/MD.0000000000005886.
340. Demirel ME, Akunal Türel C. The Role of the Multi-Inflammatory Index as a Novel Predictor of Hospital Mortality in Acute Ischemic Stroke. *Cureus.* 2023;15(8):e43258. doi: 10.7759/cureus.43258.
341. Baltas I, Stockdale T, Tausan M, Kashif A, Anwar J, Anvar J, Koutoumanou E, Sidebottom D, Garcia-Arias V, Wright M, Democratis J. Impact of antibiotic timing on mortality from Gram-negative bacteraemia in an English district general hospital: the importance of getting it right every time. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(3):813-819. doi: 10.1093/jac/dkaa478.
342. Lye DC, Earnest A, Ling ML, Lee TE, Yong HC, Fisher DA, Krishnan P, Hsu LY. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(5):502-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03606.x.
343. Kalam K, Qamar F, Kumar S, Ali S, Baqi S. Risk factors for carbapenem resistant bacteraemia and mortality due to gram negative bacteraemia in a developing country. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(5):530-6.
344. Karakoc C, Tekin R, Yeşilbağ Z, Cagatay A. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(7):951-7.
345. Metan G, Demiraslan H, Kaynar LG, Zararsız G, Alp E, Eser B. Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia: a retrospective analysis of 154 cases. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(2):143-9. doi: 10.1016/j.bjid.2012.09.010.
346. Güneş F, Ak Ö, Haciseyitoğlu D, Bozkurt F, Özer S. Gram Negatif Bakteriyemi Etkenleri ve Hastalarda Mortalite İlişkili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Gaziosmanpaşa Tıp Dergisi.* 2016;8:150–162.
347. Tabah A, Buetti N, Staiquly Q, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EURO-BACT-2 international cohort study. *Intensive Care Med.* 2023;49(2):178-190. doi:10.1007/s00134-022-06944-2
348. Cenicerós A, Pértiga S, Galeiras R, Moureló M, López E, Broullón J, Sousa D, Freire D. Predicting mortality in burn patients with bacteraemia. *Infection.* 2016; 44(2):215-22. doi: 10.1007/s15010-015-0847-x.
349. Bracco D, Dubois MJ, Bouali R, Eggimann P. Single rooms may help to prevent nosocomial bloodstream infection and cross-transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2007;33(5):836-840. doi:10.1007/s00134-007-0559-5

350. Preston, G. A., Larson, E. L., & Stamm, W. E. The effect of private isolation rooms on patient care practices, colonization and infection in an intensive care unit. *The American Journal of Medicine*, 1981; 70(3), 641-645. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90588-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90588-X)
351. McDonald EG, Dendukuri N, Frenette C, Lee TC. Time-Series Analysis of Health Care–Associated Infections in a New Hospital With All Private Rooms. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1501–1506. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2798.
352. Delle Rose D, Sordillo P, Gini S, Cerva C, Boros S, Rezza G, Meledandri M, Gallo MT, Prignano G, Caccese R, D'Ambrosio M, Citterio G, Rocco M, Leonardis F, Natoli S, Fontana C, Favaro M, Celeste MG, Franci T, Testore GP, Andreoni M, Sarmati L. Microbiologic characteristics and predictors of mortality in bloodstream infections in intensive care unit patients: A 1-year, large, prospective surveillance study in 5 Italian hospitals. *Am J Infect Control*. 2015;43(11):1178-83. doi: 10.1016/j.ajic.2015.06.023.
353. Xiao Z, Sun Y, Zhao H, An Y. Clinical Characteristics and Nomogram for Predicting Mortality in Patients with Postoperative Bloodstream Infection in Surgical Intensive Care Unit. *Int J Clin Pract*. 2024; 2024:9911996. doi: 10.1155/2024/9911996.
354. Rojas L, Muñoz P, Kestler M, Arroyo D, Guembe M, Rodríguez-Créixems M, Verde E, Bouza E. Bloodstream infections in patients with kidney disease: risk factors for poor outcome and mortality. *J Hosp Infect*. 2013;85(3):196-205. doi: 10.1016/j.jhin.2013.07.009.
355. Schechner V, Gottesman T, Schwartz O, Korem M, Maor Y, Rahav G, Karplus R, Lazarovitch T, Braun E, Finkelstein R, Lachish T, Wiener-Well Y, Alon D, Chowers M, Bardenstein R, Zimhony O, Paz A, Potasman I, Giladi M, Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Hochman M, Marchaim D, Carmeli Y. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;71(1):38-45. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.010.
356. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Predictors of hospital mortality among septic ICU patients with *Acinetobacter* spp. bacteremia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014; 14, 572. doi: 10.1186/s12879-014-0572-6.
357. Marcos M, Iñurrieta A, Soriano A, Martínez JA, Almela M, Marco F, Mensa J. Effect of antimicrobial therapy on mortality in 377 episodes of *Enterobacter* spp. bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(2):397-403. doi: 10.1093/jac/dkn155.
358. Kim SY, Jung JY, Kang YA, Lim JE, Kim EY, Lee SK, Park SC, Chung KS, Park BH, Kim YS, Kim SK, Chang J, Park MS. Risk factors for occurrence and 30-day mortality for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in an intensive care unit. *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):939-47. doi: 10.3346/jkms.2012.27.8.939.
359. Choi JY, Park YS, Kim CO, Park YS, Yoon HJ, Shin SY, Kim YA, Song YG, Yong D, Lee K, Kim JM. Mortality risk factors of *Acinetobacter baumannii*

- bacteraemia. *Intern Med J.* 2005;35(10):599-603. doi: 10.1111/j.1445-5994.2005.00925.x.
360. Dantas RC, Ferreira ML, Gontijo-Filho PP, Ribas RM. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: independent risk factors for mortality and impact of resistance on outcome. *J Med Microbiol.* 2014;63(12):1679-1687. doi: 10.1099/jmm.0.073262-0.
 361. Cağatay AA, Özcan PE, Gulec L, Ince N, Tugrul S, Özsüt H, Çakar N, Esen F, Eraksoy H, Calangu S. Risk factors for mortality of nosocomial bacteraemia in intensive care units. *Med Princ Pract.* 2007;16(3):187-92. doi: 10.1159/000100388.
 362. Brooks D, Polubothu P, Young D, Booth MG, Smith A. Sepsis caused by bloodstream infection in patients in the intensive care unit: the impact of inactive empiric antimicrobial therapy on outcome. *J Hosp Infect.* 2018 ;98(4):369-374. doi: 10.1016/j.jhin.2017.09.031.
 363. Jamulitrat S, Meknavin U, Thongpiyapoom S. Factors affecting mortality outcome and risk of developing nosocomial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15(3):163-70. doi: 10.1086/646884.
 364. Mita Y, Shigemura K, Osawa K, Kitagawa K, Kotaki T, Shirakawa T, Miyara T, Fujisawa M. Clinical Risk Factors for Death Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase: Producing Bacteria. *Urol Int.* 2019;102(2):205-211. doi: 10.1159/000495314.
 365. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, Prekates A, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1798-803. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03514.x.
 366. Babich T, Naucier P, Valik JK, Giske CG, Benito N, Cardona R, Rivera A, Pulcini C, Fattah MA, Haquin J, MacGowan A, Grier S, Chazan B, Yanovskay A, Ami RB, Landes M, Nesher L, Zaidman-Shimshovitz A, McCarthy K, Paterson DL, Tacconelli E, Buhl M, Maurer S, Rodriguez-Bano J, Morales I, Oliver A, de Gopegui ER, Cano A, Machuca I, Gozalo-Marguello M, Martinez-Martinez L, Gonzalez-Barbera EM, Alfaro IG, Salavert M, Beovic B, Saje A, Mueller-Premru M, Pagani L, Vitrat V, Kofteridis D, Zacharioudaki M, Maraki S, Weissman Y, Paul M, Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D. Risk factors for mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a retrospective multicentre study. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(2):105847. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.004.
 367. Cheewinmethasiri J, Chittawatnarat K, Chandacham K, Jirapongchareonlap T, Chotirosniramit N. Microbiology, risk factors and mortality of patients with intravenous catheter related blood stream infections in the surgical intensive care unit: a five-year, concurrent, case-controlled study. *J Med Assoc Thai.* 2014;97 Suppl 1:S93-101.
 368. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y
 369. Magnussen B, Oren Gradel K, Gorm Jensen T, Kolmos HJ, Pedersen C, Just Vinholt P, Touborg Lassen A. Association between Hypoalbuminaemia and Mortality in Patients with Community-Acquired Bacteraemia Is Primarily Related

- to Acute Disorders. PLoS One. 2016;11(9):e0160466. doi: 10.1371/journal.pone.0160466.
370. Aliaga L, Mediavilla JD, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. J Med Microbiol. 2002;51(7):615-701. doi: 10.1099/0022-1317-51-7-615.
 371. Ayaz, C., Turhan Ö., Yılmaz V., Adanir H., Sezer B., Ögünç D., Can the Pan-immune-inflammation Value Predict Gram Negative Bloodstream Infections-related 30-day Mortality in Solid Organ Transplant Recipients?, BMC Infectious Diseases, 2024, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3972245/v1>
 372. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, Deligonul A, Oyucu Orhan S, Tolunay S, Gokgoz MS, Cetintas S, Yarbass G, Senol K, Goktug MR, Yanasma ZB, Hasanzade U, Evrensel T. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Sci Rep. 2021;11(1):14662. doi: 10.1038/s41598-021-94184-7.
 373. Inan D, Erdogan A, Pay L, Genc D, Demirtola AI, Yıldız U, Guler A, Tekkesin AI, Karagoz A. The prognostic impact of inflammation in patients with decompensated acute heart failure, as assessed using the pan-immune inflammation value (PIV). Scand J Clin Lab Invest. 2023;83(6):371-378. doi: 10.1080/00365513.2023.2233890.
 374. Turan YB. The prognostic importance of the pan-immune-inflammation value in patients with septic shock. BMC Infect Dis. 2024;24(1):69. doi: 10.1186/s12879-023-08963-w.
 375. Hafez M. A. A., Shoeib S. A., El Khouly A. M., Nada A. M. B. , Wahb R. K. E.; Pan -Immune- Inflammation Value to Predict Early Mortality in Adults with Severe Covid 19: An Observational Retrospective Study, The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 2023, 1(92), Page 6171- 6176 DOI: 10.21608/EJHM.2023.312372
 376. Ayaz CM, Hazirolan G, Sancak B, Hascelik G, Akova M. Factors Associated with Gram-Negative Bacteremia and Mortality in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies in a High-Resistance Setting. Infect Dis Clin Microbiol. 2022;4(2):87-98. Published 2022 Jun 13. doi:10.36519/idcm.2022.141
 377. Falcone M, Tiseo G, Carbonara S, Marino A, Di Caprio G, Carretta A, Mularoni A, Mariani MF, Maraolo AE, Scotto R, Dalfino L, Corbo L, Macera M, Medaglia AA, d'Errico ML, Gioè C, Sgroi C, Del Vecchio RF, Ceccarelli G, Albanese A, Buscemi C, Talamanca S, Raponi G, Foti G, De Stefano G, Franco A, Iacobello C, Corrao S, Morana U, Pieralli F, Gentile I, Santantonio T, Cascio A, Coppola N, Cacopardo B, Farcomeni A, Venditti M, Menichetti F; Advancing knowLedge on Antimicrobial Resistant Infections Collaboration Network (ALARICO Network). Mortality Attributable to Bloodstream Infections Caused by Different Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli: Results From a Nationwide Study in Italy (ALARICO Network). Clin Infect Dis. 2023;76(12):2059-2069. doi: 10.1093/cid/ciad100.
 378. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Emerg Infect Dis. 2014;20(7):1170-5. doi: 10.3201/eid2007.121004.
 379. Zhou R, Fang X, Zhang J, Zheng X, Shangguan S, Chen S, Shen Y, Liu Z, Li J, Zhang R, Shen J, Walsh TR, Wang Y. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: a systematic review and

- meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(12):e054971. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054971.
380. Sabino S, Soares S, Ramos F, Moretti M, Zavascki AP, Rigatto MH. A Cohort Study of the Impact of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections on Mortality of Patients Presenting with Sepsis. *mSphere*. 2019; 4(2):e00052-19. doi: 10.1128/mSphere.00052-19.
381. Hassoun-Kheir N, Guedes M, Ngo Nsoga MT, Argante L, Arieti F, Gladstone BP, Kingston R, Naylor NR, Pezzani MD, Pouwels KB, Robotham JV, Rodríguez-Baño J, Tacconelli E, Vella V, Harbarth S, de Kraker MEA; PrIMAVeRa Workpackage 1. A systematic review on the excess health risk of antibiotic-resistant bloodstream infections for six key pathogens in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30 Suppl 1:S14-S25. doi: 10.1016/j.cmi.2023.09.001.

