

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

ÇOCUKLARDA GRAM-NEGATİF BAKTERİYEMİ  
ETKENLERİ, ANTİBİYOTİK DİRENCİ VE DİRENÇ  
GELİŞİMİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN  
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Merve DEMİRER ÇELİK

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Anıl TAPISIZ

ANKARA  
KASIM 2025

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesi sürecinde hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, bilgi, görgü ve deneyimlerinden yararlanmama olanak sağlayan; hayata bakışı ve akademik disipliniyle iyi bir insan ve iyi bir hekim olma yolunda bana ilham veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Anıl Tapısız'a,

Çalışkanlığı ve titizliği ile ufkumu genişleten, tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meltem Polat'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Asistanlığım ve tez çalışmam boyunca sonsuz sabır ve destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili eşime ve aileme,

Varlığıyla hayatıma anlam katan bir tanecik yavruma

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Demirer Çelik

## İÇİNDEKİLER

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                                   | i    |
| İÇİNDEKİLER.....                                                | ii   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                           | vii  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                           | viii |
| KISALTMALAR .....                                               | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                         | 4    |
| 2.1. Gram-negatif Bakteriyemi .....                             | 4    |
| 2.1.1. Tanımlar .....                                           | 4    |
| 2.1.2. Etkenler ve epidemiyoloji .....                          | 5    |
| 2.1.3. Klinik bulgular .....                                    | 7    |
| 2.1.4. Yönetim ve tedavi .....                                  | 7    |
| 2.1.4.1 Ampirik antimikrobiyal tedavi .....                     | 8    |
| 2.1.4.2. Etkene yönelik tedavi .....                            | 9    |
| 2.1.4.3. Tedavi süresi ve yolu .....                            | 9    |
| 2.1.5. Prognoz .....                                            | 10   |
| 2.2. Gram-negatif Bakteriyemilerde Antibiyotik Direnci .....    | 10   |
| 2.2.1. Direnç tanımları .....                                   | 10   |
| 2.2.2. Beta-laktam antibiyotikler ve direnç mekanizmaları ..... | 12   |
| 2.2.3. Direnç ve epidemiyoloji .....                            | 15   |
| 2.2.4. Direnç gelişimine etki eden faktörler .....              | 17   |

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.5. Dirençli enfeksiyonların yönetimi ve etkene yönelik tedavisi .....               | 18 |
| 2.2.6. Dirençli enfeksiyonların prognozu .....                                          | 22 |
| 2.2.7. Enfeksiyon kontrol önlemleri .....                                               | 23 |
| 2.3. Gram-negatif Bakterilerle Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (Kİ-KDE) ..... | 25 |
| 2.3.1. Kİ-KDE tanımı .....                                                              | 25 |
| 2.3.2. Kİ-KDE epidemiyolojisi .....                                                     | 26 |
| 2.3.3. Kİ-KDE gelişimine etki eden faktörler .....                                      | 27 |
| 2.3.4. Kİ-KDE klinik bulguları .....                                                    | 28 |
| 2.3.5. Kİ-KDE yönetimi ve tedavisi.....                                                 | 29 |
| 2.3.6. Kİ-KDE prognozu .....                                                            | 32 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                                | 33 |
| 3.1. Yöntem ve Çalışma Grubu .....                                                      | 33 |
| 3.2. Çalışma Verileri ve Verilerin Değerlendirilmesi.....                               | 34 |
| 3.3. Mikrobiyolojik Yöntemler.....                                                      | 36 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz .....                                                         | 37 |
| 3.5. Etik Kurul Onayı.....                                                              | 38 |
| 4. BULGULAR .....                                                                       | 39 |
| 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri .....                                  | 39 |
| 4.2. Hastaların Bakteriyemi Epizotlarının Özellikleri .....                             | 40 |
| 4.3. Bakteriyemi Epizotlarının Etken Dağılımı .....                                     | 43 |
| 4.4. Bakteriyemi Epizotlarının Yıllara Göre Etken Dağılımı .....                        | 45 |

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5. Bakteriyemi Etkenlerinin Enfeksiyonun Kaynağına, Altta Yatan Hastalıklara ve Kateterle İlişkisine Göre Dağılımı .....                                         | 46 |
| 4.6. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Gelişimine Etki Eden Faktörler ...                                                                                  | 49 |
| 4.7. Etkenlere Göre Persistan Bakteriyemi Görülme Oranları ve Persistan Bakteriyemi Gelişimine Etki Eden Faktörler .....                                           | 52 |
| 4.8. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Olanlarda Kateter Çekilme Gününün Persistan Bakteriyemi ile İlişkisi .....                                          | 55 |
| 4.9. Bakteriyemi Etkenlerinin Antibiyotik Direnç Oranları ve Yıllara Göre Değişimi .....                                                                           | 56 |
| 4.10. Sefalosporin Dirençli ve Karbapenem Dirençli Etkenlerde Antibiyotik Duyarlılık Oranları .....                                                                | 68 |
| 4.11. MDR ve Karbapenem Dirençli Etkenlerin Kliniklere Göre Dağılımı .....                                                                                         | 71 |
| 4.12. MDR Mikroorganizmaların Dağılımı ve MDR Gelişimine Etki Eden Faktörler .....                                                                                 | 72 |
| 4.13. Karbapenem Dirençli Mikroorganizmaların Dağılımı ve Karbapenem Direnci Gelişimine Etki Eden Faktörler .....                                                  | 76 |
| 4.14. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İlişkili Mortalite ve Total Mortalite Oranları ve Mortalite Gelişimine Etki Eden Faktörler .....                                    | 80 |
| 4.15. Mikroorganizmalarda Antimikrobiyal Direnç Durumunun Persistan Bakteriyemi, Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İlişkili Mortalite ve Total Mortalite ile İlişkisi ..... | 85 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                                                                                                                   | 87 |

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1. Bakteriyemi Epizotlarının Etken Dağılımı ve Etkenlerin Yıllara Göre Dağılımı .....                                                                            | 87  |
| 5.2. Bakteriyemi Etkenlerinin Enfeksiyonun Kaynağına ve Kateterle İlişkisine Göre Dağılımı .....                                                                   | 90  |
| 5.3. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Gelişimine Etki Eden Faktörler ..                                                                                   | 91  |
| 5.4. Etkenlere Göre Persistan Bakteriyemi Görülme Oranları ve Persistan Bakteriyemi Gelişimine Etki Eden Faktörler .....                                           | 92  |
| 5.5. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Olanlarda Kateter Çekilme Gününün Persistan Bakteriyemi ile İlişkisi .....                                          | 94  |
| 5.6. Bakteriyemi Etkenlerinin Antibiyotik Direnç Oranları ve Yıllara Göre Değişimi .....                                                                           | 95  |
| 5.7. Sefalosporin Dirençli ve Karbapenem Dirençli Etkenlerde Antibiyotik Duyarlılık Oranları .....                                                                 | 108 |
| 5.8. MDR ve Karbapenem Dirençli Etkenlerin Kliniklere Göre Dağılımı .....                                                                                          | 109 |
| 5.9. MDR Gelişimine Etki Eden Faktörler .....                                                                                                                      | 110 |
| 5.10. Karbapenem Direnci Gelişimine Etki Eden Faktörler .....                                                                                                      | 111 |
| 5.11. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İlişkili Mortalite ve Total Mortalite Oranları ve Mortalite Gelişimine Etki Eden Faktörler .....                                    | 113 |
| 5.12. Mikroorganizmalarda Antimikrobiyal Direnç Durumunun Persistan Bakteriyemi, Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İlişkili Mortalite ve Total Mortalite ile İlişkisi ..... | 115 |
| 5.13. Dirençli Gram-Negatif Enfeksiyonların Tedavisi .....                                                                                                         | 116 |
| 5.14. Dirençli Gram-Negatif Enfeksiyonların Önlenmesi .....                                                                                                        | 116 |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 5.15. Sonuç .....         | 117 |
| 5.16. Kısıtlılıklar ..... | 118 |
| 5.17. Avantajlar .....    | 119 |
| 6. SONUÇLAR .....         | 120 |
| 7. KAYNAKLAR.....         | 125 |
| 8. ÖZET.....              | 134 |
| 9. SUMMARY.....           | 137 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Bakteriyemi epizotlarının yıllara göre etken dağılımı .....                                         | 46 |
| Şekil 2. Bakteriyemi etkenlerinin enfeksiyonun kaynağına göre dağılımı .....                                 | 47 |
| Şekil 3. Bakteriyemi etkenlerinin altta yatan hastalıklara göre dağılımı .....                               | 48 |
| Şekil 4. Bakteriyemi etkenlerinin kateterle ilişkisine göre dağılımı .....                                   | 49 |
| Şekil 5. Etkenlere göre persistan bakteriyemi görülme oranları .....                                         | 52 |
| Şekil 6. Klebsiella pneumoniae (n=104) yıllara göre antibiyotik direnç oranları ...                          | 57 |
| Şekil 7. Escherichia coli (n=64) yıllara göre antibiyotik direnç oranları .....                              | 58 |
| Şekil 8. Enterobacterales (n=282) yıllara göre antibiyotik direnç oranları .....                             | 61 |
| Şekil 9. Sağlık hizmeti ilişkili Enterobacterales (n=217) yıllara göre antibiyotik direnç oranları .....     | 62 |
| Şekil 10. Sefalosporin dirençli (3. veya 4. kuşak) mikroorganizmalarda antibiyotik duyarlılık oranları ..... | 68 |
| Şekil 11. Karbapenem dirençli mikroorganizmalarda antibiyotik duyarlılık oranları .....                      | 69 |
| Şekil 12. MDR mikroorganizmaların (n=171) dağılımı .....                                                     | 73 |
| Şekil 13. Karbapenem dirençli mikroorganizmaların dağılımı .....                                             | 76 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Hastaların bakteriyemi epizotlarının özellikleri (n=463 epizot) .....                                                                                                | 42 |
| Tablo 2. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi .....                                   | 51 |
| Tablo 3. Persistan bakteriyemi ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi .....                                                    | 54 |
| Tablo 4. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olanlarda (n=80) kateter çekilme gününün persistan bakteriyemi ile ilişkisinin tek değişkenli analiz ile incelenmesi ..... | 55 |
| Tablo 5. Enterobacterales, sağlık hizmeti ilişkili Enterobacterales ve toplumda gelişen Enterobacterales antibiyotik direnç oranları .....                                    | 65 |
| Tablo 6. Enterobacterales türlerinde antibiyotik direnç oranları .....                                                                                                        | 66 |
| Tablo 7. Non-fermentatif Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direnç oranları...                                                                                             | 67 |
| Tablo 8. MDR ve karbapenem dirençli etkenlerin kliniklere göre dağılımı .....                                                                                                 | 72 |
| Tablo 9. MDR (n=171) ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi .....                                                              | 75 |
| Tablo 10. Karbapenem direnci ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi .....                                                      | 78 |
| Tablo 11. Kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortaliteye etki eden faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi .....                              | 81 |
| Tablo 12. Mortalite ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi .....                                                               | 83 |

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 13. Mikroorganizmalarda antimikrobiyal direnç durumunun persistan bakteriyemi, kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite ve total mortalite ile ilişkisi ..... | 86 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



## KISALTMALAR

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ANS:** Mutlak nötrofil sayısı

**BSI:** Blood-stream infection (Kan dolaşımı enfeksiyonu)

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)

**CRE:** Carbapenem-resistant Enterobacterales (Karbapenem dirençli Enterobacterales)

**CRAB:** Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*)

**ECDC:** European Centre for Disease Prevention and Control (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)

**ESBL:** Extended-spectrum beta-lactamase (Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz)

**ESCMID:** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

**EUCAST:** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi)

**GA:** Güven aralığı

**IDSA:** Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

**IQR:** İnterquartile Range (Çeyrekler arası aralık)

**Kİ-KDE:** Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

**KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (*Klebsiella pneumoniae*

karbapenemaz)

**MBL:** Metallo-beta-laktamaz

**MDR:** Multidrug-resistant (Çoklu ilaca dirençli)

**MIC:** Minimum inhibitory concentration (Minimum inhibitör konsantrasyon)

**OR:** Odds ratio (Odds oranı)

**PDR:** Pandrug-resistant (Tüm ilaçlara dirençli)

**SVK:** Santral venöz kateter

**TPN:** Total parenteral nutrisyon

**XDR:** Extensively drug-resistant (Yaygın ilaca dirençli)

**USHİESA:** Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Surveyans Ağı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan, sağlıklı bireylerde steril bir ortamdır ve normalde bakteri içermez. Bakteriyemi, kan dolaşımında canlı bakterilerin tespit edilmesi durumudur. Hem toplumda gelişen hem de sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedeni olan bakteriyemi, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve yoğun bakım ünitelerinde ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1, 2).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi birçok ülkede geçmiş yıllarda bakteriyemilerin önde gelen nedenleri Gram-pozitif bakteriler iken, son yıllarda Gram-negatif bakterilere bağlı bakteriyemi oranlarının giderek arttığı bildirilmektedir (3). Türkiye’de ise Gram-negatif patojenler uzun süredir ön plandaki etkenler olmaya devam etmektedir. Çoklu ilaca dirençli (MDR) suşların hızla artması, tüm dünyada Gram-negatif bakterilere bağlı hastalık yükünde belirgin bir artışa yol açmıştır. Uluslararası veriler, 2019 yılında yaklaşık 1,3 milyon ölümün doğrudan dirençli patojenlere atfedildiğini göstermektedir (4). Bu durum, yalnızca hasta düzeyinde bireysel morbidite ve mortalite artışına değil; aynı zamanda sağlık sistemlerinde artan kaynak kullanımı ve tedavi maliyetlerine de yol açmaktadır (4).

Artan direnç oranları nedeni ile Gram-negatif bakteriyemilerin tedavisi, giderek daha karmaşıklaşmakta ve zorlaşmaktadır (5). Gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan karbapenemlere karşı gelişen direnç dünya çapında ciddi bir sorun haline gelmiştir. Ayrıca bu mikroorganizmalar genellikle beta-laktam grubu dışındaki diğer antibiyotiklere karşı da direnç genlerine sahiptir ve bu nedenle etkili antibiyotik seçenekleri oldukça sınırlıdır (2). Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*,

*Acinetobacter baumannii* ve Enterobacterales, sağlık hizmeti ilgili enfeksiyonların önde gelen nedenleri olmaya devam etmekte ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından “acil ilaç araştırılması ve geliştirilmesi gerektiren kritik patojenler” olarak önceliklendirilmektedir (6).

Karbapenem dirençli enfeksiyonlara yönelik endişeler, yeni  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyon tedavilerinin onaylanmasıyla yakın zamanda bir dereceye kadar hafiflemiş olsa da bu ajanlara karşı da direnç geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek maliyetler ve erişilebilirlik sorunları bu tedavilerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Öte yandan tigesiklin veya kolistin gibi eski antibiyotiklerin kullanımı ise sıklıkla tedavi başarısızlığı ve toksisite sorunlarıyla ilişkilendirilmektedir (7).

Bu küresel tehdidin kontrol altına alınabilmesi için karbapenem dirençli Gram-negatif bakterilerin tanımlanması ve sürekli sürveyansının yapılması kritik öneme sahiptir. Özellikle çocuklar gibi savunmasız hasta gruplarında karbapenem direncinin epidemiyolojisini bilmek ve direnç ile ilişkili risk faktörlerini tanımak; akılcı antibiyotik kullanımı stratejileri ve etkili enfeksiyon kontrol önlemleriyle birlikte mortalite oranlarının, hastanede kalış süresinin ve sağlık maliyetlerinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır (8).

Bu çalışmada; hastanemiz klinik mikrobiyoloji laboratuvarında değerlendirilen örneklerden çocuklarda etken Gram-negatif mikroorganizmaların dağılımının belirlenmesi, antibiyotik direnç oranlarının saptanması, dirence etki eden faktörlerin incelenmesi, uygun ampirik antimikrobiyal tedavi seçeneklerinin

tanımlanması ve elde edilen veriler ışığında akılcı antibiyotik kullanımı ve direnç gelişiminin önlenmesine yönelik yeni stratejiler geliştirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gram-negatif Bakteriyemi

#### 2.1.1. Tanımlar

Bakteriyemi: Kan dolaşımında canlı bakterilerin tespit edilmesi durumudur.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), surveyans amacı ile

Laboratuvar kanıtlı kan dolaşımı enfeksiyonu tanımını yapmıştır. Buna göre (9):

- Non-kommensal mikroorganizmalar için: Hastanın en az bir kan örneğinde başka bir enfeksiyon odağıyla ilişkili olmayan bir etken üremesi vardır. Ancak, kateter ucu kültürleri değerlendirmeye alınmaz.
- Kommensal mikroorganizmalar için: Hastanın farklı günlerde veya farklı bölgelerden alınan en az iki kan kültüründe aynı etken (ör. koagülaz negatif stafilokok) üremesi vardır. Bu üreme başka bir enfeksiyon odağıyla ilişkili değildir ve hastada aşağıdaki klinik bulgulardan en az biri mevcuttur:
  - Ateş ( $>38,0^{\circ}\text{C}$ )
  - Titreme
  - Hipotansiyon
  - ( $\leq 1$  yaş hastalarda ateş, hipotermi, apne ve bradikardi)

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon: Hastaneye yatıştan  $>48$  saat sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır (2).

Toplumda gelişen enfeksiyon: Hastane yatışı olmadan veya yatıştan  $\leq 48$  saat sonra gelişen enfeksiyonlardır (2).

Persistan bakteriyemi: Antibiyotik tedavisine başlandıktan  $>3$  gün sonra kan kültürlerinde etken mikroorganizmanın üremesinin devam etmesidir (2).

### 2.1.2. Etkenler ve epidemiyoloji

Gram-negatif basiller, tüm bakteriyemilerin yaklaşık dörtte biri ile yarısından sorumludur (2). Ancak son yıllarda Gram-negatif bakteriyemi oranlarında artışlar bildirilmektedir. Bu artışların, Gram-pozitif enfeksiyonlara karşı alınan daha etkili önlemlerle ya da Gram-negatif bakteriyemi etkenlerinde artan direnç oranlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5).

Gram-negatif bakteriyemilerin epidemiyolojisi; enfeksiyonun sağlık hizmeti ilişkili veya toplumda gelişen olmasına, hastaların altta yatan hastalıklarına ve sağlık kurumundaki farklı kliniklere göre değişiklik göstermektedir. Güney ve Güneydoğu Asya'da toplum kökenli bakteriyemisi olan 3506 hastayı içeren sistematik bir incelemede, olguların %60'ında etkenin Gram-negatif mikroorganizmalar olduğu bildirilmiştir (10). Dünya genelinde Gram-negatif bakteriyemi etkenleri olarak en sık Enterobacterales (özellikle *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) türleri görülürken yoğun bakım ünitesi hastalarında, *P. aeruginosa* daha yüksek oranlarda bulunmuştur (11). Buna karşın, İtalya'da 2796 bakteriyemi olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada, toplumda gelişen Gram-negatif bakteriyemilerde en baskın etkenin *E. coli* olduğu saptanmıştır (12). Ayrıca coğrafi bölgeye veya belirli epidemiyolojik maruziyetlere bağlı olarak farklı mikroorganizmalar da önem kazanmaktadır. Örneğin, *Salmonella* türleri, Asya ve Afrika'daki kaynakları kısıtlı ülkelerde toplumda gelişen bakteriyemilerin önemli nedenleri arasındadır (10).

Dünya genelinde en sık bildirilen Gram-negatif bakteriyemi etkenleri; Enterobacterales takımı (*Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia* spp.) ile non-fermentatif Gram-negatif bakterilerdir (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp., *Ralstonia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Moraxella* spp.) (2, 8).

Türkiye’de pediatrik popülasyonda yapılan çalışmalarda ise en sık görülen etkenler; *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. olmuştur (13, 14).

Gram-negatif bakteriyemi gelişen hastalarda kronik hastalık eşlik etme oranı yüksektir ve bir çalışmada %97 olarak bulunmuştur. Gram-negatif bakteriyemiye sıklıkla eşlik eden risk faktörleri arasında; prematürite, kemik iliği nakli, karaciğer yetmezliği, hipoalbuminemi (<3 g/dL), solid organ nakli, diyabet, akciğer hastalığı, kronik hemodiyaliz, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve glukokortikoid tedavisi yer almaktadır (2).

Gram-negatif bakteriyemilerde persistan bakteriyemi görülmesi ile ilişkili risk faktörleri ise çeşitli çalışmalarda; hemodiyaliz olmak, santral venöz kateter varlığı, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten patojenlerle enfeksiyon, *Serratia* spp. enfeksiyonları, uygunsuz ampirik antibiyotik tedavisi ve tedavinin 48. saatinde klinik yanıt alınamaması olarak bildirilmiştir (15, 16).

### **2.1.3. Klinik bulgular**

Gram-negatif bakteriyemisi olan hastalar tipik olarak ateşle başvururlar. Titreme ise ateşe eşlik ettiğinde hastada bakteriyemi olduğuna dair önemli bir klinik ipucu olabilir. Bir çalışmada titreme şikâyeti, bağımsız olarak kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) ile ilişkilendirilmiştir (17).

Gram-negatif bakteriyemisi olan hastaların yaklaşık %25’inde sepsis veya septik şok görülür ve taşikardi, takipne, dolaşım bozukluğu, dezoryantasyon, hipotansiyon ve solunum yetmezliği gibi belirtileri olabilir (18).

Hastalar nadiren peteşi ve purpura gibi yaygın damar içi pıhtılaşma bulguları gösterebilirler, ancak bu bulgu meningokoksemi olgularında daha sık görülür (2).

Gram-negatif bakteriyemi, başka bir bölgede enfeksiyon olmadan nadiren kendiliğinden ortaya çıkar. Bu nedenle, primer enfeksiyon ile ilişkili ek klinik bulgular muhtemelen mevcuttur (2). Ancak kemoterapi alan hastalarda, mukozal hasar ve nötropeni nedeni ile, bakteriler mukozal membranları geçip kan dolaşımına girebilir ve muayenede belirgin bir odak görülmeyebilir. Benzer şekilde, splenektomi olmuş bir hastada primer odağı bilinmeyen spontan bakteriyemi görülebilir (2).

### **2.1.4. Yönetim ve tedavi**

Gram-negatif bakteriyeminin yönetimi, en olası mikroorganizmaları kapsayan antibiyotikler, hastaların dikkatli takibi ve enfeksiyon kaynağının

kontrolünü içermektedir. Kaynak kontrolü, cerrahi drenaj veya intravasküler kateterin çıkarılmasını gerektirebilir (2).

Gram-negatif bakteriyemi için antimikrobiyal tedavi, iki aşamaya ayrılabilir: ampirik tedavi ve etkene yönelik tedavi. Ampirik tedavi, bir enfeksiyondan şüphelenildiğinde ancak henüz doğrulanmadığında uygulanır. Etkene yönelik tedavi ise; enfeksiyonun türü, etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıkları doğrulandığında uygulanır (2).

#### **2.1.4.1. Ampirik antimikrobiyal tedavi**

Gram-negatif bakteriyemiden klinik olarak şüphelenildiğinde veya kan kültüründe Gram-negatif sinyal görüldüğünde, en olası patojenlere yönelik intravenöz antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (2). Ampirik antibiyotik seçiminde; hastanın öyküsü, eşlik eden hastalıkları, klinik durumu, sağlık hizmeti maruziyeti ve önceki kültür sonuçlarının yanı sıra bölgesel direnç oranları da dikkate alınmalıdır (2).

##### Sepsis olmayan hastalar:

Üçüncü veya dördüncü kuşak bir sefalosporin (seftriakson, seftazidim, sefepim) veya  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü (piperasilin/tazobaktam) başlanabilir (2).

##### Sağlık hizmeti maruziyeti olan veya bağışıklığı baskılanmış hastalar:

Bir antipsödomonal sefalosporin (seftazidim, sefepim) veya antipsödomonal  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü (piperasilin/tazobaktam) veya antipsödomonal karbapenem (imipenem, meropenem) başlanabilir (2).

#### Sepsis veya septik şok hastaları:

Bir antipsödomonal sefalosporin (seftazidim, sefepim) veya antipsödomonal  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü (piperasilin/tazobaktam) veya karbapenem (imipenem, meropenem) başlanabilir (2).

İmmün yetmezliği olan veya en sık görülen Gram-negatif patojenler arasında seçilen ampirik antibiyotiğe karşı direnç oranlarının %10-20'yi aştığı hastanelerde bulunan hastalara; *P. aeruginosa*'ya karşı etkin kombinasyon tedavisi; yukarıda listelenen antipsödomonal ajanlardan biri artı bir aminoglikozit önerilmektedir. Septik şoklu hastalarda, kültürler sonuçlanana kadar dirençli Gram-pozitif mikroorganizmalara karşı ek antibiyotik tedavisi (ör. vankomisin) sıklıkla başlanır (2).

#### **2.1.4.2. Etkene yönelik tedavi**

Kültür sonuçları elde edildiğinde başlanan antibiyotiğe duyarlı bir mikroorganizma üremişse ve hastada klinik yanıt alınmışsa başlanan ampirik antibiyotik tedavisi devam edilir. Kombinasyon tedavisi başlanmışsa mikroorganizmanın duyarlı olduğu bir antibiyotik ile devam etmek düşünülebilir (2). Dirençli mikroorganizmaların üremesi halinde ise tedavi seçenekleri 'Dirençli enfeksiyonların yönetimi ve tedavisi' bölümünde anlatılmıştır.

#### **2.1.4.3. Tedavi süresi ve yolu:**

Tedavi süresi, enfeksiyonun primer kaynağı ve yaygınlığına ek olarak hastanın klinik yanıtına göre belirlenmelidir. Çoğu durumda, antibiyotik tedavisinin

süresi 7-14 gündür. Başlangıçta antibiyotikler parenteral olarak verilmelidir, ancak 48 saat boyunca ateşsiz kalan hastalarda, izolat duyarlıysa biyoyararlanımı iyi olan oral bir ajana geçilebilir (2).

### **2.1.5. Prognoz**

Sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemiler önemli oranda morbiditeye sahiptir, hastane masraflarında artışa neden olur ve hastanede kalış süresini uzatır.

Gram-negatif bakteriyemide mortalite oranları özellikle septik şok eşlik ettiğinde %12-%38 arasında değişmektedir. Bu oranlar hastanın zamanında ve uygun antibiyotik tedavisi alıp almadığına bağlı olarak değişir (18).

Çocuklarda Gram-negatif bakteriyemilerde mortaliteyi artıran en önemli risk faktörleri; altta yatan ciddi hastalıklar, prematürite, yoğun bakım ihtiyacı, invaziv cihaz kullanımı ve dirençli bakterilerle enfeksiyondur (18).

## **2.2. Gram-negatif Bakteriyemilerde Antibiyotik Direnci**

### **2.2.1. Direnç tanımları**

Karbapenem dirençli mikroorganizmalar: En az bir karbapeneme (ertapenem, meropenem, doripenem veya imipenem) dirençli olan veya bir karbapenemaz enzimi üreten bakterilerdir (19-21). Morganellaceae ailesindeki Enterobacterales türleri (ör. *Proteus* spp., *Morganella* spp. ve *Providencia* spp.) imipeneme karşı intrinsik dirençlidir, bu nedenle bu mikroorganizmaları karbapenem dirençli olarak tanımlayabilmek için yalnızca ertapenem, meropenem ve doripenem kullanılır (7).

CDC tarafından Enterobacterales (*Salmonella* ve *Shigella* hariç), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. için yapılan direnç tanımlarına göre (22):

Çoklu ilaca dirençli (MDR) mikroorganizmalar: Belirlenen antibiyotik kategorilerinden üç veya daha fazla kategoride en az bir ajana dirençli mikroorganizmalardır.

Yaygın ilaca dirençli (XDR) mikroorganizmalar: Belirlenen antibiyotik kategorilerinden en fazla iki kategorideki ajanlara duyarlı mikroorganizmalardır.

Tüm ilaçlara dirençli (PDR) mikroorganizmalar: Belirlenen antibiyotik kategorilerindeki tüm ajanlara dirençli mikroorganizmalardır.

Bu tanımların doğru uygulanmasını sağlamak için bakteri izolatları, antimikrobiyal kategorilerdeki neredeyse tüm ajanlara karşı test edilmeli ve sonuçların kısıtlı raporlanmasından kaçınılmalıdır. Eksik test durumlarında, bakteri izolatları yalnızca “olası XDR” veya “olası PDR” olarak karakterize edilebilir ve bu sonuçlar diğer çalışmalardan elde edilen “olası XDR”, “olası PDR” veya doğrulanmış XDR ve PDR ile karşılaştırılamaz. Ancak “Olası XDR” ve “Olası PDR” hala yaygın direncin belirteçleri olarak kabul edilmeli ve kullanımları teşvik edilmelidir. MDR ve XDR’nin aksine, bir bakteri izolatını kesin olarak PDR olarak nitelendirmek için ilgili mikroorganizma için listelenen her antimikrobiyal ajanın test edilmesi gerekir (22).

### 2.2.2. Beta-laktam antibiyotikler ve direnç mekanizmaları

Gram-negatif bakterilerde direnç sorunu esas olarak bu enfeksiyonlarda ilk tercih olarak yaygın şekilde kullanılan ve büyük bir aileye sahip olan beta-laktam antibiyotikler ile ilişkilidir.

Beta-laktam antibiyotikler, ortak bir yapısal özellik olan beta-laktam halkası içerir ve şu gruplardan oluşur (23): Penisilinler (Penisilin G, oksasilin, ampisilin, amoksisilin, tikarsilin, piperasilin vb.), sefalosporinler (1. kuşak [sefazolin vb.], 2. kuşak [sefuroksim vb.], 3. kuşak [seftriakson, sefotaksim, seftazidim vb.], 4. kuşak [sefepim vb.], 5. kuşak [seftarolin]), sefamisinler (sefoksitin, sefotetan vb.), karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem), monobaktamlar (aztreonam), beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri (amoksisilin/klavulanat, ampisilin/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, seftolozan/tazobaktam, seftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam, imipenem-silastatin/relebaktam) ve sefiderokol (siderofor sefalosporin).

Beta-laktam antibiyotikler, bakteri hücre duvarı sentezinde rol oynayan enzimleri inaktive ederek duyarlı bakterilerin büyümesini engeller. Gram-negatif bakteriler, mutasyon yoluyla ya da diğer bakterilerden plazmid aracılığıyla direnç genleri edinerek antimikrobiyal ajanlara karşı direnç geliştirebilir (23).

Gram-negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotik direnç mekanizmaları temel olarak; penisilin bağlayıcı protein (PBP) mutasyonları, hücre zarının antibiyotik geçirgenliğini etkileyen porin gen down-regulasyonu ve dışa akım (efflux) pompası up-regulasyonu mutasyonları ve plazmidler veya kromozom üzerinde taşınan beta-laktamaz enzimler aracılığı ile olmaktadır (23).

Beta-laktamaz enzimler direnç kazandırdıkları antibiyotiklerin türüne göre penisilinazlar, sefalosporinazlar ve karbapenemazlar olarak isimlendirilir (23).

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL): Penisilinler, 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim ve seftazidim) ve aztreonama karşı direnç kazandıran ancak karbapenemlere ve beta-laktamaz inhibitörlerine karşı direnç oluşturmayan ve plazmidler üzerinde taşınan enzimlerdir. Bu plazmidler genellikle başka direnç genleri de taşır; bu nedenle, bu mikroorganizmalar sıklıkla aminoglikozitler ve florokinolonlar da dahil çoklu ilaca dirençlidir. ESBL'ler öncelikli olarak *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *E. coli*'de bulunur ancak aynı zamanda *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* ve *Shigella* türlerinde de saptanmıştır. ESBL üreten Enterobacterales türleri dünya çapında bildirilmiştir; çoğunlukla hastane örneklerinde görülse de toplumsal örneklerde de rastlanabilmektedir. Yaygınlık oranları, hastaneden hastaneye ve ülkeden ülkeye değişmektedir (24).

Karbapenemazlar: Karbapenemazlar, karbapenem antibiyotiklerini ve genellikle penisilinler ve sefalosporinler de dahil olmak üzere diğer beta-laktam antibiyotikleri inaktive eden enzimlerdir. Ayrıca, karbapenemaz üreten suşlar sıklıkla aminoglikozitler, florokinolonlar ve trimetoprim/sulfametoksazol dahil olmak üzere çok çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı da direnç mekanizmalarına sahiptir (25, 26).

Karbapenemazlar, tüm beta-laktamazlar için bir sınıflandırma sistemi olan Ambler moleküler sınıflandırma sistemine göre farklı sınıflara ayrılmıştır. Ambler moleküler sınıflandırma sisteminde, beta-laktamazlar (karbapenemazlar dahil)

amino asit homolojisine göre gruplandırılır. A, C ve D sınıfı beta-laktamazların tümü aktif bölgede bir serin kalıntısı paylaşırken, B sınıfı enzimler aktivite için çinko varlığına ihtiyaç duyar (bu nedenle metallo-beta-laktamazlar [MBL] olarak adlandırılır) (27).

Sınıf A beta-laktamazlardan klinik açıdan en önemli olan *K. pneumoniae* karbapenemaz (KPC) grubudur. ABD’de, KPC’ler en yaygın karbapenemazlardır (28). MBL’ler en sık Güney ve Güneydoğu Asya’da (ör. Hindistan, Pakistan, Çin) ve bazı Doğu Avrupa ülkelerinde (ör. Yunanistan, Macaristan, Sırbistan) görülmektedir (27, 29). Sınıf C beta-laktamazlar, AmpC beta-laktamazlardır ve karbapenemaz aktivitesi yoktur. Klinik açıdan en önemli D sınıfı karbapenemaz OXA-48 tipi karbapenemazdır. Türkiye ve diğer Akdeniz ülkelerinde (ör. İspanya, Fransa, Romanya) en yüksek yaygınlığa sahiptir (29).

*Aeromonas hydrophilia*, *Chryseobacterium* spp. ve *Stenotrophomonas maltophilia*’da doğal olarak bulunan MBL’ler bu mikroorganizmalardaki intrinsik karbapenem direncinden sorumludur (29).

Günümüzde çoğu klinik mikrobiyoloji laboratuvarında rutin ESBL testi ve karbapenemaz testi yapılmamaktadır. Bunun nedeni ESBL ve karbapenemaz dışında birçok direnç mekanizması bulunmasıdır. Bunun yerine çoğunlukla 3. ve/veya 4. kuşak sefalosporin direnci ve karbapenem direnci tanımları kullanılmaktadır (30).

### 2.2.3. Direnç ve epidemiyoloji

1990'lı yıllardan bu yana, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere dirençli Gram-negatif basillerin, son 20 yılda ise karbapenem dirençli Enterobacterales'in küresel yayılımı gözlenmiştir (31).

Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (ECDC)'nin tahminlerine göre, dirençli bakteriler 2015 yılında Avrupa'da 600.000 enfeksiyona ve 27.000 atfedilebilir ölüme neden olmuştur. Bu hastalık yükünün neredeyse %70'i ise çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerden kaynaklanmaktadır (32).

ABD'de 2012 yılında 5739 izolattan oluşan bir örneklemede, ESBL sıklığı *K. pneumoniae*'de %16, *E. coli*'de %11,9 ve *K. oxytoca*'da %10 olarak bulunmuştur (33). ESBL yaygınlığı Asya, Latin Amerika ve Orta Doğu'da daha da yüksektir ve *K. pneumoniae* izolatlarında %60'a ulaşmaktadır (34-36).

ABD'de çocuklarda karbapenem direnci oranlarının Enterobacterales izolatlarında 1999'de %0'dan 2011'de %0,47'ye, *P. aeruginosa* izolatlarında 1999'da %9,4'ten 2012'de %20'ye ve *A. baumannii* izolatlarında 1999'da %0,6'dan 2012'de %6,1'e yükseldiği bildirilmiştir (37-39).

ABD'de *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci oranları %34,5 ile %40,1 arasında, *P. Aeruginosa*'da ise %10,3 ile %35 arasında değişmektedir. (40).

Avrupa'da 2017'de kan dolaşımı enfeksiyonlarında karbapenem dirençli *A. baumannii* (CRAB) oranları %33,4 olarak görülmüştür. CRAB yaygınlığı Güney Amerika (%40-80) ve Asya (%40-60) dahil olmak üzere dünyanın diğer bölgelerinde de benzer şekilde yüksektir (41).

Hindistan’da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir kohort çalışmasında ise sepsis etkenlerinde karbapenem direnci; *Klebsiella* spp.’de %35, *E. coli*’de %15, *Enterobacter* spp.’de %20, *Pseudomonas* spp.’de %31 ve *Acinetobacter* spp.’de %78 olarak saptanmıştır (42).

Türkiye ise dünya genelinde en yüksek direnç oranları görülen ülkeler arasındadır (43). Türkiye’de Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Surveyans Ağı (USHİESA) verilerine göre 2018-2024 yılları arasında *K. pneumoniae* türlerinde ESBL oranları %44,4’den %68,3’e, karbapenem direnci oranları %44,2’den %73,3’e çıkmıştır. Karbapenem direnci oranları; *P. aeruginosa* türlerinde %31,9’dan %68,9’a, *A. baumannii* türlerinde %70,9’dan %92,1’e çıkmıştır.

Türkiye’de çocuklarda ve erişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarda ise karbapenem direnç oranları Enterobacterales türlerinde %18,2-%48,9 arasında, *Pseudomonas* türlerinde %26,3-%38,4 arasında değişmekte; *Acinetobacter* türlerinde ise %99’a varan direnç oranları bildirilmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde daha yüksek direnç oranları dikkati çekmektedir (14, 40, 44, 45).

Küresel olarak Amerika, Avrupa, Asya-Pasifik ve Afrika dahil olmak üzere 20’den fazla ülkeyi kapsayan SENTRY surveyans programından 20 yıllık (1997–2016) verilerde Afrika ve Orta Doğu hariç tutularak bakteriyemilerde MDR Enterobacterales sıklığı 1997’de %6,2’den 2016’da %15,8’e yükselmiştir. En yüksek MDR oranları ise non-fermentatif Gram-negatif mikroorganizmalarda görülmüştür (*P. aeruginosa* %26,3 ve *Acinetobacter* spp. %70,6) (46).

#### 2.2.4. Direnç gelişimine etki eden faktörler

Genel olarak karbapenem dirençli bir mikroorganizmaya bağlı enfeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörü daha önce antimikrobiyal tedavi almış olmaktır.

Çeşitli çalışmalarda saptanan karbapenem direnci ile ilişkili risk faktörleri şunlardır:

- Daha önceden antibiyotik kullanımı (geniş spektrumlu sefalosporin, karbapenem, sefoperazon-sulbaktam, penisilin, florokinolon, aminoglikozit, trimetoprim/sulfametoksazol, glikopeptit) (25, 47-49)
- ESBL üreten veya karbapenemaz üreten bir mikroorganizma ile önceden kolonizasyon veya enfeksiyon (25)
- Karbapenemaz üreten mikroorganizmaların yaygın olarak görüldüğü ülkelere (ör. Hindistan, Yunanistan, Pakistan, Türkiye, Hırvatistan) yakın zamanda seyahat etmiş olmak (son 12 ay içinde), özellikle de ülkede sağlık hizmetlerine maruz kalma gerçekleşmişse
- Farklı merkezden sevk olma (25)
- Daha önce hastaneye yatmış olmak (47)
- Hastanede kalış süresinin artması (47-49)
- Yoğun bakım ünitesine yatış (48)
- Klinik durumun bozuk olması veya ciddi hastalık (28)
- Pulmoner, nörolojik, metabolik komorbiditeler (25)
- Prematürite (48)
- Nötropeni varlığı (25)

- Santral venöz kateter bulunması ve süresi (25, 48)
- Total parenteral beslenme (25)
- Mekanik ventilasyon (25, 28, 48)
- Trakeostomi tüpü varlığı (25)
- Üriner kateterizasyon (47, 48)
- Cerrahi (25, 48)

Karbapenem direncine ilişkin risk faktörlerinin, Gram-negatif patojen türleri, enfeksiyon bölgeleri ve endemik bölgede bulunma durumuna göre değişmediği; gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmiştir (50).

MDR Gram-negatif basillere bağlı enfeksiyon risk faktörleri arasında ise; kritik derecede hasta olmak, nütropenik olmak, daha önce antibiyotik tedavisi almış olmak ve femoral katetere sahip olmak yer almaktadır (51).

#### **2.2.5. Dirençli enfeksiyonların yönetimi ve etkene yönelik tedavisi**

ESBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde karbapenem kullanımı, en iyi klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (30, 32, 52-54). Bu nedenle, bu mikroorganizmaların bazıları sefepime, piperasilin/tazobaktam veya diğer ajanlara duyarlı görünse bile, bunlarla tedavi edildiğinde klinik yanıtların daha kötü olması nedeni ile karbapenemler tercih edilen ilaç sınıfı olmaya devam etmektedir (30, 32, 55, 56). Ayrıca piperasilin/tazobaktam kullanımında tedavi sırasında direnç gelişebildiği de görülmüştür ancak Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) önerilerine göre akılcı antibiyotik kullanımı doğrultusunda 3. kuşak sefalosporinlere dirençli Enterobacterales türlerine bağlı

düşük riskli, ciddi olmayan enfeksiyonlu hastalar için; piperasilin/tazobaktam, amoksisilin/klavulanik asit veya kinolonlar düşünülebilir (32, 54). Ertapenem, ESBL üreten patojenlere karşı aktif olmasına rağmen serum proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve hipoalbuminemi durumunda vücuttan daha hızlı atıldığı görülmüştür ayrıca gözlemsel çalışmalarda meropeneme kıyasla daha yüksek ölüm oranları görülmüştür (30). Bu nedenle ertapenemin kritik hastalık veya hipoalbuminemi durumunda kullanımı önerilmemektedir (23). Bunun yerine, klinik yanıt sağlandıktan sonra ESBL tedavisi için ertapenem bir basamak azaltma ilacı olarak değerlendirilebilir (32, 55). ESBL üreten mikroorganizmaların tedavisinde kombine antibiyotik kullanımı ise önerilmemektedir (30).

*Enterobacter cloacae* kompleksi, *Citrobacter freundii* ve *Klebsiella* (eski adıyla *Enterobacter) aerogenes* gibi (indüklenabilir kromozomal AmpC beta-laktamazları taşıma riski orta düzeyde olan) mikroorganizmalar tespit edildiğinde, eş zamanlı ESBL üretimi yoksa sefepim kullanılabilir (30, 54, 55). Bu mikroorganizmaların tedavisi için antibiyogramda duyarlı görülseler bile üçüncü kuşak sefalosporinler, aztreonam ve piperasilin/tazobaktam yüksek klinik başarısızlık oranları ile ilişkilidir ve bu ajanlardan kaçınılması önerilir (57). Karbapenemler de bu mikroorganizmalar için oldukça etkilidir, ancak sefepimin kullanılmadığı kişiler için saklanmalıdır çünkü gereksiz yere geniş bir kapsama alanı sağlarlar ve AmpC genlerinin güçlü indükleyicileridirler. Merkezi sinir sistemi dışındaki enfeksiyonlarda, duyarlı izolatlar için florokinolon kullanımı da bir seçenektir (2).

Karbapenem dirençli Enterobacterales:

Karbapenemaz üretmeyen Enterobacterales: Nadiren de olsa, karbapenem dirençli Enterobacterales (CRE) izolatlarının meropenem ve imipenem-silastatine duyarlı ancak ertapeneme dirençli olduğu bildirilmektedir. Bu izolatların çoğu karbapenemaz barındırmaz ve standart spektrumlu antibiyotiklerle veya izolatın duyarlı olduğu bir karbapenemin uzatılmış infüzyonu ile tedavi edilebilir (30, 58). Bu izolatlarda karbapenemaz testi pozitif saptanırsa, duyarlılık sonuçlarından bağımsız olarak tüm karbapenemlere dirençliymiş gibi tedavi edilmelidir.

Karbapenemaz üreten Enterobacterales:

KPC üreten Enterobacterales: Tercih edilen ajanlar; seftazidim/avibaktam ve meropenem/vaborbaktamdır. Sefiderokol ve intraabdominal enfeksiyonlarda tigesiklin alternatif olarak kullanılabilir. Tigesiklin, düşük kan kontrastasyonları nedeni ile KDE tedavisinde kullanılmamalıdır (30).

MBL üreten Enterobacterales: Aztreonam/avibaktam veya seftazidim/avibaktam + aztreonam kombinasyonu tercih edilir. Sefiderokol ve intraabdominal enfeksiyonlarda tigesiklin alternatif olarak kullanılabilir (30, 54).

OXA üreten Enterobacterales: Tercih edilen antibiyotik seftazidim/avibaktamdır. Sefiderokol ve intraabdominal enfeksiyonlarda tigesiklin alternatif olarak kullanılabilir (30, 54).

Kombinasyon tedavisi: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) önerilerine göre yeni  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitör ajanları in vitro aktivite görülmesi halinde diğer antibiyotiklerle birleştirilmemelidir çünkü ikinci bir ajanın klinik yanıtı ek katkısı gösterilememiştir. Aksine, ikinci bir ajanın sürekli

kullanımı, antibiyotikle ilişkili advers olayların olasılığını artırmaktadır (30, 32). ESCMID önerilerine göre ise Enterobacterales için meropenem minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değeri  $\leq 8$  mg/L olduğunda yeni  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitör ajanları kullanılmıyorsa meropenem yüksek dozda uzun süreli infüzyon ile kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilir (32, 55). Genel olarak, düşük serum konsantrasyonları ve tedavi sırasında direnç gelişimi nedeniyle Gram-negatif kan dolaşımı enfeksiyonlarında tigesiklin ve aminoglikozit ile monoterapiden kaçınılmalıdır (25, 59, 60). Ancak, karbapenem direnci gibi çoklu ilaca direnci olgularda, tigesiklin veya aminoglikozitler tek aktif ajanlardan biri olabilir ve özellikle başka bir ilaçla kombinasyon halinde kullanımı düşünülebilir (2). Duyarlılık doğrulanırsa kombinasyon tedavisi için düşünülebilecek diğer antibiyotikler florokinolonlar ve polimiksinlerdir (61).

ESCMID, CRE'ye bağlı ciddi olmayan enfeksiyonlarda antibiyotik yönetimi ilkeleri çerçevesinde, in vitro aktif ve enfeksiyon odağına uygun eski bir antibiyotiğin, monoterapi olarak kullanılmasını önermektedir (32).

Karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı ciddi enfeksiyonlarda, seftolozan/tazobaktam tedavisi önerilmektedir. Alternatif olarak polimiksinler, aminoglikozitler veya fosfomisin, in vitro aktif olan ikisi kombinasyon olarak kullanılabilir (32).

Karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii*: Tercih edilen rejim, sulbaktam/durlobaktamın bir karbapenem (imipenem/silastatin veya meropenem) ile kombinasyonudur. Sulbaktam/durlobaktam mevcut değilse, yüksek doz ampisilin/sulbaktam en az 1 başka ajan (polimiksin B, minosiklin>tigesiklin,

aminoglikozit veya sefiderokol) ile kombinasyon halinde kullanılabilir (30, 32). ESCMID önerilerine göre CRAB enfeksiyonlarında, meropenem MIC değeri  $\leq 8$  mg/L ise meropenemin yüksek dozda uzun süreli infüzyonu ile başka bir ajanın kombinasyonu düşünülebilir ancak polimiksin/meropenem kombinasyonu önerilmemektedir (32).

*Stenotrophomonas maltophilia*: *S. maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisi için sefiderokol, minosiklin, trimetoprim/sulfametoksazol veya levofloksasinden herhangi ikisinin kombinasyonu veya seftazidim/avibaktam ve aztreonamın kombinasyonu tercih edilebilir (30).

Tüm ilaçlara dirençli Gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlar için, MIC değerlerine göre en az dirençli antibiyotik veya antibiyotiklerle tedavi düşünülebilir (32).

Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi süresi duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardan farklı değildir (30).

#### **2.2.6. Dirençli enfeksiyonların prognozu**

Dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonlar, özellikle altta yatan ciddi hastalıkları olan veya yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda yüksek oranda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (26).

Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan çocuklarda mortalite oranları; enfeksiyonun kaynağına, altta yatan hastalıklara ve yaşa bağlı olarak %8 ile %52 arasında değişmektedir (60). Pediatrik popülasyonda karbapenem dirençli

enfeksiyonları olan çocuklarda, dirençli olmayan çocuklara kıyasla mortalite riskinin 6-11 kat arttığı gösterilmiştir (25).

Hindistan'daki üçüncü basamak bir hastanede, *K. pneumoniae*'nin neden olduğu 50 sağlık hizmeti ilişkili CRE bakteriyemisini değerlendiren bir çalışmada; çocuk yoğun bakım ünitesine yatış, entübasyon, inotropik destek, solunum desteği ve persistan bakteriyemi mortalite için önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur (62).

#### **2.2.7. Enfeksiyon kontrol önlemleri**

Asemptomatik gastrointestinal taşıyıcılar karbapenem dirençli enfeksiyonlar için önemli bir rezervuar oluşturur. KPC üreten *K. pneumoniae* taşıyıcılığını inceleyen bir çalışmada; taşıyıcıların %74'ü ilk pozitif testten 1-30 gün sonra, %54'ü 30-60 gün sonra, %46'sı 60-90 gün sonra, %28'i 6 ay-1 yıl sonra ve %14'ü 1 yılın sonunda pozitif kalmıştır (28).

Taşıyıcıların bir kısmında CRE, sindirim sisteminden kan dolaşımı, idrar yolu veya yara bölgesi gibi başka alanlara göç ederek enfeksiyona yol açabilmektedir. Bu durum; hastaların bağışıklık durumu, invaziv cihazların varlığı, invaziv işlemlere maruz kalma ve antibiyotik kullanımı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Taşıyıcıların %7,6–%9,1'inin CRE enfeksiyonu geliştirdiği tahmin edilmektedir. Ancak kemik iliği nakli alıcıları gibi bazı hasta gruplarında bu oran çok daha yüksek olup %75'e ulaşabilmektedir (28).

Gelişmiş ülkelere CRE bulaşması neredeyse yalnızca sağlık kurumlarında görülmekte ve çoğunlukla sağlık çalışanlarının kirli elleri veya kirli eşyalar aracılığı

ile gerçekleşmektedir (28). Gelişmekte olan ülkelerde ise bulaşmanın büyük oranda toplumda, yetersiz sanitasyon sistemleri nedeniyle kirli içme suları ve yetersiz gıda hijyeninden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (28).

Hastane ortamında karbapenem dirençli Enterobacterales'in yayılmasını kontrol altına almak amacıyla kullanılan enfeksiyon önleme stratejilerini değerlendiren 95 çalışmanın bir derlemesinde en başarılı bulunan 10 strateji şu şekilde belirlenmiştir (31):

1. Bariyer/temas önlemleri
2. Hastanın tek kişilik odaya alınması veya kohortlanması
3. CRE için aktif surveyans/tarama
4. El hijyeninin geliştirilmesi
5. Çevre temizliğinin artırılması
6. Personel eğitim programları
7. Personel kohortu oluşturulması
8. Ekipman kohortu/tek kullanımlık ekipman kullanımı
9. Antibiyotik kullanımının kontrolü
10. CRE hastalarının işaretlenmesi

Yirmi yedi çalışmadan elde edilen verilerde; karbapenem dirençli Enterobacterales için en sık tanımlanan çevresel rezervuarların kirli lavabolar, hasta yatakları ve mekanik ventilasyon ekipmanları olduğu bildirilmiştir (31).

Birçok çalışma, antibiyotiklere yakın zamanda maruz kalmanın CRE taşıyıcılığı veya enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, antibiyotik kullanımını optimize etme ve gereksiz kullanımını

sınırlandırma (antibiyotik yönetimi) çabaları, CRE'yi kontrol altına almak için temel bir önlem olarak kabul edilir (63).

### **2.3. Gram-negatif Bakterilerle Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu**

Son yıllarda sağlık kuruluşlarında; sıvı ve ilaç uygulaması, beslenme desteği, hemodinamik izlem, renal replasman tedavisi gibi çeşitli amaçlarla intravenöz kateter uygulanması oldukça yaygın bir uygulama haline gelmiştir (64). Sağlık hizmeti ilişkili bakteriyemilerin çoğu, intravasküler kateterler özellikle de santral venöz kateterler (SVK'ler) ile ilişkilidir. ABD'deki bakteriyemilerin yaklaşık %90'ının SVK'lerle ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (65).

En sık kullanılan SVK'ler kısa vadeli kateterlerdir. Genellikle internal juguler, subklavyen veya femoral venlere uygulanır. Kİ-KDE'lerin çoğunluğundan sorumludur. Tünelli SVK'ler cerrahi olarak yerleştirilir, tünel kısmı deriden çıkar ve çıkış yerinin hemen içinde bir dakron manşet bulunur; uzun süreli kemoterapi, evde infüzyon tedavisi veya hemodiyaliz gerektiren hastalarda kullanılır. Deri altına yerleştirilen tamamen implante edilebilir port kateterler ise, düşük enfeksiyon oranlarıyla ilişkilidir.

#### **2.3.1. Kİ-KDE tanımı**

IDSA rehberine göre kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (Kİ-KDE)

kesin tanısı:

Kan dolaşımı enfeksiyonundan şüphelenilen (ateş, titreme ve/veya hipotansiyon) ve kan dolaşımı enfeksiyonu için kateter hariç belirgin bir kaynağın

olmadığı bir hastada; antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce kateterden ve periferik venden eş zamanlı alınan kan kültürlerinden aynı mikroorganizmanın üremesi ve (kantitatif sonuç veren laboratuvarlar için) kateterde, periferik venden en az 2 saat önce bakteri üreme sinyali görülmesi veya en az 1 periferik kan kültürü ve kateter ucu kültüründen aynı mikroorganizmanın üremesi ile konulur (51).

CDC; surveyans amaçlı olarak KI-KDE'yi, >2 ardışık gün boyunca santral yol bulunan bir hastada laboratuvar kanıtlı kan dolaşımı enfeksiyonu saptanması olarak tanımlamıştır (9). Bu tanımın kateter ilişkili KDE oranlarını gerçekte olduğundan daha yüksek değerlendirme riski nedeni ile klinik ve araştırma amaçları doğrultusunda genellikle IDSA tarafından önerilen KI-KDE tanımı kullanılmaktadır.

### **2.3.2. KI-KDE epidemiyolojisi**

1995–2002 yılları arasında ABD'deki 49 hastanede yürütülen bir surveyans çalışmasında, 24.179 sağlık hizmeti ilişkili KDE olgusunun en sık yatkınlık faktörünün intravasküler kateterler olduğu bildirilmiştir. Hastaların %72'sinde santral, %35'inde periferik venöz ve %16'sında arteriyel kateter bulunmuştur. Bakteriyemi başlangıcına kadar geçen ortalama süre patojene göre değişmekte olup 12–26 gün arasında saptanmıştır (66).

Bununla birlikte hematolojik veya onkolojik malignitesi bulunan hastalarda KDE'lerde Gram-negatif patojenler baskındır. Bu durum mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasıyla bağırsak bakterilerinin translokasyonuna bağlı olabilir; dolayısıyla bu hastalarda kateterin enfeksiyondaki rolü tartışmalıdır (67).

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir; ancak ABD gibi bazı ülkelerde önleme çabaları sayesinde sıklığı azalmaktadır (65). Buna karşın, bazı kurumlarda *S. aureus* kaynaklı enfeksiyonlar azalırken hem çocuklarda hem erişkinlerde Gram-negatif bakterilere bağlı olguların arttığı bildirilmektedir (19, 68).

ABD Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) verilerine göre, 2011-2014 yılları arasında bildirilen Kİ-KDE'lerin yaklaşık dörtte biri Gram-negatif basillerden kaynaklanmıştır (5). Türkiye'de ise UŞİESA verilerine göre 2018-2024 yılları arasında Kİ-KDE'lerde Gram-negatif bakterilerin oranı %50'nin üzerinde seyretmiş olup 2024 yılında %53,9 olarak bildirilmiştir (69). Gram-negatif Kİ-KDE'lerde en sık izole edilen etkenler arasında *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. ve *Acinetobacter* spp. yer almaktadır. *S. maltophilia* bakteriyemisi ise, özellikle kanser hastalarında önemli bir sorun olup genellikle santral venöz kateterlerle ilişkilidir (70).

### 2.3.3. Kİ-KDE gelişimine etki eden faktörler

Nötropenik hastalar, Kİ-KDE dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır. Özellikle mutlak nötrofil sayısı <200 hücre/ $\mu$ L olanlarda bu risk belirgin olarak artar (65). Hematolojik malignitesi olan hastalarda, solid tümörlere kıyasla Kİ-KDE gelişme olasılığı daha yüksektir (65). Çeşitli çalışmalarda Gram-negatif Kİ-KDE için risk faktörleri; altta yatan nörolojik hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, yoğun bakım ünitesine yatış, mekanik

ventilasyon desteği ve daha önce antibiyotik tedavisi almak olarak saptanmıştır (19).

Tüm intravasküler cihazlar enfeksiyon riski taşır, ancak bazıları (ör. tünelsiz santral venöz kateterler) diğerlerine (ör. periferik venöz kateterler) göre daha yüksek risk oluşturur (71). Santral venöz kateterlerde enfeksiyon riskini artıran başlıca faktörler arasında; subklavyen yerleşime göre femoral veya internal juguler yerleşim, beslenme (hiperalimentasyon) veya hemodiyaliz amacıyla kullanım, yerleştirme sırasında maksimum bariyer önlemlerinin (maske, bone, steril eldiven, önlük, büyük örtü) tam olarak uygulanmaması, port katetere kıyasla tünelli kateterler, tünelliye kıyasla tünelsiz kateter kullanımı, antibiyotik emdirilmiş kateterler yerine emdirilmemişlerin tercih edilmesi, periferik olarak yerleştirilen santral kateterlere (PICC) kıyasla çok lümenli kateterlerin kullanılması yer alır (65, 72). Ayrıca artmış kateterizasyon süresi de Kİ-KDE gelişiminde önemlidir (65).

#### **2.3.4. Kİ-KDE klinik bulguları**

Kİ-KDE'nin klinik belirtileri arasında ateş, kateter giriş yerinde eritem veya iltihaplanma, hemodinamik instabilite ve mental durum değişiklikleri yer alır. Ayrıca intraluminal pıhtı oluşumuna bağlı kateter disfonksiyonu da görülebilir. Kateterin yerleştirilmesinden sonraki ilk 7 gün içinde ortaya çıkan lokal bulgular, Kİ-KDE olasılığını düşündürür.

Santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonlar, ateşle birlikte belirgin bir giriş yeri enfeksiyonu olmaksızın da gelişebilir. Bu hastalarda primer bir enfeksiyon odağı saptanamayabilir ve ateş, bakteriyeminin tek belirtisi olabilir (2).

### 2.3.5. Kİ-KDE yönetimi ve tedavisi

Gram-negatif Kİ-KDE saptanan hastalarda SVK'ler erken dönemde çıkarılmalıdır. Kateterin bakteriyemi başlangıcından sonraki ilk 3 gün içinde çıkarılması, daha düşük nüks ve komplikasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (73). Özellikle dirençli Gram-negatif bakterilerin etken olduğu durumlarda, kateterin geç çıkarılması mortalite riskini artırmaktadır (OR=6,8; %95 GA: 1,8-26,6) (74).

Sistemik antimikrobiyal tedaviye ek olarak, kateterin aşağıdaki durumlarda çıkarılması gerekir (51, 75):

- Sepsis veya hemodinamik instabilite
- Endokardit veya metastatik enfeksiyon bulgularının varlığı
- Süpüratif tromboflebit ya da yayılan pıhtının saptanması
- Uygun tedaviye rağmen 72 saatten uzun süren persistan bakteriyemi
- Tünelli santral kateterlerde tünel enfeksiyonu veya cilt altı port rezervuar enfeksiyonu bulunması
- *S. Aureus*, *P. aeruginosa*, dirençli Gram-negatif basiller, *Candida* spp. veya *Mycobacterium* spp. ile gelişen enfeksiyonlar

Kısa vadeli kateterler ise Gram-negatif basil enfeksiyonu saptandığında çıkarılmalıdır (51).

Çocuklarda vasküler erişim güçlüğü nedeniyle, genellikle kateter çıkarılmadan Kİ-KDE tedavisinin uygulanması tercih edilir. Bu hastalar yakından izlenmeli; klinik durumun kötüleşmesi veya enfeksiyonun tekrarlaması durumunda kateter çıkarılmalıdır (51). Bazı çalışmalarda, çocuklarda kateterin başarıyla kurtarıldığı olgular bildirilmiştir (73). Kateter kurtarma, Kİ-KDE tedavisi sırasında kateterin

yerinde bırakılmasıdır. Bu durumda, sistemik antimikrobiyal tedaviye ek olarak antibiyotik kilit tedavisi uygulanması önerilir (76).

Antibiyotik kilit tedavisi; kateter lümenine yüksek konsantrasyonda antibiyotik solüsyonunun verilmesiyle, biyofilm içinde yerleşmiş bakterilerin yok edilmesini amaçlayan bir yöntemdir. Bu solüsyon en az 48 saatte bir yenilenmelidir. Bu tedavi, sistemik antimikrobiyal tedavinin yerine geçmez ancak onunla birlikte uygulanır. Kan kültürleri negatifleştğinde ve sepsis belirtileri ortadan kalktığında, bazı hastalarda sistemik tedavi oral yolla sürdürülebilir. Kateterin 2 haftadan kısa süreyle takılı olduğu durumlarda enfeksiyon genellikle ekstraluminal kaynaklıdır; bu nedenle antibiyotik kilit tedavisinin bu tür enfeksiyonlarda etkili olması beklenmez (51).

Uzun süreli kateteri olan ve Kİ-KDE gelişen hastaların değerlendirildiği 21 çalışmada, antibiyotik kilit tedavisi (parenteral tedaviyle birlikte ya da tek başına) uygulanan olguların %77'sinde nüks olmadan tedavi başarısı sağlanmış ve kateter kurtarılmıştır (51). Buna karşılık, uzun vadeli kateteri çıkarılmadan sadece standart parenteral tedavi uygulanan 14 çalışmada ortalama başarı oranı %67 olmuştur. Tedavi başarısı; enfeksiyonun yerine ve etken mikroorganizmaya göre değişmektedir. Örneğin; tünel veya cep enfeksiyonlarında ya da *S. aureus* ve *P. aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonlarda kateterin korunması genellikle başarısız olur. Ayrıca kateter çıkarılmadığında, parenteral tedavi sonrasında tekrarlayan bakteriyemi gelişme olasılığı daha yüksektir (51, 77).

Kılavuz tel yardımıyla kateter değişimi, enfeksiyöz komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle önerilmez. Bu yöntem yalnızca venöz erişimi çok zor olan

hastalarda (örneğin yaygın yanıkları, morbid obezitesi veya ciddi koagülopatisi olanlarda) ve kateter enfeksiyonu kanıtlanmamış durumlarda düşünülmelidir (64).

Bazen, asemptomatik hastalarda, kateterden alınan birden fazla kan kültüründe Gram-negatif basil üremesi saptanabilir; ancak eş zamanlı periferik kan kültürleri negatif olabilir. Bu durumda, kateter lümeni içinde kolonizasyon olduğu düşünülmelidir. Eğer bu kolonize kateterler yerinde bırakılırsa, zamanla gerçek bir Kİ-KDE gelişme riski vardır. Bu nedenle, kateter çıkarılamıyorsa, sistemik tedavi verilmeden yalnızca antibiyotik kilit tedavisi uygulanabilir (51).

#### **Antimikrobiyal tedavi:**

Gram-negatif basillere bağlı Kİ-KDE’de ampirik tedavi, hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir (73):

- Nötropeni, ciddi yanık veya hemodinamik instabilite varlığında, antipsödomonal beta-laktam antibiyotikler (ör. seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, imipenem ve meropenem) verilebilir (51).
- Hemodinamik instabilitesi olan ve antipsödomonal beta-laktam duyarlılığının %90’ın altında olduğu merkezlerde bulunan hastalar için, kültür sonuçları beklenirken aminoglikozit veya florokinolon eklenmesi uygundur. Duyarlılık sonuçları elde edildikten sonra monoterapi uygulanabilir. Ancak aminoglikozitler KDE tedavisinde monoterapi olarak kullanılmamalıdır (78).

- Nötropeni, ciddi yanık veya hemodinamik instabilite olmadığında, seftriakson veya Gram-negatif mikroorganizmalara karşı etkili başka bir ajanla monoterapi düşünülebilir.
- Dirençli mikroorganizmalarla kolonize olduğu bilinen hastalara, buna göre seçilmiş ampirik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Antibiyotik duyarlılık sonuçları elde edildikten sonra, bakteriyemi 48 saat içinde düzelmişse, tek bir aktif ajanla etkene yönelik tedavi uygulanabilir. Komplikasyon gelişmeyen hastalarda 7-14 gün sistemik antibiyotik tedavisi önerilir (73, 78). Kateter çekilemeyen hastalarda ise 14 gün sistemik antibiyotik tedavisine ek olarak antibiyotik kilit tedavisi uygulanmalıdır. Eğer antibiyotik kilit tedavisi uygulanamıyorsa, sistemik antibiyotik tedavisi kolonize kateter üzerinden verilmelidir (51).

#### **2.3.6. Kİ-KDE prognozu**

Çocuklarda Gram-negatif bakterilerin etken olduğu Kİ-KDE, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mortalite oranları çeşitli çalışmalarda %5–15 arasında bildirilmiş, MDR veya karbapenem dirençli suşlarda ise bu oran %30'un üzerine çıkmıştır. Erken tanı, uygun antimikrobiyal tedavinin başlanması ve enfekte kateterin zamanında çekilmesi mortaliteyi azaltan en önemli faktörlerdir (79).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Yöntem ve Çalışma Grubu

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmada, Haziran 2018-Aralık 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan, kateter ve kateter ucu kültürü örneklerinde Gram-negatif bakteri üremesi saptanan 0–18 yaş aralığındaki pediatrik hastalara ait kayıtlar incelendi. Çalışmaya ilişkin veriler Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden elde edildi.

CDC tarafından önerilen tanımlamaya uygun olarak periferik kan veya kateter kültüründe Gram-negatif bakteri üremesi olup bakteriyemi ile uyumlu klinik bulguları mevcut olan hastalar çalışmaya dahil edildi (9). Periferik kan kültürlerinde üreme olmamasına karşın, kateter ucu kültüründen Gram-negatif bakteri izole edilen ve klinik bulguları KDE ile uyumlu bulunarak antimikrobiyal tedavi başlanan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler, yanlış etiketlemeye bağlı olduğu düşünülen örnekler, klinik tablo ile uyum göstermeyen psödoüremeler ve klinik anlamlılığı belirlenemeyen üremeler çalışma dışı bırakıldı. Aynı bakteriye ait  $\leq 1$  hafta içinde ortaya çıkan ardışık üremeler, arada steril kültür olsa dahi tek bir bakteriyemi epizodu olarak kabul edildi. Buna karşılık,  $>1$  haftadan uzun süre devam eden ardışık üremeler ise arada steril kültür bulunmaması durumunda yine tek bir bakteriyemi epizodu olarak değerlendirildi.

### 3.2. Çalışma Verileri ve Verilerin Değerlendirilmesi

Gram negatif bakteri üremesi olan hastaların kültür ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları mikrobiyoloji laboratuvarı kayıt sisteminden; hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalıkları ve hastalık prognoz bilgileri hastane medikal bilgi yönetim sisteminden elde edildi.

Bakteriyemi epizotlarının; yatan/ayaktan hastada gelişmesi, sağlık hizmeti ilişkili/toplumda gelişmesi, dış merkezden sevk durumu, hastaların bakteriyemi öncesi hastanede yatış süreleri, santral kateter varlığı ve süresi, kateterin tipi, Kİ-KDE olması, Kİ-KDE olanlarda kateter çekilme zamanı, total parenteral nutrisyon alma durumu, santral kateter dışı invaziv araç varlığı (idrar sondası, perkutan endoskopik gastrostomi, ventriküloperitoneal şant, mekanik ventilatör, trakeostomi), periton diyalizi/hemodiyaliz desteği, son 30 günde invaziv işlem uygulanması, ishal varlığı, nötropeni varlığı, son 1 ayda ve son 3 ayda sistemik antibiyotik kullanma öyküsü, bakteriyemi süresi, persistan bakteriyemi varlığı, kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite ve total mortalite oranları hastane medikal bilgi sisteminde yer alan klinik seyir, yan dal ziyaret, konsültasyon ve epikriz raporlarından elde edildi.

Mutlak nötrofil sayısının  $<1500/\text{mm}^3$  olması, nötropeni varlığı olarak kabul edildi. Hastane yatışı olmadan veya yatıştan  $\leq 48$  saat sonra gelişen enfeksiyonlar toplumda gelişen enfeksiyonlar, hastane yatışından  $>48$  saat sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar ise sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar olarak tanımlandı (2). Antibiyotik tedavisine başladıktan  $>3$  gün sonra kan kültürlerinde etken

mikroorganizmanın üremesinin devam etmesi persistan bakteriyemi olarak tanımlandı (2).

Antibiyotik duyarlılık ve direnç oranları her antibiyotik için duyarlı/dirençli izolat sayısının direnç bakılan izolat sayısına bölünmesi ile elde edildi. Antibiyogramda orta duyarlı olarak yer alan sonuçlar duyarlı kategorisine dahil edildi. Bakteriyemi etkenleri antimikrobiyal duyarlılık ve direnç durumlarına göre çeşitli kategorilere ayrıldı. Enterobacterales, *Ralstonia* ve *Burkholderia* türlerinde; 3. veya 4. kuşak sefalosporinlerden (seftriakson, sefotaksim, seftazidim ve sefepim) en az birisine dirençli olanlar geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli olarak tanımlandı. Enterobacterales, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Ralstonia* ve *Burkholderia* türlerinde; en az bir karbapeneme (imipenem, meropenem veya ertapenem) dirençli olanlar karbapenem dirençli olarak tanımlandı (21). Enterobacterales (*Salmonella* ve *Shigella* hariç), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinde; CDC tarafından belirlenen antibiyotik kategorilerinden üç veya daha fazla kategoride en az bir ajana dirençli olanlar MDR, en fazla iki kategorideki ajanların tümüne duyarlı olanlar XDR, tüm kategorilerdeki tüm ajanlara dirençli olanlar ise PDR olarak tanımlandı. Kliniğimizde antibiyogram kapsamının kısıtlı olması nedeniyle bazı etkenler için “kesin XDR” veya “kesin PDR” tanımlaması yapılamaması nedeni ile CDC tarafından önerilen “olası XDR” ve “olası PDR” tanımları kullanıldı (22).

2018 ve 2019 yıllarında saptanan üremeler pandemi öncesi, 2020-2022 yılları arasında saptanan üremeler pandemi dönemi, 2023 ve 2024 yıllarında saptanan üremeler ise pandemi sonrası olarak sınıflandırıldı. KDE ilişkili mortalite,

bakteriyemi devam ederken veya antibiyotik tedavisi altındayken bakteriyemi temizlendikten sonraki 1 hafta içinde meydana gelen ölüm olarak değerlendirildi. Total mortalite ise herhangi bir nedenle ve herhangi bir zamanda gerçekleşen tüm ölümleri içerecek şekilde tanımlandı.

### **3.3. Mikrobiyolojik Yöntemler**

#### **3.3.1. Mikroorganizma tanımlama**

Gram-negatif izolatların tür düzeyinde tanımlanması, MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) teknolojisine dayanan VITEK® MS (bioMérieux, Fransa) cihazı ile gerçekleştirildi.

#### **3.3.2. Antibiyogram testi**

##### **1-Otomatize sistem**

Antibiyotik duyarlılık testleri, izole edilen Gram-negatif bakteri suşlarına yönelik olarak otomatik mikrodilüsyon temelli bir sistem olan VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Fransa) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen MIC değerleri, cihazın yazılımında tanımlanmış olan EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) klinik kırılma noktalarına göre otomatik olarak duyarlı (S), orta duyarlı (I), dirençli (R) şeklinde sınıflandırıldı.

##### **2- Disk Difüzyon Yöntemi (Kirby-Bauer)**

Otomatize sistemin bazı izolatlar için antibiyotik duyarlılık sonucunu verememesi veya şüpheli sonuçlar üretmesi durumunda, manuel disk difüzyon (Kirby-Bauer) yöntemi uygulandı. İnkübasyon sonrası oluşan inhibisyon zon

Çapları milimetre cinsinden ölçülerek, EUCAST kriterlerine göre “duyarlı”, “orta duyarlı” ya da “dirençli” olarak yorumlandı.

### 3- Kolistin İçin Broth Mikrodilüsyon Testi

Kolistin duyarlılığının belirlenmesinde, EUCAST tarafından önerilen referans yöntem olan manuel broth mikrodilüsyon (BMD) yöntemi uygulandı. Bakteriyel büyümenin gözlendiği en düşük kolistin konsantrasyonu MIC olarak kaydedildi ve EUCAST kriterlerine göre yorumlandı.

### 3.4. İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 31.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların demografik ve klinik özelliklerini özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı; kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ortanca ve çeyrekler arası aralıklar ile gösterildi. Nicel değişkenlerin normalliğini test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılım göstermediği saptandı. Normal dağılıma uymayan verilerde iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırma analizleri için Ki-kare veya Fisher’s exact test ( $>20\%$  hücrede beklenen frekans  $<5$  olduğunda) kullanıldı. Fisher’s exact test kullanılan analizlerde p değeri “\*” ile işaretlendi. Tek değişkenli analizde  $p<0,05$  olan (bazı analizlerde  $p<0,200$  olan) değişkenler, etkilerinin büyüklüğüne göre lojistik regresyon modeline dahil edildi. Oluşturulan her model için kolinearite olup olmadığı kontrol edildi ve kolinearite saptanan

değişkenler modelden çıkarıldı. Tüm analizlerde tüm testler iki taraflı olup,  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

### **3.5. Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.07.2023 tarihli toplantıda 569 karar numarası ile onay verilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Bu çalışmada; Haziran 2018-Aralık 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kan, kateter ve kateter ucu kültürü örneklerinde Gram-negatif bakteri üremesi olan 0–18 yaş aralığındaki toplam 402 hastanın 1386 Gram-negatif üremesi incelendi. Aynı hastadan tekrarlayan üremeler, yanlış etiketlemeler, klinik ile uyumsuz olarak değerlendirilen psödoüremeler ve klinik anlamlılığı belirlenemeyen üremeler dışlandı. Sonuç olarak çalışma kriterlerini karşılayan 302 hastanın 463 bakteriyemi epizodu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 302 hastanın demografik ve klinik özellikleri incelendiğinde (Tablo 1); hastaların 128'i kız (%42,4), 174'ü erkekti (%57,6). Ortanca yaş 32 ay [IQR: 2,0–104,3] olup, 63 hasta (%20,9) 0–1 ay aralığında, 239 hasta (%79,1) ise >1 ay–18 yaş grubundaydı. Toplam 275 hastada (%91,1) en az bir altta yatan hastalık/tıbbi durum mevcuttu. Prematürite 57 hastada (%18,9) mevcut olup en sık eşlik eden tıbbi durum olarak saptandı. Hastalarda bulunan altta yatan hastalıklar sırasıyla hematolojik maligniteler (43 hasta, %14,2), nörolojik/gelişimsel bozukluklar (43 hasta, %14,2), gastrointestinal hastalıklar (35 hasta, %11,6), genetik/metabolik hastalıklar (31 hasta, %10,3), onkolojik maligniteler (30 hasta, %9,9), hematolojik hastalıklar (20 hasta, %6,6), kardiyak hastalıklar (17 hasta, %5,6), böbrek hastalıkları (13 hasta, %4,3), endokrinolojik hastalıklar (8 hasta, %2,6), primer immün yetmezlik (6 hasta, %2,0), kronik akciğer hastalıkları (6 hasta, %2,0) ve romatolojik hastalıklar (2 hasta, %0,7)'di. Otuz dört

(%11,3) hastada ise birden çok altta yatan hastalık mevcuttu. Ayrıca 21 hastada (%7,0) kemik iliği nakli ve 8 hastada (%2,6) solid organ nakli öyküsü vardı.

#### **4.2. Hastaların Bakteriyemi Epizotlarının Özellikleri**

Çalışmamızda 302 hastada toplamda 463 bakteriyemi epizodu saptandı. Tekrarlayan bakteriyemi epizodu saptanan 88 hastadan; 52'sinde 2 bakteriyemi epizodu, 16'sında 3 bakteriyemi epizodu, 10'unda 4 bakteriyemi epizodu, 4'ünde 5 bakteriyemi epizodu, 2'sinde 6 bakteriyemi epizodu, 2'sinde 7 bakteriyemi epizodu, 1'inde 8 bakteriyemi epizodu, 1'inde 10 bakteriyemi epizodu saptandı. Yirmi üç hastada aynı anda ikili Gram-negatif üreme, 2 hastada 2 kez aynı anda ikili Gram-negatif üreme, 3 hastada aynı anda üçlü Gram-negatif üreme saptandı. Bakteriyemi epizotlarının büyük çoğunluğunun yatan hastalarda geliştiği (460 epizot, %99,4), yalnızca 3 epizodun (%0,6) ayaktan hastalarda geliştiği görüldü. Epizotların %77'si (n=357) sağlık hizmeti ilişkili, %22,9'u (n=106) ise toplumda gelişen bakteriyemilerdi. Bakteriyemi gelişmeden önceki hastanede yatış süresi ortalama 15 gündü [IQR: 3,0–46,0]. Dış merkezden sevk oranı %9,3 olarak belirlendi.

Santral kateter varlığı epizotların üçte ikisinde (%68,9; 319 epizot) saptanırken en sık bulunan kateterler juguler (%45,1; n=144) ve subklavyen (%27,9; n=89) olarak görüldü. Santral kateteri olanlarda ortalama kateter süresi 20 gündü [IQR: 8,0–68,0]. Kİ-KDE epizotların 80'inde (%17,3) saptandı. Kİ-KDE olanlarda kateterlerin %8,8'i ilk 24 saatte, %33,8'i 1–3. günde, %57,6'sı ise >3. günde çekilmişti.

Epizotların %12,3'ünde ishal ve %28,3'ünde nötropeni vardı. Hastaların invaziv uygulamaları (Tablo 1) incelendiğinde; epizotların dörtte birinde (%25,9) mekanik ventilatör kullanımı görülürken, bunu trakeostomi varlığı (%15,1) takip etti. Epizotların %19,7'sinde hastaların total parenteral nutrisyon (TPN) aldığı saptandı. Epizotların %33,5'inde herhangi bir invaziv işlem uygulanmıştı. Cerrahi müdahaleler epizotların %15,1'inde uygulanmış olup, gastrointestinal cerrahi ve baş/boyun cerrahisi (her biri %5,0 oranında) en sık yapılan işlemlerdi.

Hastaların antibiyotik kullanımı incelendiğinde; son 3 ay içinde epizotların %80,6'sında sistemik antibiyotik kullanımı saptandı. Bu dönemde en sık kullanılan antibiyotikler aminoglikozitler (%48,6), glikopeptitler (%45,1) ve piperasilin/tazobaktam (%43,8) oldu. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin %35,9 ve karbapenemlerin %34,6 oranında kullanıldığı görüldü.

Son 1 ayda sistemik antibiyotik kullanımı, epizotların %74,1'inde gözlemlendi. Bu dönemde en sık kullanılan antibiyotikler aminoglikozitler (%37,1), glikopeptitler (%37,1), piperasilin/tazobaktam (%31,7) ve karbapenemler (%26,1) oldu.

Enfeksiyonun klinik sonuçlarına bakıldığında (Tablo 1), bakteriyemi süresi ortalanca 1 gün [IQR: 1,0–2,0] idi. Persistan bakteriyemi (>72 saat) %16,8 oranında görüldü ve bu olgularda bakteriyemi süresi ortalanca 5 gün [IQR: 4,0–8,0] olarak belirlendi. Kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite %6,7 iken, total mortalite %36,3 olarak saptandı.

Tablo 1. Hastaların bakteriyemi epizotlarının özellikleri (n=463 epizot)

|                                                                        | Sayı (Yüzde)<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| İshal varlığı                                                          | 57 (%12,3)            |
| Nötropeni varlığı                                                      | 131 (%28,3)           |
| Santral kateter varlığı                                                | 319 (%68,9)           |
| Umbilikal kateter                                                      | 33 (%10,3)            |
| Femoral kateter                                                        | 10 (%3,1)             |
| Juguler kateter                                                        | 144 (%45,1)           |
| Subklavyen kateter                                                     | 89 (%27,9)            |
| Port kateter                                                           | 31 (%9,7)             |
| Birden çok kateter                                                     | 9 (%2,8)              |
| Kateter bulunma süresi, gün, ortanca [IQR]                             | 20,0 [8,0-68,0]       |
| Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (Kİ-KDE)                     | 80 (%17,3)            |
| Kİ-KDE olanlarda kateter çekilme zamanı (n=80)                         |                       |
| İlk 24 saatte                                                          | 7 (%8,8)              |
| 1-3. gün                                                               | 27 (%33,8)            |
| >3. gün                                                                | 46 (%57,6)            |
| TPN alıyor olma                                                        | 91 (%19,7)            |
| İdrar sondası                                                          | 30 (%6,5)             |
| Mekanik ventilatör                                                     | 120 (%25,9)           |
| Trakeostomi                                                            | 70 (%15,1)            |
| Periton diyalizi                                                       | 10 (%2,2)             |
| Hemodiyaliz                                                            | 5 (%1,1)              |
| İnvaziv işlem uygulanması                                              | 155 (%33,5)           |
| Cerrahi işlem                                                          | 70 (%15,1)            |
| Bakteriyemi süresi, gün, ortanca [IQR]                                 | 1,0 [1,0-2,0]         |
| Persistan bakteriyemi (>72 saat), n (%)                                | 78 (%16,8)            |
| Persistan bakteriyemi olanlarda bakteriyemi süresi, gün, ortanca [IQR] | 5,0 [4,0-8,0]         |
| Kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite                            | 31 (%6,7)             |
| Total mortalite                                                        | 168 (%36,3)           |

#### 4.3. Bakteriyemi Epizotlarının Etken Dağılımı

Bakteriyemi epizotlarında etken dağılımına bakıldığında; en sık görülen mikroorganizmalar Enterobacterales takımı oldu, bunlar sırası ile: *K. pneumoniae* (n=104, %22,5), *E. coli* (n=64, %13,8), *S. marcescens* (n=33, %7,1), *Enterobacter* spp. (n=33, %7,1), *K. oxytoca* (n=28, %6,0), diğer Enterobacterales türleri (n=20, %4,3) idi. Bunun dışında kalanlar sırası ile *Pseudomonas* spp. (n=48, %10,4), *Acinetobacter* spp. (n=45, %9,7), *S. maltophilia* (n=31, %6,7), *Ralstonia* spp. (n=23, %5,0) ve *Burkholderia* spp. (n=10, %2,2) oldu. Diğer mikroorganizmalar %5,2 (n=24) oranında görüldü. *Enterobacter* spp. grubunda; *E. cloacae* (n=22), *E. cloacae complex* (n=8), *Enterobacter aerogenes* (n=3) yer aldı. Diğer Enterobacterales grubunda yer alan mikroorganizmalar; *Pantoea agglomerans* (n=4), *Klebsiella variicola* (n=3), *Proteus mirabilis* (n=3), *Salmonella enterica* (n=2), *Pantoea dispersa* (n=1), *Pantoea species* (n=1), *Klebsiella species* (n=1), *Proteus penneri* (n=1), *Raoultella ornithinolytica* (n=1), *Raoultella planticola* (n=1), *Citrobacter koseri* (n=1), *Salmonella* grup D (n=1) idi. *Pseudomonas* spp. grubunda; *P. aeruginosa* (n=40), *Pseudomonas mendocina* (n=3), *Pseudomonas oleovorans* (n=3), *Pseudomonas oryzihabitans* (n=1), *Pseudomonas species* (n=1) yer aldı. *Acinetobacter* spp. grubunda; *A. baumannii* (n=22), *A. baumannii complex* (n=13), *Acinetobacter lwoffii* (n=3), *Acinetobacter johnsonii* (n=1), *Acinetobacter radioresistens* (n=1), *Acinetobacter ursingi* (n=1) yer aldı. *Ralstonia* spp. grubunda; *Ralstonia pickettii* (n=15) ve *Ralstonia insidiosa* (n=8) yer aldı. *Burkholderia* spp. grubunda; *Burkholderia cepacia* (n=8), *Burkholderia contaminans* (n=1), *Burkholderia gladioli* (n=1) yer aldı. Diğer mikroorganizmalar grubunda ise;

*Delftia acidovorans* (n=4), *Rhizobium radiobacter* (n=4), *Ochrobactrum anthropi* (n=2), *Sphingomonas paucimobilis* (n=2), *Chryseobacterium indologenes* (n=2), *Achromobacter xylosoxidans* (n=2), *Chryseobacterium gleum* (n=1), *Aeromonas caviae* (n=1), *Aeromonas hydrophila* (n=1), *Brevundimonas vesicularis* (n=1), *Herbaspirillum huttiense* (n=1), *Achromobacter denitrificans* (n=1), *Achromobacter species* (n=1) *Alcaligenes faecalis* (n=1) yer aldı.

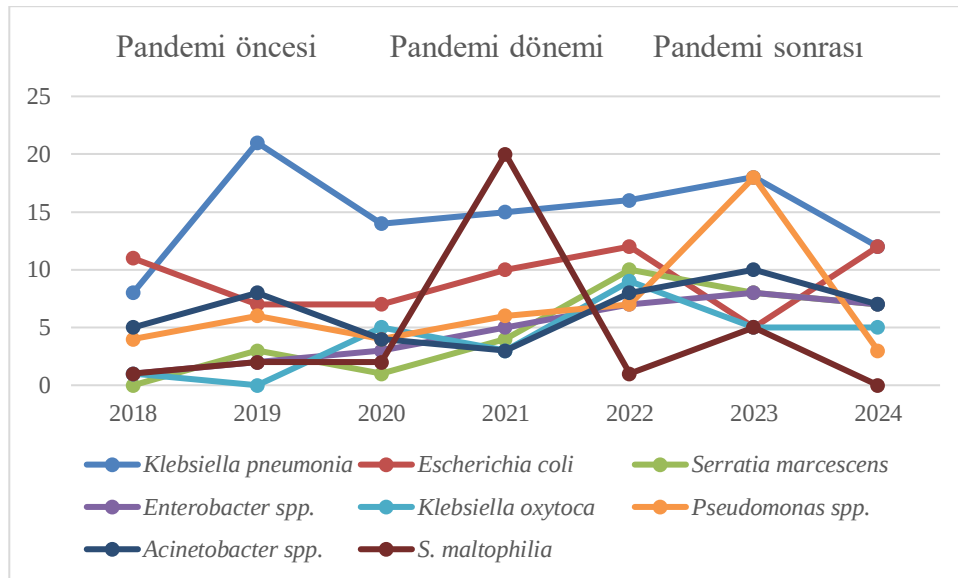
Yalnızca kateter ucu kültüründe üremesi olan 32 hastadan 6'sında Gram-negatif bakteriyemi ile uyumlu klinik bulgular mevcut olup periferik kan kültüründe üreme gösterilememiş olmasına rağmen tedavi başlanmış olması nedeni ile bu 6 hasta da KDE olarak kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. Bu üremelerde ise *K. pneumoniae* (n=3), *P. aeruginosa* (n=2) ve *E. aerogenes* (n=1) izole edilmişti.

Klinik olarak anlamsız kabul edilen veya klinik anlamlılığı belirlenemediği için dışlanan üremeler arasında en sık *S. maltophilia* (n=34), *K. pneumoniae* (n=8), *K. oxytoca* (n=7), *P. aeruginosa* (n=7) ve *A. baumannii* (n=6) görüldü. Diğer etkenler ise sırasıyla; *A. denitrificans* (n=6), *E. cloacae* (n=4), *S. marcescens* (n=3), *A. lwoffii* (n=3), *R. insidiosa* (n=3), *R. pickettii* (n=2), *E. coli* (n=2), *B. contaminans* (n=2), *A. xylosoxidans* (n=2), *A. baumannii complex* (n=2) ve *O. anthropi* (n=2) ve her birinden birer kez olmak üzere *Acinetobacter pittii*, *A. radioresistens*, *A. schindleri*, *A. ursingii*, *D. acidovorans*, *Elizabethkingia anophelis*, *Enhydrobacter aerosaccus*, *E. cloacae complex*, *P. agglomerans* ve *Pseudomonas stutzeri* idi.

#### 4.4. Bakteriyemi Epizotlarının Yıllara Göre Etken Dağılımı

Bakteriyemi epizotlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde (Şekil 1); en yüksek sayıda epizodun 2023 yılında (n=89) görüldüğü, bunu 2021 (n=79) ve 2022 (n=76) yıllarının izlediği saptandı. En düşük epizot sayısı ise (n=47) 2020 yılında görüldü.

Enterobacterales takımının tüm yıllarda baskın etken olduğu ve özellikle 2022 yılında (n=57) belirgin bir artış gösterdiği görüldü. Türler arasında *K. pneumoniae* yıllara göre dalgalı seyir göstermekle birlikte özellikle 2019 (n=21) ve 2023 (n=18) yıllarında daha yüksek oranlarda saptandı. *E. coli* epizotları 2018 (n=11), 2022 (n=12) ve 2024 yıllarında (n=12) daha sık görüldü. *S. marcescens* ise 2022 (n=10) ve 2023 (n=8) yıllarında belirgin artış gösterdi. *Enterobacter* spp. yıllar içerisinde artış gösterdiği ve 2022 ve sonrasında en yüksek oranlara ulaştığı görüldü. *K. oxytoca*'nın 2022 yılında (n=9) pik yaptığı ve 2023-2024 yılları arasında (n=5) yüksek seyrettiği görüldü.



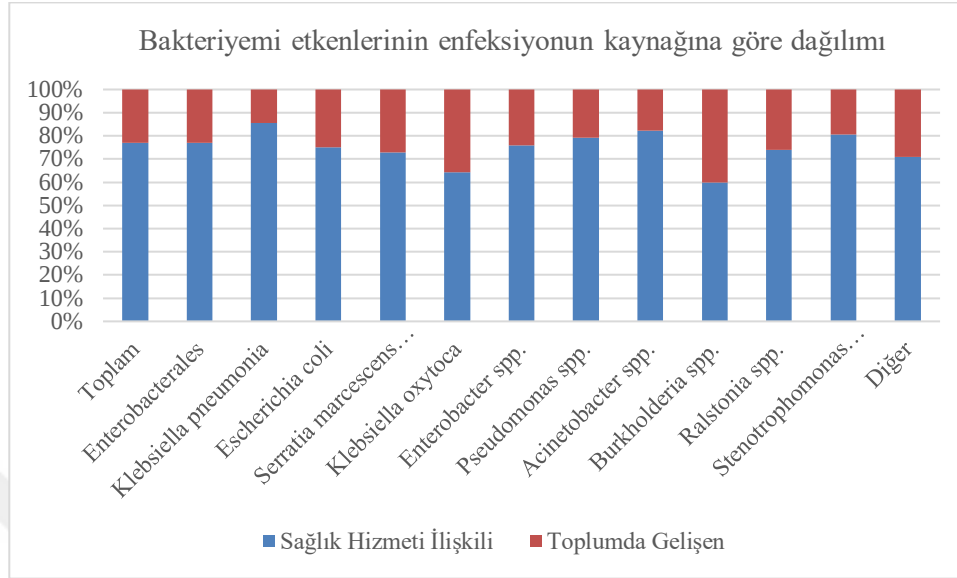
Şekil 1. Bakteriyemi epizotlarının yıllara göre etken dağılımı

Non-fermentatif bakterilerden *Pseudomonas* spp. özellikle 2023 yılında (%37,5) yüksek oranda görüldü. *Acinetobacter* spp. ise yıllar boyunca dalgalı seyir göstermekle birlikte 2023 yılında (%22,2) artış sergiledi. *S. maltophilia* olgularının 2021 yılında belirgin şekilde (%64,5) yükseldiği saptandı.

*Ralstonia* spp. özellikle 2019 yılında (%52,2) baskın olarak izlenirken, sonraki yıllarda belirgin azalma gösterdi. *Burkholderia* spp. ise pandemi öncesinde daha yüksek oranda iken (%30,0; 2018), sonraki yıllarda azalma eğilimi sergiledi.

#### **4.5. Bakteriyemi Etkenlerinin Enfeksiyonun Kaynağına, Altta Yatan Hastalıklara ve Kateterle İlişkisine Göre Dağılımı**

*K. pneumoniae* diğer Enterobacterales türlerine göre daha yüksek oranda sağlık hizmeti ile ilişkili (%85,6) görülürken, *Pseudomonas* spp. (%79,2), *Acinetobacter* spp. (%82,2) ve *S. maltophilia*'da (%80,6) sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon oranı Enterobacterales takımı genel oranından (%77,0) daha yüksekti. *Burkholderia* spp. epizotların %60,0'ında sağlık hizmeti ilişkili, %40,0'ında toplum kaynaklıydı; *Ralstonia* spp. ise epizotların %73,9'unda sağlık hizmeti ilişkili, %26,1'inde toplum kaynaklıydı (Şekil 2).

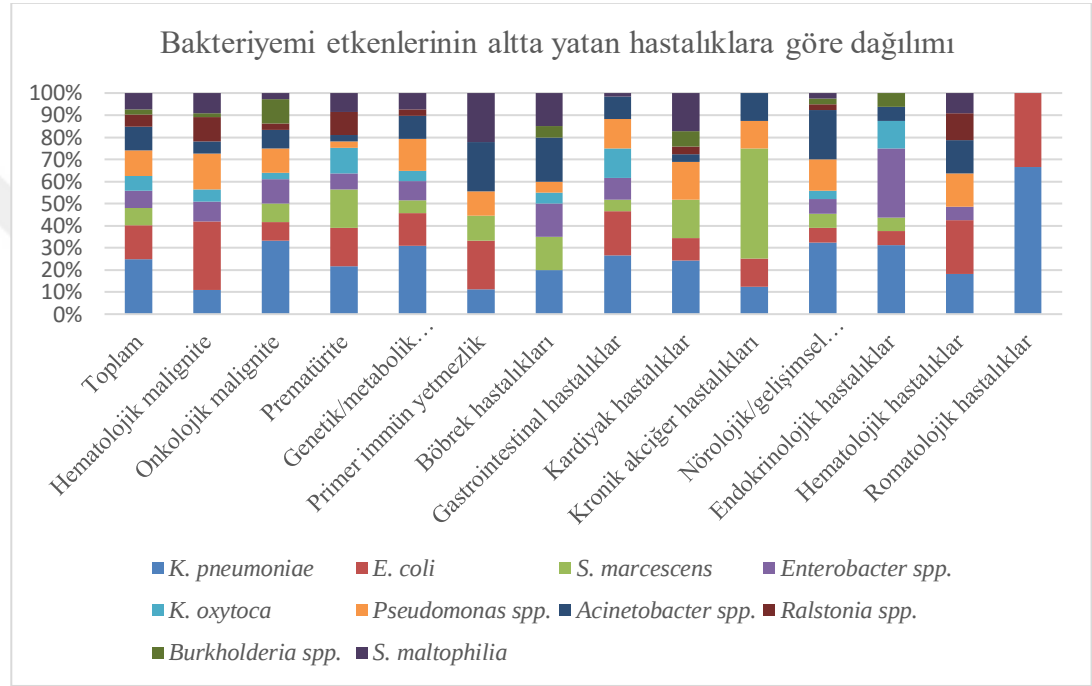


Şekil 2. Bakteriyemi etkenlerinin enfeksiyonun kaynağına göre dağılımı

Bakteriyemi etkenlerinin altta yatan hastalıklara göre dağılımına bakıldığında (Şekil 3); hematolojik malignite hastalarında en sık izole edilen etkenlerin *E. coli* (%25,8) ve *Pseudomonas* spp. (%13,6) olduğu görüldü. Onkolojik malignite hastalarında *K. pneumoniae* (%29,3) baskınken, prematüritesi olan hastalarda *K. pneumoniae* (%20,5), *E. coli* (%16,4) ve *S. marcescens* (%16,4) en sık izole edilen etkenler oldu.

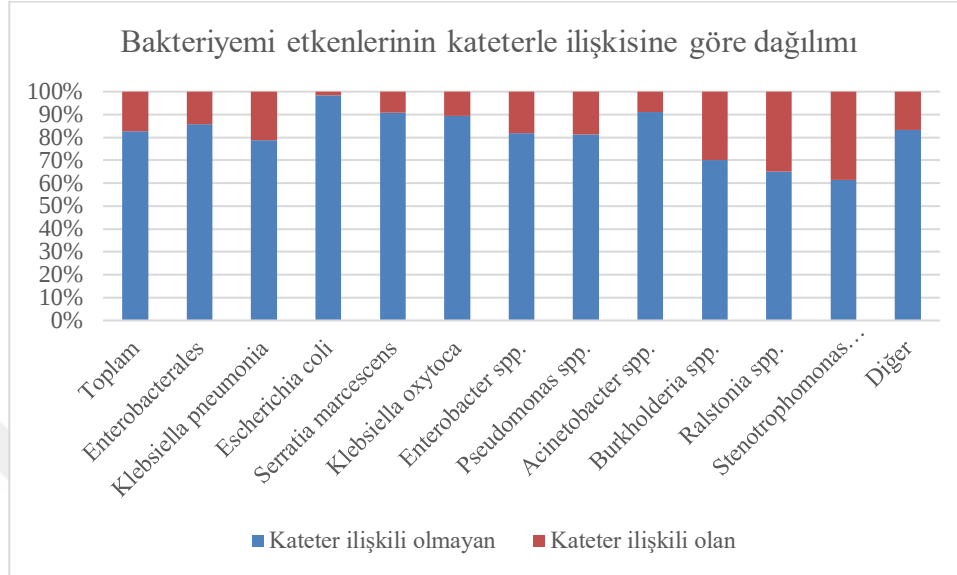
Genetik/metabolik hastalığı olan çocuklarda *K. pneumoniae* (%26,6), *E. coli* (%12,7) ve *Pseudomonas* spp. (%12,7) öne çıkarken böbrek hastalığı olanlarda en sık *K. pneumoniae* (%20,0) ve *Acinetobacter* spp. (%20,0) görüldü. Gastrointestinal hastalığı olanlarda *K. pneumoniae* (%25,4) ve *E. coli* (%19,0) en sık izole edilen etkenlerdi. Kardiyak hastalığı olanlarda *K. pneumoniae* (%21,9), *S. marcescens* (%15,6) ve *Pseudomonas* spp. (%15,6) baskın bulundu. Nörolojik ve gelişimsel bozukluğu olanlarda *K. pneumoniae* (%31,3) ve *Acinetobacter* spp. (%21,3) en sık

izole edilen etkenlerdi. Endokrinolojik hastalıklarda *K. pneumoniae* (%29,4) ve *Enterobacter* spp. (%29,4) öne çıktı. Hematolojik hastalıkları olanlarda en sık *E. coli* (%22,2) görüldü.



Şekil 3. Bakteriyemi etkenlerinin altta yatan hastalıklara göre dağılımı

Bakteriyemi etkenlerinin kateterle ilişkisine göre dağılımına bakıldığında (Şekil 4); Enterobacterales takımında Kİ-KDE oranı %14,2 olarak görülürken türler arasında *K. pneumoniae* (%21,2) ve *Enterobacter* spp. (%18,2)'de daha yüksek oranda kateter ilişkili enfeksiyonlar izlendi. Non-fermentatif bakterilerden *Pseudomonas* spp.'de kateter ilişkili enfeksiyonlar daha yüksek oranda (%18,8) görülürken *Acinetobacter* spp.'de daha düşük oranda (%8,9) görüldü. Özellikle *S. maltophilia* (%38,7), *Ralstonia* spp. (%34,8) ve *Burkholderia* spp. (%30,0) türlerinde ise kateter ilişkili enfeksiyon oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü.



Şekil 4. Bakteriyemi etkenlerinin kateterle ilişkisine göre dağılımı

#### 4.6. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Gelişimine Etki Eden Faktörler

Toplamda 463 bakteriyemi epizodunun 80'inde (%17,3) kateter ilişkili enfeksiyon saptandı. Kİ-KDE ile ilişkili faktörler tek değişkenli analiz ile incelendiğinde (Tablo 2); cinsiyet açısından kateter ilişkili olan ve olmayan grupta anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların ortalama yaşı Kİ-KDE olmayanlarda 35 ay, olanlarda 30 ay olarak belirlendi ( $p=0,600$ ). Altta yatan hastalığı bulunanlarda Kİ-KDE oranı %18,2 olup, bu oran altta yatan hastalığı olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksek saptandı ( $p=0,042$ ). Hematolojik malignitesi olanlarda %25,8 oranında Kİ-KDE izlendi ve bu farklılık anlamlı bulundu ( $p=0,04$ ).

TPN alanlarda daha yüksek Kİ-KDE oranı (%22,0) görülürken bu farkın anlamlı bir ilişki göstermediği saptandı ( $p=0,186$ ).

Santral kateter tipleri incelendiğinde özellikle subklavyen kateteri olanlarda %29,2 oranında Kİ-KDE gelişti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

( $p<0,001$ ). Santral kateteri olanlarda kateter kullanım süresi karşılaştırıldığında, enfeksiyon gelişmeyenlerde ortalama sürenin 17 gün [7,0–60,5], enfeksiyon gelişenlerde ise 28 gün [10,0–82,0] olduğu görüldü. Kateter süresinin uzamasının enfeksiyon riskini artırma eğiliminde olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptandı ( $p=0,150$ ).

Diğer demografik değişkenler (yaş, cinsiyet), ek invaziv girişimler, destek tedavileri (mekanik ventilatör, trakeostomi vb.) ile Kİ-KDE gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tek değişkenli analizde  $p<0,200$  olan; altta yatan hastalık varlığı, umbilikal, femoral, juguler ve subklavyen kateter bulunması, kateter bulunma süresi ve TPN alma ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo 2). Buna göre; femoral kateterin Kİ-KDE riskinde yaklaşık 12,6 kat ( $p<0,001$ ), umbilikal kateterin 6,3 kat ( $p=0,001$ ), subklavyen kateterin 5 kat ( $p<0,001$ ), juguler kateterin ise 3,9 kat ( $p<0,001$ ) artış ile ilişkili olduğu saptandı. Kateterin takılı olduğu gün sayısında artış ile Kİ-KDE riskinin arttığı görüldü ( $p=0,002$ ). Altta yatan hastalık varlığı ve TPN kullanımının ise Kİ-KDE riskini anlamlı şekilde etkilemediği saptandı.

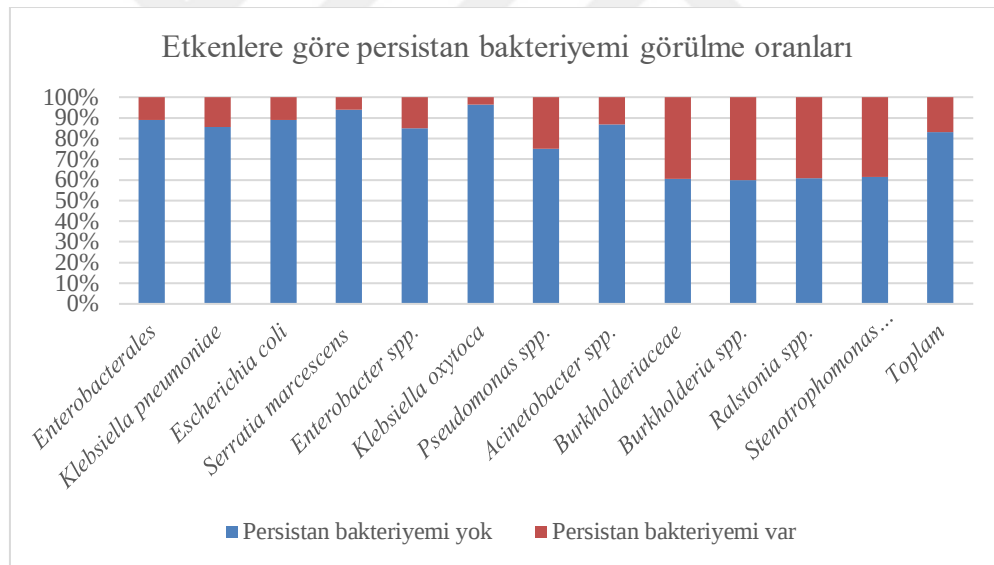
Tablo 2. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

|                                                           | Kİ-KDE olmayan     | Kİ-KDE olan       | p                | Lojistik regresyon analizi |                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                                                           | n (%)              | n (%)             |                  | OR (%95 GA)                | p                |
| <b>TOTAL</b>                                              | 383 (%82,7)        | 80 (%17,3)        |                  |                            |                  |
| <b>Kız</b>                                                | 186 (%82,7)        | 39 (%17,3)        | 0,976            |                            |                  |
| <b>Erkek</b>                                              | 197 (%82,8)        | 41 (%17,2)        | 0,976            |                            |                  |
| <b>Yaş, ay, ortanca [IQR]</b>                             | 35,0 [5,0-110,5]   | 30 [6,5-107,0]    | 0,600            |                            |                  |
| <b>Altta yatan hastalık varlığı</b>                       | <b>355 (%81,8)</b> | <b>79 (%18,2)</b> | <b>0,042</b>     | 1,75 (0,22–14,26)          | 0,599            |
| Hematolojik malignite                                     | <b>49 (%74,2)</b>  | <b>17 (%25,8)</b> | <b>0,049</b>     |                            |                  |
| Onkolojik malignite                                       | 32 (%78,0)         | 9 (%22,0)         | 0,407            |                            |                  |
| Prematürite                                               | 65 (%89,0)         | 8 (%11,0)         | 0,120            |                            |                  |
| Genetik/metabolik hastalıklar                             | 61 (%77,2)         | 18 (%22,8)        | 0,155            |                            |                  |
| Gastrointestinal hastalıklar                              | 56 (%88,9)         | 7 (%11,1)         | 0,164            |                            |                  |
| Kardiyak hastalıklar                                      | 23 (%71,9)         | 9 (%28,1)         | 0,093            |                            |                  |
| <b>Kemik iliği nakli</b>                                  | 39 (%83,0)         | 8 (%17,0)         | 0,961            |                            |                  |
| <b>Solid organ nakli</b>                                  | 5 (%62,5)          | 3 (%37,5)         | 0,145*           |                            |                  |
| <b>Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon</b>                 | 296 (%82,9)        | 61 (%17,1)        | 0,841            |                            |                  |
| <b>Enfeksiyon öncesi yatış süresi, gün, ortanca [IQR]</b> | 15,0 [3,0-39,5]    | 21,0 [3,0-55,5]   | 0,267            |                            |                  |
| <b>Farklı merkezden sevk olma</b>                         | 35 (%81,4)         | 8 (%18,6)         | 0,809            |                            |                  |
| <b>Santral kateter varlığı</b>                            | <b>239 (%74,9)</b> | <b>80 (%25,1)</b> | <b>&lt;0,001</b> |                            |                  |
| Umbilikal kateter                                         | 24 (%72,7)         | 9 (%27,3)         | 0,115            | <b>6,31 (2,09–19,08)</b>   | <b>0,001</b>     |
| Femoral kateter                                           | 6 (%60,0)          | 4 (%40,0)         | 0,076*           | <b>12,59 (2,98-53,17)</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| Juguler kateter                                           | 113 (%78,5)        | 31 (%21,5)        | 0,104            | <b>3,85 (1,90–7,80)</b>    | <b>&lt;0,001</b> |
| Subklavyen kateter                                        | <b>63 (%70,8)</b>  | <b>26 (%29,2)</b> | <b>&lt;0,001</b> | <b>5,03 (2,19–11,53)</b>   | <b>&lt;0,001</b> |
| Port kateter                                              | 24 (%77,4)         | 7 (%22,6)         | 0,419            |                            |                  |
| Birden çok kateter                                        | 6 (%66,7)          | 3 (%33,3)         | 0,191*           |                            |                  |
| <b>Kateter bulunma süresi, gün, ortanca [IQR]</b>         | 17,0 [7,0-60,5]    | 28,0 [10,0-82,0]  | 0,150            | <b>1,004 (1,001–1,006)</b> | <b>0,002</b>     |
| <b>TPN alıyor olma</b>                                    | 71 (%78,0)         | 20 (%22,0)        | 0,186            | 1,29 (0,66–2,54)           | 0,458            |
| <b>İdrar sondası</b>                                      | 25 (%83,3)         | 5 (%16,7)         | 0,927            |                            |                  |
| <b>Mekanik ventilatör</b>                                 | 100 (%93,3)        | 20 (%16,7)        | 0,837            |                            |                  |
| <b>Trakeostomi</b>                                        | 55 (%78,6)         | 15 (%21,4)        | 0,319            |                            |                  |
| <b>İnvaziv işlem uygulanması</b>                          | 127 (%81,9)        | 28 (%18,1)        | 0,751            |                            |                  |
| <b>İshal varlığı</b>                                      | 48 (%84,2)         | 9 (%15,8)         | 0,751            |                            |                  |
| <b>Nötropeni varlığı</b>                                  | 114 (%87,0)        | 17 (%13,0)        | 0,124            |                            |                  |

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, TPN: Total parenteral nutrisyon

#### 4.7. Etkenlere Göre Persistan Bakteriyemi Görülme Oranları ve Persistan Bakteriyemi Gelişimine Etki Eden Faktörler

Toplamda 463 olgunun %16,8'inde persistan bakteriyemi saptandı. Etkenlere göre persistan bakteriyemi görülme oranlarına bakıldığında (Şekil 5); genel olarak Enterobacterales türlerinde daha düşük persistan bakteriyemi oranları görüldü (%11,0;  $p<0,001$ ). Burkholderiaceae (*Burkholderia* spp. ve *Ralstonia* spp.) türlerinde ve *S. maltophilia*'da ise daha yüksek persistan bakteriyemi oranları görüldü (%39,4-%38,7;  $p<0,001$ ).



Şekil 5. Etkenlere göre persistan bakteriyemi görülme oranları

Persistan bakteriyemi ile ilişkili faktörler tek değişkenli analiz ile incelendiğinde (Tablo 3); yaş ve cinsiyet ile persistan bakteriyemi arasında anlamlı ilişki saptanmazken altta yatan hastalık varlığında, persistan bakteriyeminin daha sık görüldüğü saptandı ( $p=0,008$ ). Santral kateter varlığı ( $p<0,001$ ), özellikle umbilikal (%42,4;  $p<0,001$ ) ve subklavyen kateter (%30,3;  $p<0,001$ ) persistan

bakteriyemi gelişimi ile anlamlı ilişki gösterdi. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastalarda persistan bakteriyemi oranı %46,3 olup anlamlı olarak artmıştı ( $p<0,001$ ). Trakeostomi varlığı ve son 3 ayda herhangi bir sistemik antibiyotik alanlarda da persistan bakteriyemi oranları daha yüksek bulundu ( $p=0,031$ ;  $p=0,004$ ).

Diğer faktörler (enfeksiyon öncesi yatış süresi, TPN, idrar sondası, mekanik ventilatör, periton diyalizi, hemodiyaliz, invaziv işlem, nötropeni) ile persistan bakteriyemi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tek değişkenli analizde  $p<0,05$  olanlardan trakeostomi varlığı, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olması, umbilikal ve subklavyen kateter varlığı ve son 3 ayda sistemik antibiyotik kullanımı ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo 3). Buna göre; persistan bakteriyemi gelişiminde umbilikal kateter varlığı yaklaşık 7,1 kat ( $p<0,001$ ), kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olması yaklaşık 6 kat ( $p<0,001$ ), subklavyen kateter bulunması yaklaşık 3,5 kat ( $p<0,001$ ), trakeostomi bulunması yaklaşık 2,7 kat ( $p=0,006$ ), son 3 ay içerisinde herhangi bir sistemik antibiyotik almak ise yaklaşık 2,6 kat ( $p=0,046$ ) artış ile ilişkili bulundu.

Tablo 3. Persistan bakteriyemi ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

|                                                             | Persistan bakteriyemi yok | Persistan bakteriyemi var |                  | Lojistik regresyon analizi |                  |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                                                             | n (%)                     | n (%)                     | p                | OR (%95 GA)                | p                |
| <b>TOTAL</b>                                                | 385 (%83,2)               | 78 (%16,8)                |                  |                            |                  |
| <b>Kız</b>                                                  | 190 (%84,4)               | 35 (%15,6)                | 0,470            |                            |                  |
| <b>Erkek</b>                                                | 195 (%81,9)               | 43 (%18,1)                | 0,470            |                            |                  |
| <b>Yaş, ay, ortalanca [IQR]</b>                             | 35,0 [6,0-112,0]          | 29,5 [4,0-102,0]          | 0,315            |                            |                  |
| <b>Altta yatan hastalık varlığı</b>                         | <b>356 (%82,0)</b>        | <b>78 (%18,0)</b>         | <b>0,008*</b>    |                            |                  |
| <b>Kemik iliği nakli</b>                                    | 35 (%74,5)                | 12 (%25,5)                | 0,093            |                            |                  |
| <b>Solid organ nakli</b>                                    | 7 (%87,5)                 | 1 (%12,5)                 | 1,000*           |                            |                  |
| <b>Sağlık hizmeti ilişkili</b>                              | 295 (%82,6)               | 62 (%17,4)                | 0,583            |                            |                  |
| <b>Toplumda gelişen</b>                                     | 90 (%84,9)                | 16 (%15,1)                | 0,583            |                            |                  |
| <b>Enfeksiyon öncesi yatış süresi, gün, ortalanca [IQR]</b> | 15,0 [3,0-41,0]           | 18,5 [3,0-59,0]           | 0,168            |                            |                  |
| <b>Farklı merkezden sevk olma</b>                           | 32 (%74,4)                | 11 (%25,6)                | 0,108            |                            |                  |
| <b>Santral kateter varlığı</b>                              | <b>244 (%76,5)</b>        | <b>75 (%23,5)</b>         | <b>&lt;0,001</b> |                            |                  |
| Umbilikal kateter                                           | <b>19 (%57,6)</b>         | <b>14 (%42,4)</b>         | <b>&lt;0,001</b> | <b>7,10 (2,98–16,95)</b>   | <b>&lt;0,001</b> |
| Femoral kateter                                             | 9 (%90,0)                 | 1 (%10,0)                 | 1,000*           |                            |                  |
| Juguler kateter                                             | 120 (%83)                 | 24 (%16,7)                | 0,945            |                            |                  |
| Subklavyen kateter                                          | <b>62 (%69,7)</b>         | <b>27 (%30,3)</b>         | <b>&lt;0,001</b> | <b>3,48 (1,83–6,63)</b>    | <b>&lt;0,001</b> |
| Port kateter                                                | 25 (%80,6)                | 6 (%19,4)                 | 0,699            |                            |                  |
| Birden çok kateter                                          | 6 (%66,7)                 | 3 (%33,3)                 | 0,181*           |                            |                  |
| <b>Kateter bulunma süresi, gün, ortalanca [IQR]</b>         | 17,5 [7,5-62,5]           | 23,0 [8,5-84,5]           | 0,483            |                            |                  |
| <b>Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu</b>            | <b>43 (%53,8)</b>         | <b>37 (%46,3)</b>         | <b>&lt;0,001</b> | <b>6,00 (3,35–10,74)</b>   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>TPN alıyor olma</b>                                      | 70 (%76,9)                | 21 (%23,1)                | 0,076            |                            |                  |
| <b>İdrar sondası</b>                                        | 25 (%83,3)                | 5 (%16,7)                 | 0,978            |                            |                  |
| <b>Mekanik ventilatör</b>                                   | 94 (%78,3)                | 26 (%21,7)                | 0,101            |                            |                  |
| <b>Trakeostomi</b>                                          | <b>52 (%74,3)</b>         | <b>18 (%25,7)</b>         | <b>0,031</b>     | <b>2,72 (1,33–5,59)</b>    | <b>0,006</b>     |
| <b>Periton diyalizi</b>                                     | 8 (%80,0)                 | 2 (%20,0)                 | 0,679*           |                            |                  |
| <b>Hemodiyaliz</b>                                          | 3 (%60,0)                 | 2 (%40,0)                 | 0,199*           |                            |                  |
| <b>İnvaziv işlem uygulanması</b>                            | 128 (%82,6)               | 27 (%17,4)                | 0,815            |                            |                  |
| <b>Nötropeni varlığı</b>                                    | 107 (%81,7)               | 24 (%18,3)                | 0,595            |                            |                  |
| <b>Son 3 ayda sistemik antibiyotik kullanma</b>             | <b>301 (%80,7)</b>        | <b>72 (%19,3)</b>         | <b>0,004</b>     | <b>2,63 (1,02–6,79)</b>    | <b>0,046</b>     |

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, TPN: Total parenteral nutrisyon

#### 4.8. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Olanlarda Kateter Çekilme Gününün Persistan Bakteriyemi ile İlişkisi

Kİ-KDE olanlarda kateter çekilme gününün persistan bakteriyemi ile ilişki tek değişkenli analiz ile incelendiğinde (Tablo 4); kateter ilk 24 saatte çekilen hiçbir hastada persistan bakteriyemi gelişmediği ( $p=0,013$ ), kateter 1–3. gün çekilen hastalarda persistan bakteriyemi gelişme oranının %22,2 olduğu ( $p=0,002$ ), kateter 3 günden uzun süre çekilmeyen hastalarda ise persistan bakteriyemi oranının %67,4 olduğu görüldü ( $p<0,001$ ).

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olanlarda kateter çekilme gününün persistan bakteriyemi ile ilişkisini incelemek amacı ile yaş, cinsiyet, kateterin ilk 24 saatte ve >3. günde çekilmesi ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Kateterin 1-3. günde çekilmesi kolinearite nedeni ile modele dahil edilemedi. Buna göre; kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olanlarda persistan bakteriyemi riskinde erkek çocuklarda yaklaşık 4 kat artış ( $OR=4,03$ ; %95 GA: 1,26–12,88;  $p=0,019$ ), kateteri >3. günde çekilenlerde ise yaklaşık 10,8 kat artış saptandı ( $OR=10,78$ ; %95 GA: 3,07–37,78;  $p<0,001$ ).

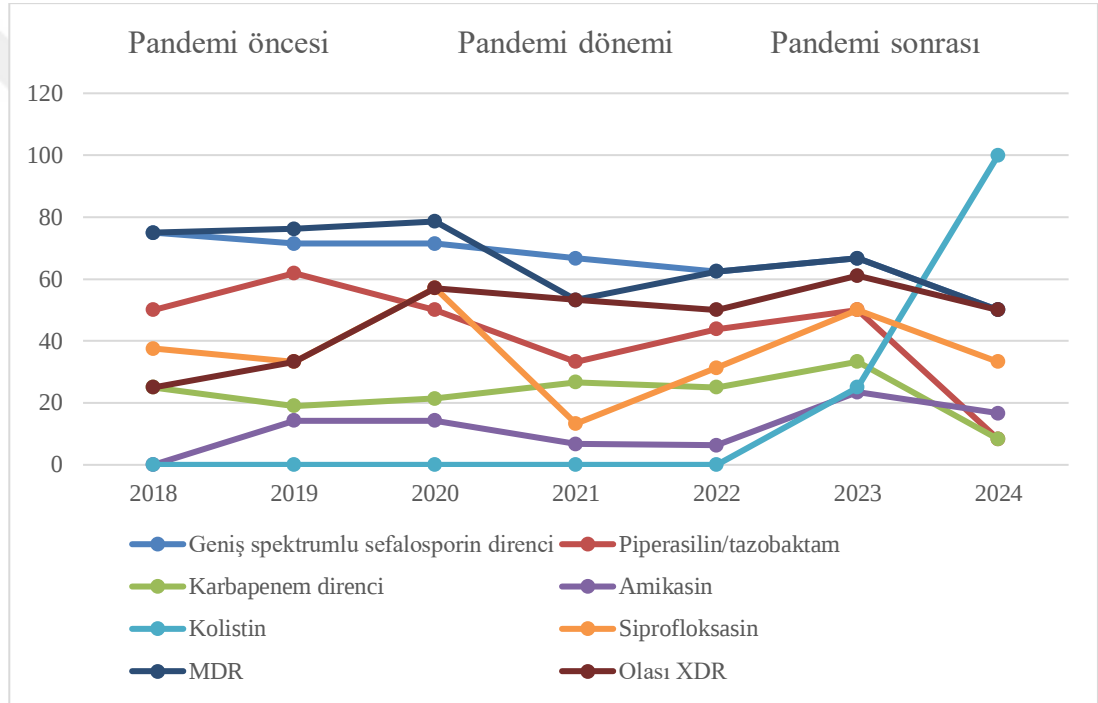
Tablo 4. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olanlarda ( $n=80$ ) kateter çekilme gününün persistan bakteriyemi ile ilişkisinin tek değişkenli analiz ile incelenmesi

| Kateter çekilme günü | Persistan bakteriyemi yok | Persistan bakteriyemi var | p      |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|--------|
|                      | n (%)                     | n (%)                     |        |
| İlk 24 saatte        | 7 (%100,0)                | 0 (%0,0)                  | 0,013* |
| 1-3. gün             | 21 (%77,8)                | 6 (%22,2)                 | 0,002  |
| >3. gün              | 15 (%32,6)                | 31 (%67,4)                | <0,001 |
| Toplam               | 43 (%53,8)                | 37 (%46,3)                |        |

#### 4.9. Bakteriyemi Etkenlerinin Antibiyotik Direnç Oranları ve Yıllara Göre Değişimi

Çalışmamızda bakteriyemi etkenlerinin antibiyotik direnç oranları ve yıllara göre değişimi incelendi. *K. pneumoniae* izolatlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında (Şekil 6); ampisiline karşı intrinsik dirençli olması nedeni ile tüm yıllarda %100 direnç saptandı. Amoksisilin/klavulanata karşı direnç oranı pandemi öncesinde yüksek seyrederken (%75,0–%81,0) pandemi sonrasında daha düşük oranlar görüldü, 2024 yılında ise %8,3 olarak saptandı. Geniş spektrumlu sefalosporin direnci 2018–2019’da %71,4–%75,0 olarak saptanırken pandemi sonrası dönemde %50,0’ye geriledi. Aztreonam direnci %51,9 olarak görüldü. Piperasilin/tazobaktama karşı en yüksek direnç oranı 2019’da (%61,9) saptanırken diğer yıllarda %33,3–%50,0 arasında seyrettiği görüldü. 2024 yılında ise direnç oranı %8,3’e kadar geriledi. Karbapenem direnci 2018’de %25,0 iken, 2023’te %33,3’e yükseldi, 2024 yılında %8,3 olarak saptandı ve totalde %23,1 olarak belirlendi. Aminoglikozitlerden amikasin direnci düşük düzeylerde kaldı (%0,0–%23,5), gentamisin direnci ise dalgalanma gösterdi ve en yüksek oran 2019’da saptandı (%64,3). Siprofloksasin direnç oranları da yıllar içerisinde dalgalanma göstermiş olup %13,3 ile %57,1 arasında değişti. Kolistine karşı direnç pandemi dönemine kadar görülmedi, ancak pandemi sonrası dönemde 2023 yılında %25 (1/4), 2024 yılında %100 (1/1) olarak görüldü. Trimetoprim/sulfametoksazol direnç oranları ise yıllar içerisinde dalgalı seyretmekte olup %37,5–%67,1 arasında değişti. Tigesiklin direnç oranları % 4,8–%12,5 arasında değişti.

MDR oranları pandemi öncesi dönemde daha yüksek (%75,0-%78,6) görülürken pandemi dönemi ile birlikte azalma göstermiş olup 2024 yılında en düşük oran olan % 50,0 oranı görüldü. Olası XDR oranı pandemi öncesinde %25,0 iken, 2023 döneminde en yüksek değer olan %61,1'e ulaştı. XDR ve PDR olgusuna rastlanmazken 2024 yılında olası PDR olan 1 olgu saptandı.

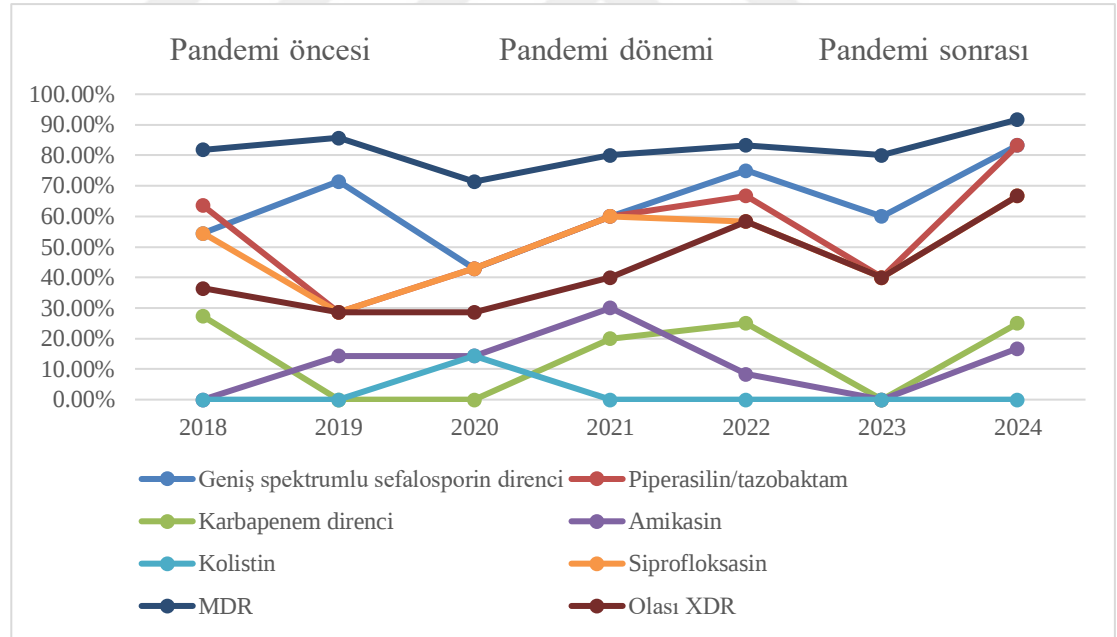


Şekil 6. *Klebsiella pneumoniae* (n=104) yıllara göre antibiyotik direnç oranları

*Escherichia coli* (n=64) izolatlarının yıllara göre antibiyotik direnç oranları incelendiğinde (Şekil 7), amoksisilin/klavulanat ve ampiciline karşı direnç oranları tüm yıllarda yüksek seyretti ve totalde sırasıyla %77,8 ve %89,1 olarak görüldü. Geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç oranları yıllara göre dalgalanma göstermiş olup %42,9 (2020) ve %83,3 (2024) arasında seyretti. Aztreonama karşı direnç oranı totalde %55,0 olarak görüldü. Piperasilin/tazobaktam direnci % 28,6

(2019) ile %83,3 (2024) arasında seyretti. Karbapenem direnci %0,0 ile %27,3 arasında seyretmiş olup 2024 yılında %25,0 idi. Amikasin'e karşı direnç oranlarının genel olarak düşük seyrettiği ve totalde %12,5 olarak saptandığı görüldü. Gentamisin için direnç oranı %26,1 iken, kolistine karşı yalnızca %2,3 oranında direnç görüldü. Siprofloksasin direnci totalde %53,1, trimetoprim/sulfametoksazol direnci %67,2, tigesiklin direnci ise %1,6 olarak bulundu.

*E. coli* izolatlarında çoklu ilaç direnci (MDR) %82,8 oranında saptandı. Olası XDR %45,3 oranında saptandı, ancak olası PDR, kesin XDR ve PDR izolatına rastlanmadı.



Şekil 7. *Escherichia coli* (n=64) yıllara göre antibiyotik direnç oranları

*Enterobacter* türlerinin antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında; amoksisilin/klavulanat ve ampiciline karşı tüm izolatlarda %100 direnç bulundu. Geniş spektrumlu sefalosporin direnci %27,3 iken piperasilin/tazobaktam direnci %24,2 idi. Aztreonam için %19,0 oranında direnç görülürken karbapenem direnci

%6,3 olarak saptandı. Amikasin, gentamisin, kolistin ve tigesiklin için çalışılan tüm yıllarda direnç saptanmadı. Siprofloksasin ve trimetoprim/sulfametoksazol direnci ise totalde %6,1 olarak görüldü. MDR oranı %27,3, olası XDR oranı ise %18,2 oldu. Kesin XDR, PDR veya olası PDR olgusuna rastlanmadı.

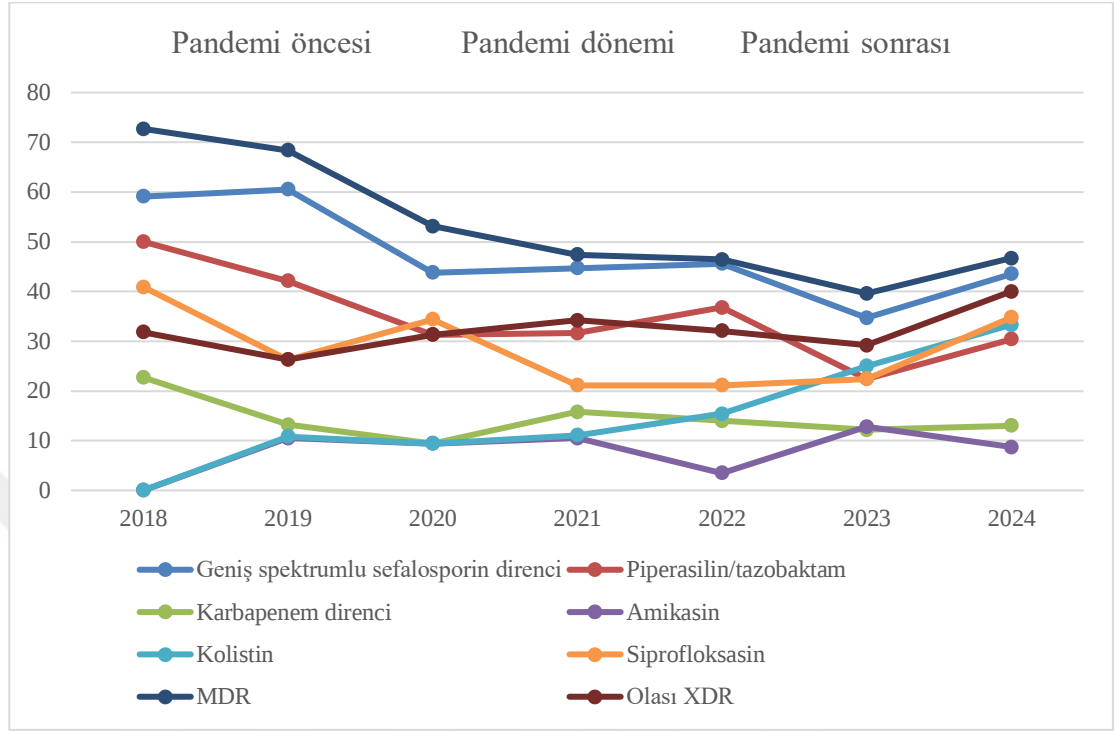
*S. marcescens* suşlarının antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında, amoksisilin/klavulanat ve ampisilin için tüm yıllarda %100 direnç görüldü. Bunun dışında genel olarak direnç oranları düşük görüldü. Geniş spektrumlu sefalosporin direnci totalde %6,1 ve piperasilin/tazobaktam direnci %3,0 idi. Karbapenemler, amikasin, gentamisin, siprofloksasin, tigesiklin ve trimetoprim/sulfametoksazol için hiçbir izolatta direnç görülmedi. Kolistin için ise intrinsik dirençli olması nedeni ile totalde %100 direnç görüldü. MDR oranı %3, olası XDR oranı %3 olarak hesaplandı. Kesin XDR veya PDR suşu izole edilmedi.

*K. oxytoca* izolatlarında direnç oranlarına bakıldığında; ampisiline intrinsik dirençli olması nedeni ile totalde %100 direnç saptandı. Diğer antibiyotikler için ise genel olarak direnç oranları düşük olduğu görüldü. Amoksisilin/klavulanat direnci %10,7 olarak görüldü. Geniş spektrumlu sefalosporin direnci %10,7 olarak görülürken piperasilin/tazobaktam direnci %3,6 olarak saptandı. Karbapenem, gentamisin, siprofloksasin, tigesiklin, trimetoprim/sulfametoksazol ve kolistin direnci %0,0 iken amikasin direnci %7,1 idi. MDR oranı %14,3 olarak bulundu. Olası XDR oranı %3,6 olarak hesaplandı. XDR ve PDR izolat ise saptanmadı.

Enterobacterales izolatlarının yıllara göre genel antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında (Şekil 8), amoksisilin/klavulanata karşı direnç oranı yıllar boyunca yüksek seyretti (%60,9–77,3) ve totalde %67,3 olarak saptandı.

Ampisiline karşı direnç oranı ise totalde %94,6 idi. Geniş spektrumlu sefalosporinlerde direnç oranı yıllar içerisinde %34,7-%60,5 arasında seyretti ve totalde %46,1 olarak saptandı. Piperasilin/tazobaktam direnç oranı %33,7 olarak görülürken karbapenem direnci yıllar içinde %9,4–22,7 arasında değişti ve totalde %13,8 olarak saptandı. Aztreonama karşı direnç 2021 yılından itibaren değerlendirildi, %26,5–30,4 arasında değişti ve totalde %28,0 olarak hesaplandı. Amikasin direnç oranları genellikle düşük seyretti ve totalde %8,2 olarak görülürken gentamisine karşı direnç %27,0 olarak hesaplandı. Kolistin direncinin 2018 yılında %0,0'dan 2024 yılında %33,3'e ulaştığı görüldü ve totalde %10,7 olarak hesaplandı. Siprofloksasin direnci %27,3, trimetoprim/sulfametoksazol direnci %36,9 olarak kaydedildi. Tigesikline karşı direnç oranı oldukça düşük seyretti ve toplamda %4,7 bulundu.

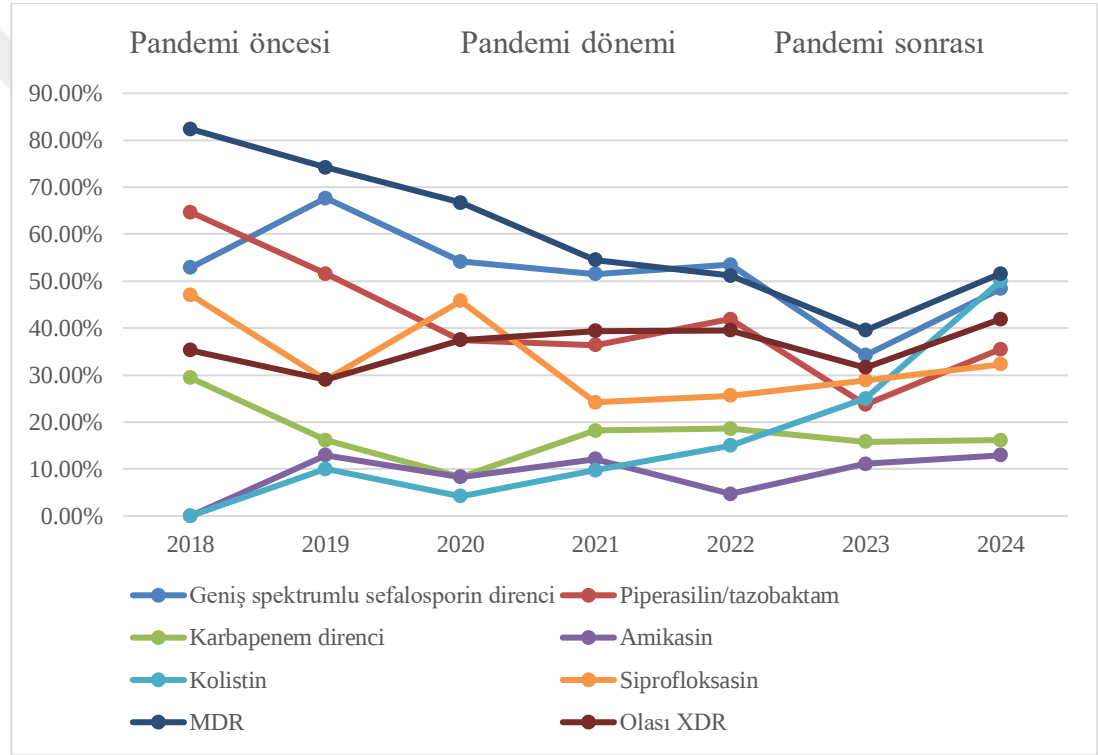
Çoklu ilaca dirençli türler (MDR); *Salmonella* türleri hariç olarak bakıldı ve pandemi öncesinde %68,4–72,7 olarak belirlendi, pandemi döneminde %46,4–53,1'e kadar geriledi ve pandemi sonrasında %39,6–47,4 arasında seyretti. Toplam MDR oranı %51,3 bulundu. Olası XDR oranı ise totalde %32,3 olarak kaydedildi. XDR ve PDR olgularına rastlanmadı, yalnızca 2024 yılında olası PDR olan bir olgu saptandı.



Şekil 8. Enterobacterales (n=282) yıllara göre antibiyotik direnç oranları

Sağlık hizmeti ilişkili Enterobacterales (n=217) yıllara göre antibiyotik direnç oranları incelendiğinde (Şekil 9), ampisiline karşı direnç oranları tüm yıllarda oldukça yüksek izlendi ve %93,5-%100,0 arasında seyretti. Amoksisilin/klavulanat direnci totalde %72,3 olarak görüldü. Geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç oranları pandemi öncesinde %67,7 iken, pandemi sonrası dönemde %34,2'ye kadar geriledi. Piperasilin/tazobaktam direnci pandemi öncesinde %64,7 iken, pandemi döneminde %36,4'e geriledi ve pandemi sonrası dönemde %23,7 ile %41,9 arasında değişti. Karbapenem direnci totalde %17,1 olarak saptandı. Aztreonam direnci 2021'den itibaren bakılmış olup totalde %30,8 oranında görüldü. Kolistin direnci totalde %9,4 olarak görüldü. Amikasin direnç oranları genel olarak düşük ve totalde %9,3 olarak görüldü. Gentamisin direnci ise %31,3 idi. Siprofloksasin direnci totalde %31,3, tigesiklin direnci %4,0 ve

trimetoprim/sulfametoksazol direnci %40,6 olarak kaydedildi. MDR izolatlar pandemi öncesinde daha sık görülürken (%74,2-%82,4) pandemi dönemi ve sonrasında daha az görüldü (%39,5-%66,7) ve totalde %57,1 olarak hesaplandı. Olası XDR oranı ise %36,4 idi. XDR ve PDR olgusu izlenmezken 2024 yılında olası PDR olan 1 olgu saptandı.



Şekil 9. Sağlık hizmeti ilişkili Enterobacteriales (n=217) yıllara göre antibiyotik direnç oranları

Toplumda gelişen Enterobacteriales (n=65) yıllara göre antibiyotik direnç oranları incelendiğinde, genel olarak sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan daha düşük direnç oranları görüldü. Ampisiline direnç oranları tüm dönemlerde yüksek seyretmiş olup %86,2 olarak saptanırken amoksisilin/klavulanat direnci totalde %50,8 idi. Geniş spektrumlu sefalosporin direnci %29,2, piperasilin/tazobaktam direnci ise %13,8 olarak görüldü. Karbapenem direnci totalde %3,1 bulunurken

amikasin direnci %4,6, gentamisin direnci ise %9,4 idi. Aztreonam direnci totalde %20,6 olarak görüldü. Kolistin direnci totalde %15,6; siprofloksasin direnci %13,8, tigesiklin direnci %7,1, trimetoprim/sulfametoksazol direnci ise %24,6 olarak saptandı. MDR oranı totalde %30,6, olası XDR oranı ise %17,7 saptandı. XDR, olası PDR ve PDR olgusuna rastlanmadı.

*Pseudomonas* spp. (n=48) antibiyotik direnç oranları incelendiğinde, sefepim ve seftazidim direnci sırası ile %21,3 ve %27,1 olarak görüldü. Piperasilin/tazobaktam direnci %27,1, karbapenem direnci ise %35,4 olarak saptandı. Aztreonam direnci %29,5 olarak görüldü. Aminoglikozitlerden amikasin direnci %10,9 iken gentamisin direnci %11,8, netilmisin direnci %30,8, tobramisin direnci ise %5,3 olarak saptandı. Kolistin direnci %0,0 olarak kaydedildi. Florokinolonlardan levofloksasin direnci %31,0, siprofloksasin direnci ise %22,9 idi. *P. aeruginosa* suşlarında bakılan MDR oranı %27,5 iken olası XDR oranı %20,0 olarak saptandı. XDR oranı %7,5, olası PDR oranı %2,5 olarak bulundu. PDR direnci ise hiçbir olguda gözlenmedi.

*Acinetobacter* spp. (n=45) antibiyotik direnç oranları incelendiğinde; seftazidim direnci %28,6, piperasilin/tazobaktam direnci %43,6, karbapenem direnci %37,8 olarak görüldü. Kolistin direnci %7,1 iken trimetoprim/sulfametoksazol direnci %25,0 olarak kaydedildi. Aminoglikozitlerden amikasin direnci %22,2, gentamisin direnci %26,7, tobramisin direnci ise %23,3'e olarak saptandı. Florokinolonlardan levofloksasin direnci %27,6 iken siprofloksasin direnci %40,0 olarak görüldü. Tigesiklin direnci ise hiçbir izolatta saptanmadı (%0,0). *Acinetobacter* suşlarında MDR oranı %37,8,

olası XDR oranı ise %37,8 idi. XDR ve PDR olgusuna rastlanmazken 2023 yılında olası PDR olan bir olgu saptandı.

*Ralstonia* spp. izolatlarının antibiyotik dirençleri incelendiğinde; seftazidim direnci %21,7 olarak hesaplandı, sefepim direnci ise hiçbir izolatta gözlenmedi (%0,0). Piperasilin/tazobaktam direnci %4,3 iken karbapenem direnci %26,1 olarak bulundu. Aminoglikozitlerden amikasin direnci %72,7; gentamisin direnci %84,2, netilmisin direnci %85,0, tobramisin direnci ise %73,9 olarak kaydedildi. Bunun dışında siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim/sulfametoksazol için hiçbir izolatta direnç saptanmadı.

*Burkholderia* spp. izolatlarının antibiyotik dirençleri incelendiğinde; seftazidim direnci ve meropenem direnci %20 olarak kaydedilirken trimetoprim/sulfametoksazole karşı direnç saptanmadı (0/10).

*S. maltophilia* izolatlarının antibiyotik dirençleri incelendiğinde, levofloksasin direnci %3,8 olarak hesaplanırken trimetoprim/sulfametoksazol için direnç saptanmadı (0/31). Tablo 5, 6 ve 7’de etkenlere ait antibiyotik direnç oranları gösterilmiştir.

Tablo 5. Enterobacterales, sağlık hizmeti ilişkili Enterobacterales ve toplumda gelişen Enterobacterales antibiyotik direnç oranları

| Antibiyotikler                           | Enterobacterales<br>(n=282)                                                   | Sağlık hizmeti<br>ilişkili<br>Enterobacterales<br>(n=217)                                         | Toplumda gelişen<br>Enterobacterales<br>(n=65)                                        |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | n (%)                                                                         | n (%)                                                                                             | n (%)                                                                                 |
|                                          | <b>Dirençli etken sayısı/direnç bakılan etken sayısı<br/>(direnç yüzdesi)</b> |                                                                                                   |                                                                                       |
| Amikasin                                 | 23/280 (%8,2)                                                                 | 20/215 (%9,3)                                                                                     | 3/65 (%4,6)                                                                           |
| Amoksisilin/klavulanat                   | 187/278 (%67,3)                                                               | 154/213 (%72,3)                                                                                   | 33/65 (%50,8)                                                                         |
| Ampisilin                                | 265/280 (%94,6)                                                               | 209/215 (%97,2)                                                                                   | 56/65 (%86,2)                                                                         |
| Aztreonam                                | 35/125 (%28,0)                                                                | 28/91 (%30,8)                                                                                     | 7/34 (%20,6)                                                                          |
| Ertapenem                                | 36/281 (%12,8)                                                                | 34/216 (%15,7)                                                                                    | 2/65 (%3,1)                                                                           |
| Gentamisin                               | 44/163 (%27,0)                                                                | 41/131 (%31,3)                                                                                    | 3/32 (%9,4)                                                                           |
| İmipenem                                 | 12/133 (%9,0)                                                                 | 10/99 (%10,1)                                                                                     | 2/34 (%5,9)                                                                           |
| Kolistin                                 | 17/159 (%10,7)                                                                | 12/127 (%9,4)                                                                                     | 5/32 (%15,6)                                                                          |
| Meropenem                                | 19/281 (%6,8)                                                                 | 17/216 (%7,9)                                                                                     | 2/65 (%3,1)                                                                           |
| Piperasilin/tazobaktam                   | 95/282 (%33,7)                                                                | 86/217 (%39,6)                                                                                    | 9/65 (%13,8)                                                                          |
| Sefazolin                                | 108/142 (%76,1)                                                               | 93/117 (%79,5)                                                                                    | 15/25 (%60,0)                                                                         |
| Sefepim                                  | 105/282 (%37,2)                                                               | 91/217 (%41,9)                                                                                    | 14/65 (%21,5)                                                                         |
| Sefoksitin                               | 115/275 (%41,8)                                                               | 96/210 (%45,7)                                                                                    | 19/65 (%29,2)                                                                         |
| Seftazidim                               | 118/275 (%42,9)                                                               | 102/210 (%48,6)                                                                                   | 16/65 (%24,6)                                                                         |
| Seftriakson                              | 126/281 (%44,8)                                                               | 108/216 (%50,0)                                                                                   | 18/65 (%27,7)                                                                         |
| Sefuroksim                               | 135/219 (%61,6)                                                               | 114/170 (%67,1)                                                                                   | 21/49 (%42,9)                                                                         |
| Sefuroksim aksetil                       | 128/210 (%61,0)                                                               | 108/162 (%66,7)                                                                                   | 20/48 (%41,7)                                                                         |
| Siprofloksasin                           | 77/282 (%27,3)                                                                | 68/217 (%31,3)                                                                                    | 9/65 (%13,8)                                                                          |
| Tigesiklin                               | 6/128 (%4,7)                                                                  | 4/100 (%4,0)                                                                                      | 2/28 (%7,1)                                                                           |
| Trimetoprim/sulfametoksazol              | 104/282 (%36,9)                                                               | 88/217 (%40,6)                                                                                    | 16/65 (%24,6)                                                                         |
| Geniş spektrumlu<br>sefalosporin direnci | 130/282 (%46,1)                                                               | 111/217 (%51,2)                                                                                   | 19/65 (%29,2)                                                                         |
| Karbapenem direnci                       | 39/282 (%13,8)                                                                | 37/217 (%17,1)                                                                                    | 2/65 (%3,1)                                                                           |
|                                          | <b>Enterobacterales<br/>(<i>Salmonella</i><br/>hariç) (n=279)</b>             | <b>Sağlık hizmeti<br/>ilişkili<br/>Enterobacterales<br/>(<i>Salmonella</i> hariç)<br/>(n=217)</b> | <b>Toplumda gelişen<br/>Enterobacterales<br/>(<i>Salmonella</i> hariç)<br/>(n=62)</b> |
| MDR                                      | 143/279 (%51,3)                                                               | 124/217 (%57,1)                                                                                   | 19/62 (%30,6)                                                                         |
| Olası XDR                                | 90/279 (%32,3)                                                                | 79/217 (%36,4)                                                                                    | 11/62 (%17,7)                                                                         |
| XDR                                      | 0/279 (%0,0)                                                                  | 0/217 (%0,0)                                                                                      | 0/62 (%0,0)                                                                           |
| Olası PDR                                | 1/279 (%0,4)                                                                  | 1/217 (%0,5)                                                                                      | 0/62 (%0,0)                                                                           |
| PDR                                      | 0/279 (%0,0)                                                                  | 0/217 (%0,0)                                                                                      | 0/62 (%0,0)                                                                           |

Tablo 6. Enterobacterales türlerinde antibiyotik direnç oranları

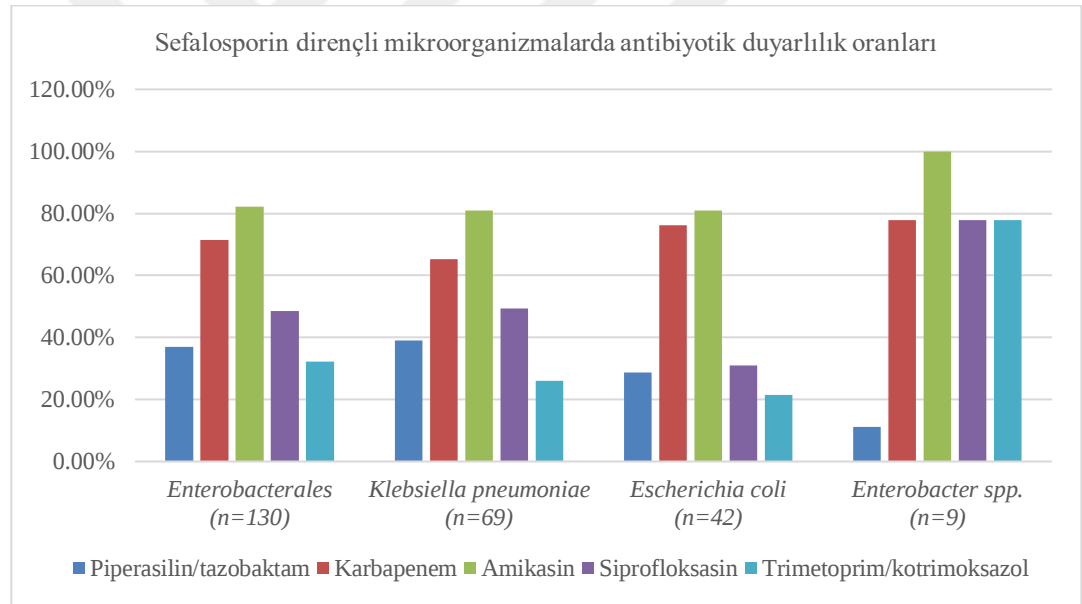
| Antibiyotikler                                                     | <i>K. pneumoniae</i><br>(n=104) | <i>E. coli</i><br>(n=64) | <i>S. marcescens</i><br>(n=33) | <i>Enterobacter</i><br>spp. (n=33) | <i>K. oxytoca</i><br>(n=28) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                    | n (%)                           | n (%)                    | n (%)                          | n (%)                              | n (%)                       |
| Dirençli etken sayısı/direnç bakılan etken sayısı (direnç yüzdesi) |                                 |                          |                                |                                    |                             |
| Amikasin                                                           | 13/103<br>(%12,6)               | 8/64<br>(%12,5)          | 0/32<br>(%0,0)                 | 0/33<br>(%0,0)                     | 2/28<br>(%7,1)              |
| Amoksisilin/klavulanat                                             | 62/102<br>(%60,8)               | 49/63<br>(%77,8)         | 32/32<br>(%100,0)              | 33/33<br>(%100,0)                  | 3/28<br>(%10,7)             |
| Ampisilin                                                          | 103/103<br>(%100,0)             | 57/64<br>(%89,1)         | 32/32<br>(%100,0)              | 33/33<br>(%100,0)                  | 28/28<br>(%100,0)           |
| Aztreonam                                                          | 19/37<br>(%51,4)                | 11/20<br>(%55,0)         | 0/21<br>(%0,0)                 | 4/21<br>(%19,0)                    | 1/16<br>(%6,3)              |
| Ertapenem                                                          | 22/103<br>(%21,4)               | 11/64<br>(%17,2)         | 0/33<br>(%0,0)                 | 2/33<br>(%6,1)                     | 0/28<br>(%0,0)              |
| Gentamisin                                                         | 32/70<br>(%45,7)                | 12/46<br>(%26,1)         | 0/12<br>(%0,0)                 | 0/14<br>(%0,0)                     | 0/12<br>(%0,0)              |
| İmipenem                                                           | 7/40<br>(%17,5)                 | 1/23<br>(%4,3)           | 0/20<br>(%0,0)                 | 2/21<br>(%9,5)                     | 0/16<br>(%0,0)              |
| Kolistin                                                           | 2/70<br>(%2,9)                  | 1/44<br>(%2,3)           | 12/12<br>(%100,0)              | 0/14<br>(%0,0)                     | 0/12<br>(%0,0)              |
| Meropenem                                                          | 12/104<br>(%11,5)               | 5/64<br>(%7,8)           | 0/33<br>(%0,0)                 | 2/33<br>(%6,1)                     | 0/28<br>(%0,0)              |
| Piperasilin/tazobaktam                                             | 46/104<br>(%44,2)               | 38/64<br>(%59,4)         | 1/33<br>(%3,0)                 | 8/33<br>(%24,2)                    | 1/28<br>(%3,6)              |
| Sefazolin                                                          | 46/59<br>(%78,0)                | 33/41<br>(%80,5)         | 12/12<br>(%100,0)              | 12/12<br>(%100,0)                  | 3/12<br>(%25,0)             |
| Sefepim                                                            | 62/104<br>(%59,6)               | 37/64<br>(%57,8)         | 2/33<br>(%6,1)                 | 2/33<br>(%6,1)                     | 0/28<br>(%0,0)              |
| Sefoksitin                                                         | 24/101<br>(%23,8)               | 19/63<br>(%30,2)         | 33/33<br>(%100,0)              | 33/33<br>(%100,0)                  | 1/28<br>(%3,6)              |
| Seftazidim                                                         | 63/101<br>(%62,4)               | 38/63<br>(%60,3)         | 2/33<br>(%6,1)                 | 8/33<br>(%24,2)                    | 3/28<br>(%10,7)             |
| Seftriakson                                                        | 68/103<br>(%66,0)               | 41/64<br>(%64,1)         | 2/33<br>(%6,1)                 | 9/33<br>(%27,3)                    | 1/28<br>(%3,6)              |
| Sefuroksim                                                         | 69/104<br>(%66,3)               | 46/64<br>(%71,9)         | 4/4<br>(%100,0)                | 8/8<br>(%100,0)                    | 4/28<br>(%14,3)             |
| Sefuroksim aksetil                                                 | 66/101<br>(%65,3)               | 45/63<br>(%71,4)         | 4/4<br>(%100,0)                | 6/6<br>(%100,0)                    | 4/28<br>(%14,3)             |
| Siprofloksasin                                                     | 38/104<br>(%36,5)               | 34/64<br>(%53,1)         | 0/33<br>(%0,0)                 | 2/33<br>(%6,1)                     | 0/28<br>(%0,0)              |
| Tigesiklin                                                         | 3/42<br>(%7,1)                  | 1/63<br>(%1,6)           | 0/4<br>(%0,0)                  | 0/6<br>(%0,0)                      | 0/6<br>(%0,0)               |
| Trimetoprim/sulfametoksazol                                        | 54/104<br>(%51,9)               | 43/64<br>(%67,2)         | 0/33<br>(%0,0)                 | 2/33<br>(%6,1)                     | 0/28<br>(%0,0)              |
| Geniş spektrumlu sefalosporin direnci                              | 69/104<br>(%66,3)               | 42/64<br>(%65,6)         | 2/33<br>(%6,1)                 | 9/33<br>(%27,3)                    | 3/28<br>(%10,7)             |
| Karbapenem direnci                                                 | 24/104<br>(%23,1)               | 11/64<br>(%17,2)         | 0/33<br>(%0,0)                 | 2/33<br>(%6,1)                     | 0/28<br>(%0,0)              |
| MDR                                                                | 69/104<br>(%66,3)               | 53/64<br>(%82,8)         | 1/33<br>(%3,0)                 | 9/33<br>(%27,3)                    | 4/28<br>(%14,3)             |
| Olası XDR                                                          | 50/104<br>(%48,1)               | 29/64<br>(%45,3)         | 1/33<br>(%3,0)                 | 6/33<br>(%18,2)                    | 1/28<br>(%3,6)              |
| XDR                                                                | 0/104<br>(%0,0)                 | 0/64<br>(%0,0)           | 0/33<br>(%0,0)                 | 0/33<br>(%0,0)                     | 0/28<br>(%0,0)              |
| Olası PDR                                                          | 1/104<br>(%1,0)                 | 0/64<br>(%0,0)           | 0/33<br>(%0,0)                 | 0/33<br>(%0,0)                     | 0/28<br>(%0,0)              |
| PDR                                                                | 0/104<br>(%0,0)                 | 0/64<br>(%0,0)           | 0/33<br>(%0,0)                 | 0/33<br>(%0,0)                     | 0/28<br>(%0,0)              |

Tablo 7. Non-fermentatif Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direnç oranları

| Antibiyotikler                        | <i>Pseudomonas</i> spp. (n=48)                                     | <i>Acinetobacter</i> spp. (n=45) | <i>Ralstonia</i> spp. (n=23) | <i>Burkholderia</i> spp. (n=10) | <i>S. maltophilia</i> (n=31) |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
|                                       | n (%)                                                              | n (%)                            | n (%)                        | n (%)                           | n (%)                        |
|                                       | Dirençli etken sayısı/direnç bakılan etken sayısı (direnç yüzdesi) |                                  |                              |                                 |                              |
| Amikasin                              | 5/46 (%10,9)                                                       | 10/45 (%22,2)                    | 16/22 (%72,7)                | -                               | -                            |
| Aztreonam                             | 13/44 (%29,5)                                                      | -                                | -                            | -                               | -                            |
| Gentamisin                            | 2/17 (%11,8)                                                       | 8/30 (%26,7)                     | 16/19 (%84,2)                | -                               | -                            |
| İmipenem                              | 17/46 (%37,0)                                                      | 16/45 (%35,6)                    | 0/23 (%0,0)                  | -                               | -                            |
| Kolistin                              | 0/26 (%0,0)                                                        | 2/28 (%7,1)                      | -                            | -                               | -                            |
| Levofloksasin                         | 9/29 (%31,0)                                                       | 8/29 (%27,6)                     | 0/21 (%0,0)                  | -                               | 1/26 (%3,8)                  |
| Meropenem                             | 9/48 (%18,8)                                                       | 16/45 (%35,6)                    | 6/19 (%31,6)                 | 2/10 (%20,0)                    | -                            |
| Netilmisin                            | 8/26 (%30,8)                                                       | 3/18 (%16,7)                     | 17/20 (%85,0)                | -                               | -                            |
| Piperasilin/tazobaktam                | 13/48 (%27,1)                                                      | 17/39 (%43,6)                    | 1/23 (%4,3)                  | -                               | -                            |
| Sefepim                               | 10/47 (%21,3)                                                      | -                                | 0/23 (%0,0)                  | -                               | -                            |
| Seftazidim                            | 13/48 (%27,1)                                                      | 6/21 (%28,6)                     | 5/23 (%21,7)                 | 2/10 (%20,0)                    | -                            |
| Siprofloksasin                        | 11/48 (%22,9)                                                      | 16/40 (%40,0)                    | 0/22 (%0,0)                  | -                               | -                            |
| Tigesiklin                            | -                                                                  | 0/39 (%0,0)                      | -                            | -                               | -                            |
| Tobramisin                            | 2/38 (%5,3)                                                        | 7/30 (%23,3)                     | 17/23 (%73,9)                | -                               | -                            |
| Trimetoprim/sulfametoksazol           | -                                                                  | 11/44 (%25,0)                    | 0/12 (%0,0)                  | 0/10 (%0,0)                     | 0/31 (%0,0)                  |
| Geniş spektrumlu sefalosporin direnci | -                                                                  | -                                | 6/23 (%26,1)                 | 2/10 (%20,0)                    | -                            |
| Karbapenem direnci                    | 17/48 (%35,4)                                                      | 17/45 (%37,8)                    | 6/23 (%26,1)                 | 2/10 (%20,0)                    | -                            |
|                                       | <b><i>P. aeruginosa</i> (n=40)</b>                                 |                                  |                              |                                 |                              |
| MDR                                   | 11/40 (%27,5)                                                      | 17/45 (%37,8)                    | -                            | -                               | -                            |
| Olası XDR                             | 8/40 (%20,0)                                                       | 17/45 (%37,8)                    | -                            | -                               | -                            |
| XDR                                   | 3/40 (%7,5)                                                        | 0/45 (%0,0)                      | -                            | -                               | -                            |
| Olası PDR                             | 1/40 (%2,5)                                                        | 1/45 (%2,2)                      | -                            | -                               | -                            |
| PDR                                   | 0/40 (%0,0)                                                        | 0/45 (%0,0)                      | -                            | -                               | -                            |

#### 4.10. Sefalosporin Dirençli ve Karbapenem Dirençli Etkenlerde Antibiyotik Duyarlılık Oranları

Sefalosporin dirençli (3. veya 4. kuşak) mikroorganizmalarda antibiyotik duyarlılık oranlarına bakıldığında (Şekil 10); Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılık amikasinine karşı (%82,2) görülürken bunu karbapenemler (%71,5) ve siprofloksasin (%48,5) izledi. Piperasilin/tazobaktam (%36,9) ve trimetoprim/kotrimoksazol (%26,1) duyarlılıkları ise daha düşük görüldü.

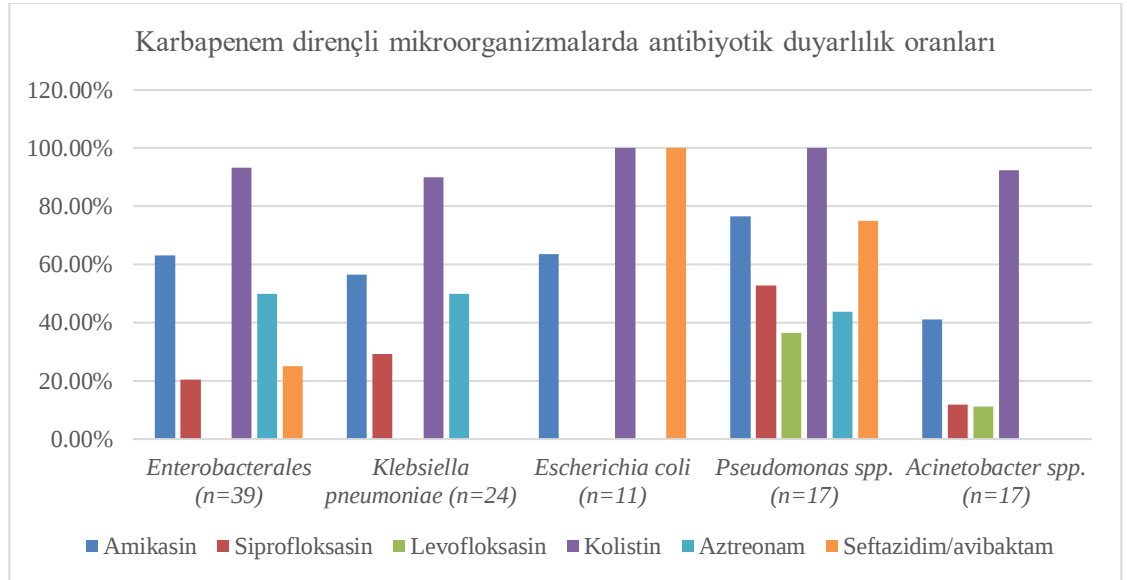


Şekil 10. Sefalosporin dirençli (3. veya 4. kuşak) mikroorganizmalarda antibiyotik duyarlılık oranları

Enterobacterales takımı alt türlerine ayrıca bakıldığında; *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında da en yüksek duyarlılık amikasinine karşı (%80,9) görülürken bunu karbapenemler (%76,2) ve siprofloksasin (%49,3) izledi. Piperasilin/tazobaktam (%39,1) ve trimetoprim/kotrimoksazol (%26,1) duyarlılıkları ise daha düşük görüldü. *E. coli* izolatlarında da benzer şekilde en

yüksek duyarlılık amikasinine karşı (%81,0) görülürken bunu karbapenemler (%76,2) ve siprofloksasin (%31,0) izledi. Piperasilin/tazobaktam (%28,6) ve trimetoprim/kotrimoksazol (%21,4) duyarlılıkları ise daha düşük görüldü. *Enterobacter* spp. izolatlarında ise amikasinine karşı %100,0 duyarlılık görülürken karbapenemler, siprofloksasin ve trimetoprim/sulfametoksazole karşı duyarlılık her biri için %77,8 olarak görüldü. En düşük duyarlılık ise piperasilin/tazobaktama karşı (%11,1) saptandı.

Karbapenem dirençli mikroorganizmalarda antibiyotik duyarlılık oranlarına bakıldığında (Şekil 11); Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%93,3) görülürken bunu amikasin (%63,2) ve aztreonam (%50,0) izledi. Seftazidim/avibaktam (%25,0) ve siprofloksasin (%20,5) duyarlılıkları ise daha düşük görüldü.



Şekil 11. Karbapenem dirençli mikroorganizmalarda antibiyotik duyarlılık oranları

Enterobacterales takımı alt türlerine ayrıca bakıldığında; *K. pneumoniae* izolatlarında da en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%90,0) görülürken bunu amikasin (%56,5) ve aztreonam (%50,0) izledi. Siprofloksasin duyarlılığı %29,2 olarak saptanırken seftazidim/avibaktama karşı duyarlı izolat saptanmadı (0/7). *E. coli* izolatlarında ise kolistin ve seftazidim/ avibaktama karşı duyarlılık her biri için %100,0 olarak görülürken amikaside karşı %63,6 oranında duyarlılık görüldü. Siprofloksasin ve aztreonam için ise duyarlılık saptanmadı (0/11,0/3).

Non-fermentatif bakteriler incelendiğinde; *Pseudomonas* spp. izolatlarında en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%100,0) görülürken bunu amikasin (%76,5) ve seftazidim/avibaktam (%75,0) izledi. Siprofloksasin (%52,9), aztreonam (%43,8) ve levofloksasin (%36,4) duyarlılıkları ise daha düşük görüldü. *Acinetobacter* spp. izolatlarında da benzer şekilde en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%92,3) görülürken bunu amikasin (%41,2) izledi. Florokinolonlardan siprofloksasin (%11,8) ve levofloksasin (%11,1) duyarlılıkları ise daha düşük görüldü. Karbapenem dirençli *A. baumannii* (n=13) izolatlarında ise tigesiklin duyarlılık oranı %100,0 olarak kaydedildi.

#### 4.11. MDR ve Karbapenem Dirençli Etkenlerin Kliniklere Göre Dağılımı

MDR ve karbapenem dirençli etkenlerin kliniklere göre dağılımı Tablo 8’te gösterildi. Karbapenem direnci Enterobacterales, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. ve Burkholderiaceae (n=408) türlerinde bakılmıştı. Bu etkenlerin kliniklere göre genel dağılımına bakıldığında; en sık Çocuk Sağlığı Servisi (%29,9), Hematoloji-Onkoloji servisi (%20,3) ve Yenidoğan Yoğun Bakım’da (%18,1) görüldü. Bunu Çocuk Yoğun Bakım (%16,7) izledi. Karbapenem dirençli olanlar ise en yüksek oranda Çocuk Yoğun Bakım (%34,6) ve Hematoloji-Onkoloji Servisi’nde (%23,5) saptandı.

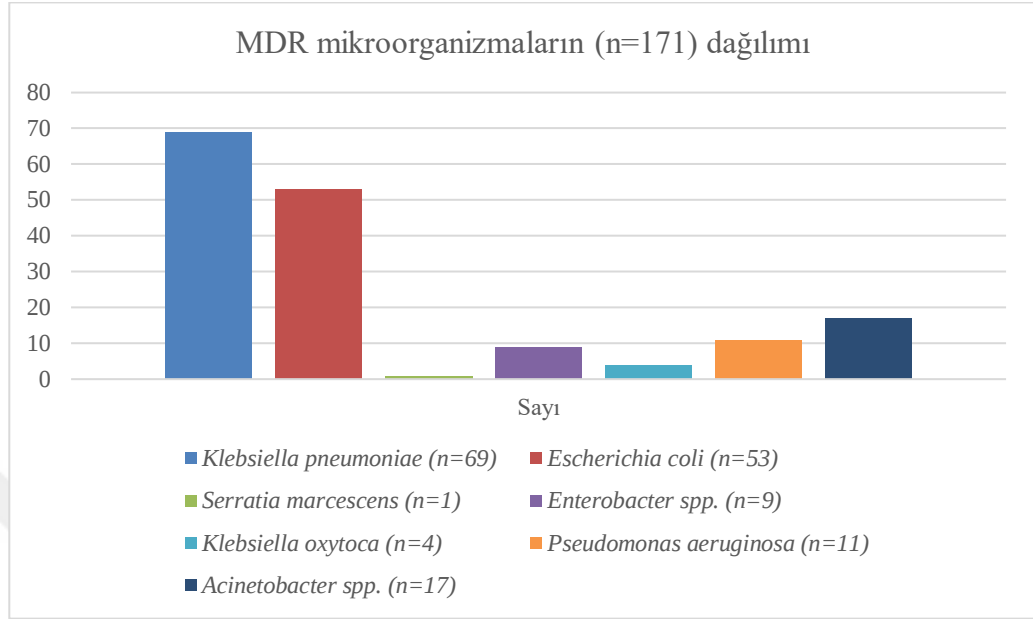
MDR ise Enterobacterales (*Salmonella* hariç), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. (n=364) türlerinde bakılmıştı. Bu etkenlerin kliniklere göre genel dağılımına bakıldığında; en sık Çocuk Sağlığı Servisi (%31,9), Hematoloji-Onkoloji Servisi (%17,6), Yenidoğan Yoğun Bakım (%17,6) ve Çocuk Yoğun Bakım’da (%17,3) görüldü. MDR olanlar en yüksek oranda Çocuk Sağlığı Servisi (%26,3), Hematoloji-Onkoloji Servisi (%19,9), Yenidoğan Yoğun Bakım (%19,3) ve Çocuk Yoğun Bakım’da (%19,3) saptandı. Olası XDR olanlar en yüksek oranda Çocuk Sağlığı Servisi ve (%27,8) Çocuk Yoğun Bakım’da (%23,5) görüldü. XDR olan 3 etken Hematoloji-Onkoloji Servisi’nde saptandı. Olası PDR olan 3 etken ise Çocuk Sağlığı Servisi, Hematoloji-Onkoloji Servisi ve Çocuk Yoğun Bakım’da görüldü.

Tablo 8. MDR ve karbapenem dirençli etkenlerin kliniklere göre dağılımı

|                                                                                                                            | Çocuk Sağlığı<br>Servisi | Hematoloji-<br>Onkoloji<br>Servisi | Kemik iliği<br>Servisi | Yenidoğan<br>Yoğun<br>Bakım-Servis | Çocuk<br>Enfeksiyon<br>Servisi | Çocuk Yoğun<br>Bakım | Çocuk<br>Cerrahi<br>Servisi | Diğer<br>servisler<br>/KBB-KYC | Ayaktan     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
|                                                                                                                            | n (%)                    | n (%)                              | n (%)                  | n (%)                              | n (%)                          | n (%)                | n (%)                       | n (%)                          | n (%)       |
| <b>Enterobacterales,<br/><i>Pseudomonas</i> spp.,<br/><i>Acinetobacter</i> spp.,<br/>Burkholderiaceae<br/>(n=408)</b>      | 122<br>(%29,9)           | 83<br>(%20,3)                      | 23<br>(%5,6)           | 74<br>(%18,1)                      | 24<br>(%5,9)                   | 68<br>(%16,7)        | 7<br>(%1,7)                 | 5<br>(%1,2)                    | 2<br>(%0,5) |
| Karbapenem direnci                                                                                                         | 13<br>(%16,0)            | 19<br>(%23,5)                      | 5<br>(%6,2)            | 10<br>(%12,3)                      | 2<br>(%2,5)                    | 28<br>(%34,6)        | 1<br>(%1,2)                 | 2<br>(%2,5)                    | 1<br>(%1,2) |
| <b>Enterobacterales<br/>(<i>Salmonella</i> hariç), <i>P.<br/>aeruginosa</i>,<br/><i>Acinetobacter</i> spp.<br/>(n=364)</b> | 116<br>(%31,9)           | 64<br>(%17,6)                      | 21<br>(%5,8)           | 64<br>(%17,6)                      | 23<br>(%6,3)                   | 63<br>(%17,3)        | 7<br>(%1,9)                 | 4<br>(%1,1)                    | 2<br>(%0,5) |
| MDR                                                                                                                        | 45<br>(%26,3)            | 34<br>(%19,9)                      | 14<br>(%8,2)           | 33<br>(%19,3)                      | 4<br>(%2,3)                    | 33<br>(%19,3)        | 5<br>(%2,9)                 | 3<br>(%1,8)                    | 0<br>(%0,0) |
| Olası XDR                                                                                                                  | 32<br>(%27,8)            | 20<br>(%17,4)                      | 12<br>(%10,4)          | 19<br>(%16,5)                      | 2<br>(%1,7)                    | 27<br>(%23,5)        | 1<br>(%0,9)                 | 2<br>(%1,7)                    | 0<br>(%0,0) |
| XDR                                                                                                                        | 0<br>(%0,0)              | 3<br>(%100,0)                      | 0<br>(%0,0)            | 0<br>(%0,0)                        | 0<br>(%0,0)                    | 0<br>(%0,0)          | 0<br>(%0,0)                 | 0<br>(%0,0)                    | 0<br>(%0,0) |
| Olası PDR                                                                                                                  | 1<br>(%33,3)             | 1<br>(%33,3)                       | 0<br>(%0,0)            | 0<br>(%0,0)                        | 0<br>(%0,0)                    | 1<br>(%33,3)         | 0<br>(%0,0)                 | 0<br>(%0,0)                    | 0<br>(%0,0) |

#### 4.12. MDR Mikroorganizmaların Dağılımı ve MDR Gelişimine Etki Eden Faktörler

MDR (çoklu ilaca dirençli) mikroorganizmaların dağılımı incelendiğinde (Şekil 12); toplam 171 MDR mikroorganizmanın büyük çoğunluğunu Enterobacterales türleri oluşturdu. Bunlardan en sık görülenler *K. pneumoniae* (n=69) ve *E. coli* (n=53) idi. Daha az sayıda *Enterobacter* spp. (n=9), *K. oxytoca* (n=4) ve *S. marcescens* (n=1) bulundu. Non-fermentatif mikroorganizmalardan ise *Acinetobacter* spp. (n=17) ve *P. aeruginosa* (n=11) en sık tespit edilen MDR izolatlarıdır.



Şekil 12. MDR mikroorganizmaların (n=171) dağılımı

MDR ile ilişkili faktörler tek değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde (Tablo 9); MDR bakılan (Enterobacterales [*Salmonella* hariç], *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*) toplam 364 izolatın %47'si MDR iken %53'ü MDR olmayan grupta yer aldı. MDR varlığı ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Altta yatan hastalık varlığı ve kemik iliği nakli MDR ile ilişkili bulundu ( $p=0,003$ ;  $p=0,017$ ). Ancak solid organ nakli ile anlamlı ilişki gösterilmedi ( $p=0,482$ ). Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda MDR oranı daha yüksek iken, toplumda gelişen enfeksiyonlarda MDR daha düşük bulundu ( $p<0,001$ ). MDR gelişen hastalarda enfeksiyon öncesi yatış süresi ortalama 26,0 gün [IQR:8,0-58,0] olup MDR gelişmeyen hastalardan (ortalama 10,0 gün [IQR:2,0-36,0]) anlamlı olarak daha uzun izlendi ( $p<0,001$ ). Santral kateter varlığı MDR ile ilişkiliydi ( $p=0,003$ ), ancak kateter bulunma süresi ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

olması açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,089$ ;  $p=0,668$ ). TPN kullanımı ( $p=0,003$ ), invaziv işlem uygulanması ( $p=0,032$ ) ve nötropeni varlığı ( $p=0,002$ ) MDR ile ilişkili bulundu. Son 3 ayda sistemik antibiyotik kullanımı MDR ile anlamlı olarak ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ). Kullanılan antibiyotikler açısından; sefoperazon/sulbaktam ( $p=0,002$ ), piperasilin/tazobaktam ( $p=0,003$ ), karbapenem, kolistin, aminoglikozit, kinolon, glikopeptit (her biri için  $p<0,001$ ) ve metronidazol ( $p=0,011$ ) kullanımı MDR ile anlamlı şekilde ilişkiliydi.

Tek değişkenli analizde  $p<0,200$  olan; altta yatan hastalık varlığı, kemik iliği nakli, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, farklı merkezden sevk olma, enfeksiyon öncesi hastanede yatış süresi, santral kateter varlığı, kateter bulunma süresi, TPN alıyor olmak, mekanik ventilatör desteği, idrar sondası varlığı, invaziv işlem uygulanması, ishal varlığı ve nötropeni ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo 9). Buna göre; yalnızca sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon olması (OR=2,10; %95 GA:1,09–4,03;  $p=0,026$ ) ve nötropeni varlığı (OR=1,92; %95 GA:1,13–3,27;  $p=0,016$ ) MDR gelişimi için anlamlı risk faktörleri oldu. Diğer faktörler çok değişkenli analizde MDR ile anlamlı ilişki göstermedi.

Tablo 9. MDR (n=171) ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

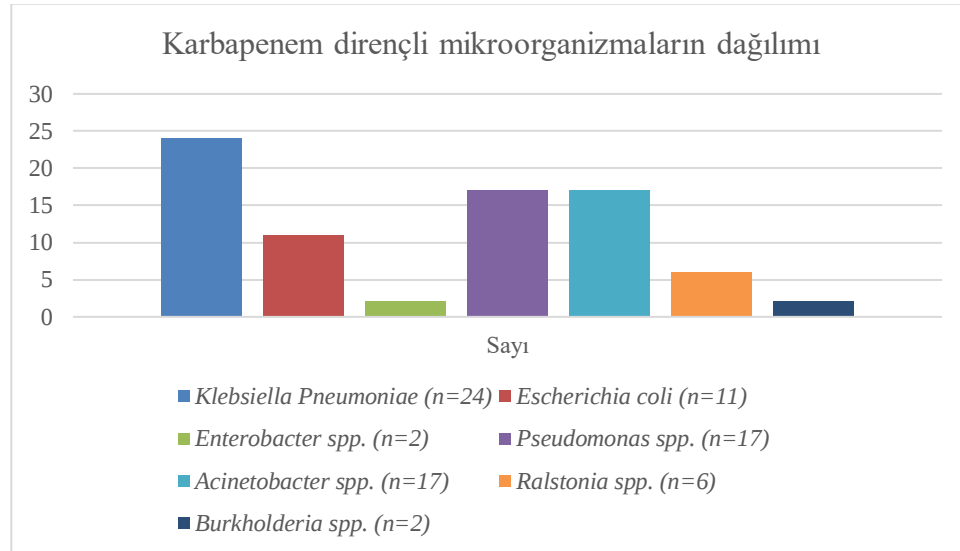
|                                                    | MDR olmayan            | MDR olan               | p                | Lojistik regresyon analizi |              |
|----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------|----------------------------|--------------|
|                                                    | n (%)                  | n (%)                  |                  | OR (%95 GA)                | p            |
| Total                                              | 193 (%53,0)            | 171 (%47,0)            |                  |                            |              |
| Kız                                                | 94 (%52,8)             | 84 (%47,2)             | 0,937            |                            |              |
| Erkek                                              | 99 (%53,2)             | 87 (%46,8)             | 0,937            |                            |              |
| Yaş, ay, ortanca [IQR]                             | 34,0 [6,0-99,0]        | 34,0 [5,0-120,5]       | 0,817            |                            |              |
| Altta yatan hastalık varlığı                       | <b>174 (%51,0)</b>     | <b>167 (%49,0)</b>     | <b>0,003</b>     | 1,94 (0,59–6,38)           | 0,276        |
| Kemik iliği nakli                                  | <b>11 (%33,3)</b>      | <b>22 (%66,7)</b>      | <b>0,017</b>     | 1,83 (0,74–4,48)           | 0,190        |
| Solid organ nakli                                  | 3 (%37,5)              | 5 (%62,5)              | 0,482*           |                            |              |
| Sağlık hizmeti ilişkili                            | <b>135 (%47,0)</b>     | <b>152 (%53,0)</b>     | <b>&lt;0,001</b> | <b>2,10 (1,09–4,03)</b>    | <b>0,026</b> |
| Toplumda gelişen                                   | <b>58 (%75,3)</b>      | <b>19 (%24,7)</b>      | <b>&lt;0,001</b> |                            |              |
| Enfeksiyon öncesi yatış süresi, gün, ortanca [IQR] | <b>10,0 [2,0-36,0]</b> | <b>26,0 [8,0-58,0]</b> | <b>&lt;0,001</b> | 1,00 (0,99–1,01)           | 0,865        |
| Farklı merkezden sevk olma                         | 16 (%42,1)             | 22 (%57,9)             | 0,154            | 1,24 (0,56–2,75)           | 0,601        |
| Santral kateter varlığı                            | <b>112 (%47,3)</b>     | <b>125 (%52,7)</b>     | <b>0,003</b>     | 1,28 (0,74–2,23)           | 0,383        |
| Kateter bulunma süresi, gün, ortanca [IQR]         | 27,5 [9,0-69,0]        | 16,0 [8,0-41,0]        | 0,089            | 1,00 (0,99–1,00)           | 0,208        |
| Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu          | 29 (%55,8)             | 23 (%44,2)             | 0,668            |                            |              |
| TPN alıyor olma                                    | <b>27 (%37,5)</b>      | <b>45 (%62,5)</b>      | <b>0,003</b>     | 1,59 (0,89–2,84)           | 0,121        |
| İdrar sondası                                      | 8 (%38,1)              | 13 (%61,9)             | 0,158            | 1,61 (0,61–4,25)           | 0,341        |
| Mekanik ventilatör                                 | 41 (%45,1)             | 50 (%54,9)             | 0,079            | 1,26 (0,72–2,19)           | 0,417        |
| Trakeostomi                                        | 29 (%55,8)             | 23 (%44,2)             | 0,668            |                            |              |
| İnvaziv işlem uygulanması                          | <b>52 (%44,8)</b>      | <b>64 (%55,2)</b>      | <b>0,032</b>     | 1,37 (0,84–2,23)           | 0,211        |
| İshal varlığı                                      | 20 (%42,6)             | 27 (%57,4)             | 0,123            | 1,67 (0,86–3,28)           | 0,133        |
| Nötropeni varlığı                                  | <b>42 (%40,4)</b>      | <b>62 (%59,6)</b>      | <b>0,002</b>     | <b>1,92 (1,13–3,27)</b>    | <b>0,016</b> |
| Son 3 ayda sistemik antibiyotik kullanımı          | <b>141 (%48,3)</b>     | <b>151 (%51,7)</b>     | <b>&lt;0,001</b> |                            |              |
| Amoksisilin/klavulanat, ampicilin/sulbaktam        | 50 (%48,1)             | 54 (%51,9)             | 0,232            |                            |              |
| Sefoperazon/sulbaktam                              | <b>17 (%32,7)</b>      | <b>35 (%67,3)</b>      | <b>0,002</b>     | 1,52 (0,75–3,09)           | 0,251        |
| Piperasilin/tazobaktam                             | <b>74 (%44,6)</b>      | <b>92 (%55,4)</b>      | <b>0,003</b>     | 1,09 (0,62–1,90)           | 0,765        |
| Seftazidim/avibaktam                               | 1 (%25,0)              | 3 (%75,0)              | 0,345*           |                            |              |
| Penisilin G/ampisilin                              | 25 (%49,0)             | 26 (%51,0)             | 0,537            |                            |              |
| 1. kuşak sefalosporin                              | 19 (%61,3)             | 12 (%38,7)             | 0,335            |                            |              |
| 3. kuşak sefalosporin                              | 64 (%47,4)             | 71 (%52,6)             | 0,099            |                            |              |
| 4. kuşak sefalosporin                              | 9 (%34,6)              | 17 (%65,4)             | 0,051            |                            |              |
| Karbapenem                                         | <b>49 (%38,6)</b>      | <b>78 (%61,4)</b>      | <b>&lt;0,001</b> | 1,41 (0,78–2,54)           | 0,253        |
| Kolistin                                           | <b>3 (%13,0)</b>       | <b>20 (%87,0)</b>      | <b>&lt;0,001</b> | <b>4,01 (1,09–14,83)</b>   | <b>0,037</b> |
| Aminoglikozit                                      | <b>75 (%42,6)</b>      | <b>101 (%57,4)</b>     | <b>&lt;0,001</b> | 1,47 (0,89–2,42)           | 0,133        |
| Kinolon                                            | <b>13 (%28,9)</b>      | <b>32 (%71,1)</b>      | <b>&lt;0,001</b> | 1,48 (0,67–3,29)           | 0,332        |
| Glikopeptit                                        | <b>76 (%43,7)</b>      | <b>98 (%56,3)</b>      | <b>&lt;0,001</b> | 1,00 (0,53–1,86)           | 0,990        |
| Metronidazol                                       | <b>15 (%34,9)</b>      | <b>28 (%65,1)</b>      | <b>0,011</b>     | 1,42 (0,67–3,03)           | 0,360        |

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, TPN: Total parenteral nutrisyon

MDR için oluşturulan ikinci lojistik regresyon modeline  $p < 0,05$  olan; son 3 ayda sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, karbapenem, kolistin, aminoglikozit, kinolon, glikopeptit ve metronidazol kullanımı dahil edildi (Tablo 9). Buna göre; son 3 ayda kolistin kullanımı MDR gelişme riskinde yaklaşık 4 kat artış ile (OR=4,01; %95 GA:1,08–14,82;  $p=0,037$ ) ilişkili bulunurken diğer antibiyotikler için istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

#### 4.13. Karbapenem Dirençli Mikroorganizmaların Dağılımı ve Karbapenem Direnci Gelişimine Etki Eden Faktörler

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların dağılımı incelendiğinde (Şekil 13); toplam 81 izolat arasında en sık izole edilen tür *K. pneumoniae* olup 24 izolat saptandı. Diğer Enterobacterales türlerinden *E. coli*'de 11 izolat, *Enterobacter* spp.'de 2 izolat karbapenem dirençliydi. Non-fermentatif bakterilerden *Pseudomonas* spp.'de 17 izolat, *Acinetobacter* spp.'de 17 izolat, *Ralstonia* spp.'de 6 izolat ve *Burkholderia* spp.'de 2 izolat karbapenem dirençliydi.



Şekil 13. Karbapenem dirençli mikroorganizmaların dağılımı

Karbapenem direnci ile ilişkili risk faktörleri tek değişkenli analiz ile incelendiğinde (Tablo 10); cinsiyet, yaş ve altta yatan hastalık olmasının karbapenem direnci ile anlamlı bir ilişkisi görülmedi ancak kemik iliği nakli yapılan hastalarda karbapenem direnci anlamlı olarak daha yüksek (%32,5) saptandı ( $p=0,035$ ). Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda (%23,2) toplumda gelişen enfeksiyonlara (%8,6) kıyasla karbapenem direnci oranı daha yüksek bulundu ( $p=0,002$ ). Enfeksiyon öncesi yatış süresi, dirençli grupta ortalama 36 gün [IQR:11,0-72,0], duyarlı grupta ortalama 13 gün [IQR:2,0-37,0] olarak bulundu ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p<0,001$ ). Farklı merkezden sevk olma ve santral kateter varlığı da daha yüksek oranda direnç ile ilişkili görüldü ( $p<0,001$ ). Kateter bulunma süresi ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olması ise anlamlı bulunmadı. TPN alıyor olma ve trakeostomi varlığı ile karbapenem direnci arasında anlamlı ilişki görülmezken idrar sondası ( $p=0,017$ ) ve mekanik ventilatör ( $p<0,001$ ) bulunması daha yüksek karbapenem direnci oranları ile ilişkili bulundu. Ayrıca herhangi bir invaziv işlem uygulanmasının ( $p=0,015$ ) ve nötropeni varlığının ( $p=0,007$ ) da karbapenem direnci ile ilişkili olduğu görüldü.

Antibiyotik kullanımı incelendiğinde; son 3 ayda sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, karbapenem, kolistin, aminoglikozit, kinolon, glikopeptit (her biri için  $p<0,001$ ) ve metronidazol kullanımı ( $p=0,003$ ) artmış karbapenem direnci ile ilişkili bulundu.

Tablo 10. Karbapenem direnci ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

|                                                    | Karbapenem duyarlı     | Karbapenem dirençli     |                   | Lojistik regresyon analizi |                  |
|----------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|------------------|
|                                                    | n (%)                  | n (%)                   | p                 | OR (%95 GA)                | p                |
| Total                                              | 327 (%80,1)            | 81 (%19,9)              |                   |                            |                  |
| Kız                                                | 156 (%78,8)            | 42 (%21,2)              | 0,504             |                            |                  |
| Erkek                                              | 171 (%81,4)            | 39 (%18,6)              | 0,504             |                            |                  |
| Yaş, ay, ortanca [IQR]                             | 35,0 [5,0-103,5]       | 39,0 [7,0-133,0]        | 0,268             |                            |                  |
| Altta yatan hastalık varlığı                       | 304 (%79,4)            | 79 (%20,6)              | 0,193*            | 0,54 (0,11–2,78)           | 0,465            |
| Kemik iliği nakli                                  | 27 (%67,5)             | 13 (%32,5)              | <b>0,035</b>      | 1,75 (0,76–4,05)           | 0,190            |
| Solid organ nakli                                  | 6 (%75,0)              | 2 (%25,0)               | 0,661*            |                            |                  |
| Sağlık hizmeti ilişkili                            | <b>242 (%76,8)</b>     | <b>73 (%23,2)</b>       | <b>0,002</b>      |                            |                  |
| Toplumda gelişen                                   | <b>85 (%91,4)</b>      | <b>8 (%8,6)</b>         | <b>0,002</b>      | 0,57 (0,24–1,35)           | 0,201            |
| Enfeksiyon öncesi yatış süresi, gün, ortanca [IQR] | <b>13,0 [2,0-37,0]</b> | <b>36,0 [11,0-72,0]</b> | <b>&lt;0,001</b>  | 1,00 (0,99–1,01)           | 0,933            |
| Farklı merkezden sevk olma                         | 21 (%52,5)             | 19 (%47,5)              | <b>&lt;0,001</b>  | <b>3,07 (1,37–6,91)</b>    | <b>0,007</b>     |
| Santral kateter bulunması                          | <b>202 (%73,7)</b>     | <b>72 (%26,3)</b>       | <b>&lt;0,001</b>  | <b>2,90 (1,28–6,55)</b>    | <b>0,010</b>     |
| Kateter bulunma süresi, gün, ortanca [IQR]         | 21,0 [8,0-64,0]        | 17 [9,0-45,0]           | 0,342             |                            |                  |
| Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu          | 53 (%82,8)             | 11 (%17,2)              | 0,560             |                            |                  |
| TPN alıyor olma                                    | 57 (%74,0)             | 20 (%26,0)              | 0,135             | 1,34 (0,70–2,57)           | 0,380            |
| İdrar sondası                                      | <b>15 (%60,0)</b>      | <b>10 (%40,0)</b>       | <b>0,017*</b>     | 1,89 (0,70–5,08)           | 0,206            |
| Mekanik ventilatör                                 | <b>68 (%66,7)</b>      | <b>34 (%33,3)</b>       | <b>&lt;0,001</b>  | <b>2,17 (1,15–4,09)</b>    | <b>0,017</b>     |
| Trakeostomi varlığı                                | 46 (%75,4)             | 15 (%24,6)              | 0,315             |                            |                  |
| İnvaziv işlem uygulanması                          | <b>99 (%73,3)</b>      | <b>36 (%26,7)</b>       | <b>0,015</b>      | 1,45 (0,82–2,54)           | 0,200            |
| Nötropeni varlığı                                  | <b>87 (%71,9)</b>      | <b>34 (%28,1)</b>       | <b>0,007</b>      | <b>2,22 (1,22–4,06)</b>    | <b>0,009</b>     |
| Son 3 ayda sistemik antibiyotik kullanımı          | <b>251 (%77,0)</b>     | <b>75 (%23,0)</b>       | <b>0,001</b>      |                            |                  |
| Amoksisilin/klavulanat, ampicilin/sulbaktam        | 96 (%81,4)             | 22 (%18,6)              | 0,696             |                            |                  |
| Sefoperazon/sulbaktam                              | <b>37 (%59,7)</b>      | <b>25 (%40,3)</b>       | <b>&lt;0,001</b>  | 1,74 (0,84–3,58)           | 0,135            |
| Piperasilin/tazobaktam                             | <b>131 (%72,4)</b>     | <b>50 (%27,6)</b>       | <b>&lt;0,001</b>  | 1,15 (0,58–2,28)           | 0,690            |
| Seftazidim/avibaktam                               | 3 (%75,0)              | 1 (%25,0)               | 1,000*            |                            |                  |
| Penisilin G/ampicilin                              | 47 (%81,0)             | 11 (%19,0)              | 0,855             |                            |                  |
| 1. kuşak sefalosporin                              | 29 (%82,9)             | 6 (%17,1)               | 0,674             |                            |                  |
| 3. kuşak sefalosporin                              | 112 (%76,7)            | 34 (%23,3)              | 0,194             |                            |                  |
| 4. kuşak sefalosporin                              | 21 (%70,0)             | 9 (%30,0)               | 0,148             |                            |                  |
| Karbapenem                                         | <b>93 (%65,0)</b>      | <b>50 (%35,0)</b>       | <b>&lt;0,001</b>  | <b>2,21 (1,08–4,55)</b>    | <b>0,031</b>     |
| Kolistin                                           | <b>7 (%28,0)</b>       | <b>18 (%72,0)</b>       | <b>&lt;0,001*</b> | <b>5,78 (2,08–16,07)</b>   | <b>&lt;0,001</b> |
| Aminoglikozit                                      | <b>140 (%71,4)</b>     | <b>56 (%28,6)</b>       | <b>&lt;0,001</b>  | 1,36 (0,71–2,60)           | 0,350            |
| Kinolon                                            | <b>30 (%56,6)</b>      | <b>23 (%43,4)</b>       | <b>&lt;0,001</b>  | 1,28 (0,57–2,84)           | 0,548            |
| Glikopeptit                                        | <b>136 (%71,6)</b>     | <b>54 (%28,4)</b>       | <b>&lt;0,001</b>  | 0,84 (0,38–1,87)           | 0,668            |
| Metronidazol                                       | <b>27 (%62,8)</b>      | <b>16 (%37,2)</b>       | <b>0,003</b>      | 1,52 (0,67–3,44)           | <b>0,031</b>     |

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, TPN: Total parenteral nutrisyon

Tek değişkenli analizde  $p<0,200$  olan; altta yatan hastalık varlığı, kemik iliği nakli, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, enfeksiyon öncesi yatış süresi, farklı merkezden sevk olma, santral kateter varlığı, TPN alıyor olma, idrar sondası bulunması, mekanik ventilatör desteği, herhangi bir invaziv işlem öyküsü ve nötropeni bulunması ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo 10). Buna göre; altta yatan hastalık varlığı, kemik iliği nakli, enfeksiyonun sağlık hizmeti ilişkili ya da toplumda gelişmiş olması, hastanede yatış süresi, TPN kullanımı, idrar sondası varlığı ve invaziv işlem uygulanması ile karbapenem direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Buna karşın farklı merkezden sevk olma karbapenem direncinde yaklaşık 3 kat ( $p=0,007$ ), santral kateter varlığı yaklaşık 2,9 kat ( $p=0,010$ ), mekanik ventilatör desteği yaklaşık 2,2 kat ( $p=0,017$ ), nötropeni varlığı ise yaklaşık 2,2 kat ( $p=0,009$ ) artış ile ilişkili bulundu.

Karbapenem direnci için oluşturulan ikinci lojistik regresyon modeline  $p<0,05$  olan; son 3 ayda sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, karbapenem, kolistin, aminoglikozit, kinolon, glikopeptit ve metronidazol kullanımı dahil edildi (Tablo 10). Buna göre; son 3 ayda karbapenem kullanımı karbapenem direncinde yaklaşık 2,2 kat ( $p=0,031$ ), kolistin kullanımı ise yaklaşık 5,8 kat ( $p<0,001$ ) artış ile ilişkili bulundu. Diğer antibiyotikler için istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

#### **4.14. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İlişkili Mortalite ve Total Mortalite Oranları ve Mortalite Gelişimine Etki Eden Faktörler**

Kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite olguların %6,7'sinde görüldü. Kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortaliteye etki eden faktörler tek değişkenli analiz ile incelendiğinde (Tablo 11); erkeklerde (%8,4) kızlara (%4,9) kıyasla daha yüksek KDE ilişkili mortalite görülmesine rağmen bu fark tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=130$ ). Yaş ise KDE ilişkili mortalite gelişenlerde ortalanca 23 ay [IQR: 0,0-45,0] olup KDE ilişkili mortalite gelişmeyenlerden (ortalanca 36 ay, IQR: 6,0-112,0) anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,013$ ). Enfeksiyon öncesi yatış süresi de KDE ilişkili mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulundu; mortalite gelişen hastaların ortalanca yatış süresi 30 gün [IQR: 7,5-65,5] iken mortalite gelişmeyenlerin yatış süresi ortalanca 14,5 gün [IQR: 3,0-43,0] olarak saptandı ( $p=0,039$ ).

KDE ilişkili mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunan diğer faktörler ise; prematürite ( $p<0,001$ ), TPN alıyor olma ( $p=0,006$ ), mekanik ventilatör desteği ( $p<0,001$ ), nötropeni varlığı ( $p=0,031$ ) ve birden fazla kateter varlığı ( $p=0,017$ ) oldu.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunmayan diğer faktörler ise; altta yatan hastalık varlığı, hematolojik ve onkolojik malignite, kemik iliği nakli, solid organ nakli, sağlık hizmeti ilişkili veya toplumda gelişen enfeksiyon olması, santral kateter varlığı, invaziv işlem uygulanması, ishal varlığı ve persistan bakteriyemi ( $>72$  saat) varlığıydı.

Tablo 11. Kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortaliteye etki eden faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

|                                                           | Kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite gelişmeyen | Kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite gelişen | P                 | Lojistik regresyon analizi |              |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------|
|                                                           | n (%)                                                  | n (%)                                               |                   | OR (%95 GA)                | p            |
| <b>TOTAL</b>                                              | 432 (%93,3)                                            | 31 (%6,7)                                           |                   |                            |              |
| <b>Kız</b>                                                | 214 (%95,1)                                            | 11 (%4,9)                                           | 0,130             |                            |              |
| <b>Erkek</b>                                              | 218 (%91,6)                                            | 20 (%8,4)                                           | 0,130             | <b>2,47 (1,04–5,86)</b>    | <b>0,040</b> |
| <b>Yaş, ay, ortanca [IQR]</b>                             | <b>36,0 [6,0-112,0]</b>                                | <b>23,0 [0,0-45,0]</b>                              | <b>0,013</b>      | 0,99 (0,99–1,01)           | 0,455        |
| <b>Altta yatan hastalık varlığı</b>                       | 403 (%92,9)                                            | 31 (%7,1)                                           | 0,245*            |                            |              |
| Hematolojik malignite                                     | 60 (%90,9)                                             | 6 (%9,1)                                            | 0,423*            |                            |              |
| Onkolojik malignite                                       | 40 (%97,6)                                             | 1 (%2,4)                                            | 0,506*            |                            |              |
| Prematürite                                               | <b>60 (%82,2)</b>                                      | <b>13 (%17,8)</b>                                   | <b>&lt;0,001*</b> | <b>3,30 (1,20–9,10)</b>    | <b>0,021</b> |
| Genetik/metabolik hastalıklar                             | 76 (%96,2)                                             | 3 (%3,8)                                            | 0,258             |                            |              |
| Kardiyak hastalıklar                                      | 29 (%90,6)                                             | 3 (%9,4)                                            | 0,464*            |                            |              |
| <b>Kemik iliği nakli</b>                                  | 41 (%87,2)                                             | 6 (%12,8)                                           | 0,113*            |                            |              |
| <b>Solid organ nakli</b>                                  | 7 (%87,5)                                              | 1 (%12,5)                                           | 0,428*            |                            |              |
| <b>Sağlık hizmeti ilişkili</b>                            | 331 (%92,7)                                            | 26 (%7,3)                                           | 0,353             |                            |              |
| <b>Toplumda gelişen</b>                                   | 101 (%95,3)                                            | 5 (%4,7)                                            | 0,353             |                            |              |
| <b>Enfeksiyon öncesi yatış süresi, gün, ortanca [IQR]</b> | <b>14,5 [3,0-43,0]</b>                                 | <b>30,0 [7,5-65,5]</b>                              | <b>0,039</b>      | 1,00 (0,99–1,01)           | 0,151        |
| <b>Santral kateter varlığı</b>                            | 297 (%93,1)                                            | 22 (%6,9)                                           | 0,797             |                            |              |
| <b>Birden çok kateter varlığı</b>                         | <b>6 (%66,7)</b>                                       | <b>3 (%33,3)</b>                                    | <b>0,017*</b>     | 4,36 (0,85–22,46)          | 0,078        |
| <b>Kateter bulunma süresi, gün, ortanca [IQR]</b>         | 21,0 [8,0-68,0]                                        | 12,0 [5,0-49,0]                                     | 0,209             |                            |              |
| <b>TPN alıyor olma</b>                                    | <b>79 (%86,8)</b>                                      | <b>12 (%13,2)</b>                                   | <b>0,006</b>      | 1,41 (0,58–3,41)           | 0,444        |
| <b>Mekanik ventilatör</b>                                 | <b>104 (%86,7)</b>                                     | <b>16 (%13,3)</b>                                   | <b>&lt;0,001</b>  | <b>3,20 (1,33–7,68)</b>    | <b>0,009</b> |
| <b>Trakeostomi</b>                                        | 68 (%97,1)                                             | 2 (%2,9)                                            | 0,201*            |                            |              |
| <b>Periton diyalizi</b>                                   | 9 (%90,0)                                              | 1 (%10,0)                                           | 0,503*            |                            |              |
| <b>İnvaziv işlem uygulanması</b>                          | 147 (%94,8)                                            | 8 (%5,2)                                            | 0,349             |                            |              |
| <b>İshal varlığı</b>                                      | 54 (%94,7)                                             | 3 (%5,3)                                            | 1,000*            |                            |              |
| <b>Nötropeni varlığı</b>                                  | <b>117 (%89,3)</b>                                     | <b>14 (%10,7)</b>                                   | <b>0,031</b>      | <b>3,91 (1,61–9,51)</b>    | <b>0,003</b> |
| <b>Bakteriyemi süresi, gün, ortanca [IQR]</b>             | 1,0 [1,0-2,0]                                          | 1,0 [1,0-2,5]                                       | 0,572             |                            |              |
| <b>Persistan bakteriyemi (&gt;72 saat)</b>                | 72 (%92,3)                                             | 6 (%7,7)                                            | 0,699             |                            |              |

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, TPN: Total parenteral nutrisyon

Yaş, cinsiyet ve tek değişkenli analizde  $p<0,05$  olan; prematürite, enfeksiyon öncesi yatış süresi, mekanik ventilatör kullanımı, birden çok kateter varlığı, TPN alıyor olmak ve nötropeni varlığı ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo 8). Buna göre; erkek cinsiyetin KDE ilişkili mortalitede yaklaşık 2,5 kat artış ile ilişkili olduğu görüldü ( $p=0,040$ ). Nötropeni varlığında yaklaşık 3,9 kat ( $p=0,003$ ), prematürite varlığında 3,3 kat ( $p=0,021$ ), mekanik ventilatör kullanımında ise 3,2 kat ( $p=0,009$ ) artmış KDE ilişkili mortalite görüldü. Hastaların yaşı, hastanede yatış süresi, birden çok kateter varlığı ve TPN alıyor olmak ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Mortalite ile ilişkili faktörler tek değişkenli analiz ile incelendiğinde (Tablo 12); toplam 463 olgunun 168'inde (%36,3) enfeksiyondan sonra herhangi bir zamanda mortalite geliştiği görüldü. Cinsiyet açısından mortalite gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı bir ilişki bulunmazken mortalite gelişen olguların yaş ortancası 24 ay olup [IQR: 4,0–91,5] mortalite gelişmeyenlerden (42 ay, IQR: 6,0–112,0) daha düşüktü ( $p=0,040$ ). Altta yatan hastalık varlığı mortalite ile anlamlı derecede ilişkili bulundu ( $p<0,001$ ). Özellikle genetik/metabolik hastalıklar ( $p<0,001$ ) ve kardiyak hastalıklar ( $p=0,005$ ) mortalite riskini artırırken, hematolojik ve onkolojik maligniteler için anlamlı ilişki saptanmadı. Prematürite de mortalite ile ilişkili bulundu ( $p=0,005$ ).

Tablo 12. Mortalite ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve lojistik regresyon analizi ile incelenmesi

|                                                           | Total mortalite gelişmeyen | Total mortalite gelişen |                  | Lojistik regresyon analizi |              |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------|----------------------------|--------------|
|                                                           | n (%)                      | n (%)                   | p                | OR (%95 GA)                | p            |
| <b>TOTAL</b>                                              | 295 (%63,7)                | 168 (%36,3)             |                  |                            |              |
| <b>Kız</b>                                                | 146 (%64,9)                | 79 (%35,1)              | 0,609            |                            |              |
| <b>Erkek</b>                                              | 149 (%62,6)                | 89 (%37,4)              | 0,609            |                            |              |
| <b>Yaş, ay, ortanca [IQR]</b>                             | <b>42,0 [6,0-112,0]</b>    | <b>24,0 [4,0-91,5]</b>  | <b>0,040</b>     | 1,00 (0,99–1,01)           | 0,094        |
| <b>Altta yatan hastalık varlığı</b>                       | <b>266 (%61,3)</b>         | <b>168 (%38,7)</b>      | <b>&lt;0,001</b> |                            |              |
| Hematolojik malignite                                     | 46 (%69,7)                 | 20 (%30,3)              | 0,275            |                            |              |
| Onkolojik malignite                                       | 24 (%58,5)                 | 17 (%41,5)              | 0,470            |                            |              |
| Prematürite                                               | <b>36 (%49,3)</b>          | <b>37 (%50,7)</b>       | <b>0,005</b>     | <b>2,32 (1,13–4,76)</b>    | <b>0,022</b> |
| Genetik/metabolik hastalıklar                             | <b>36 (%45,6)</b>          | <b>43 (%54,4)</b>       | <b>&lt;0,001</b> | <b>2,28 (1,22–4,26)</b>    | <b>0,009</b> |
| Kardiyak hastalıklar                                      | <b>13 (%40,6)</b>          | <b>19 (%59,4)</b>       | <b>0,005</b>     | 1,48 (0,62–3,55)           | 0,382        |
| <b>Kemik iliği nakli</b>                                  | 29 (%61,7)                 | 18(%38,3)               | 0,762            |                            |              |
| <b>Solid organ nakli</b>                                  | 4 (%50,0)                  | 4(%50,0)                | 0,469*           |                            |              |
| <b>Sağlık hizmeti ilişkili</b>                            | <b>211 (%59,1)</b>         | <b>146 (%40,9)</b>      | <b>&lt;0,001</b> | 1,10 (0,59–2,03)           | 0,768        |
| <b>Toplumda gelişen</b>                                   | <b>84 (%79,2)</b>          | <b>22 (%20,8)</b>       | <b>&lt;0,001</b> |                            |              |
| <b>Enfeksiyon öncesi yatış süresi, gün, ortanca [IQR]</b> | <b>8,0 [2,0-28,5]</b>      | <b>30,0 [9,0-77,0]</b>  | <b>&lt;0,001</b> | <b>1,01 (1,00–1,01)</b>    | <b>0,003</b> |
| <b>Santral kateter varlığı</b>                            | <b>185 (%58,0)</b>         | <b>134 (%42,0)</b>      | <b>&lt;0,001</b> | <b>1,86 (1,07–3,24)</b>    | <b>0,028</b> |
| <b>Birden çok kateter varlığı</b>                         | 3 (%33,3)                  | 6 (%66,7)               | 0,078*           |                            |              |
| <b>Kateter bulunma süresi, gün, ortanca [IQR]</b>         | <b>23,0 [9,0-80,0]</b>     | <b>15,0 [6,0-49,0]</b>  | <b>0,022</b>     | 1,00 (0,99–1,00)           | 0,120        |
| <b>TPN alıyor olma</b>                                    | <b>40 (%44,0)</b>          | <b>51 (%56,0)</b>       | <b>&lt;0,001</b> | 1,63 (0,92–2,90)           | 0,094        |
| <b>Mekanik ventilatör</b>                                 | <b>53 (%44,2)</b>          | <b>67 (%55,8)</b>       | <b>&lt;0,001</b> | <b>2,10 (1,20–3,68)</b>    | <b>0,010</b> |
| <b>Trakeostomi</b>                                        | <b>34 (%48,6)</b>          | <b>36 (%51,4)</b>       | <b>0,004</b>     | 0,69 (0,33–1,44)           | 0,320        |
| <b>Periton diyalizi</b>                                   | <b>3 (%30,0)</b>           | <b>7 (%70,0)</b>        | <b>0,041*</b>    | <b>6,20 (1,46–26,27)</b>   | <b>0,013</b> |
| <b>İnvaziv işlem uygulanması</b>                          | 100 (%64,5)                | 55 (%35,5)              | 0,799            |                            |              |
| <b>İshal varlığı</b>                                      | 34 (%59,6)                 | 23 (%40,4)              | 0,495            |                            |              |
| <b>Nötropeni varlığı</b>                                  | 81 (%61,8)                 | 50 (%38,2)              | 0,597            |                            |              |
| <b>Bakteriyemi süresi, gün, ortanca [IQR]</b>             | <b>1,0 [1,0-2,0]</b>       | <b>1,0 [1,0-3,0]</b>    | <b>0,021</b>     | 1,04 (0,90–1,21)           | 0,629        |
| <b>Persistan bakteriyemi (&gt;72 saat)</b>                | <b>39 (%50,0)</b>          | <b>39 (%50,0)</b>       | <b>0,006</b>     | 1,35 (0,52–3,49)           | 0,535        |

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, TPN: Total parenteral nutrisyon

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda mortalite oranı toplumda gelişen enfeksiyonlara göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ). Enfeksiyon öncesi yatış süresi uzun olanlarda mortalite daha sık gözlemlendi (ortanca 30 gün vs. 8 gün;  $p<0,001$ ). Santral kateter varlığı ( $p<0,001$ ) ve TPN kullanımı ( $p<0,001$ ) mortalite ile anlamlı derecede ilişkiliydi. Mekanik ventilatör ( $p<0,001$ ), trakeostomi ( $p=0,004$ ) ve periton diyalizi ( $p=0,041$ ) de mortaliteyi artıran faktörlerdi. Birden çok kateter bulunan hastalarda mortalite oranı daha yüksek (%66,7) görülürken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,078$ ). Bunun dışında ishal ve nötropeni bulunan hastalarda da istatistiksel olarak anlamlı mortalite artışı görülmedi. Bakteriyemi süresi mortalite gelişenlerde daha uzun seyrederken ( $p=0,021$ ). Persistan bakteriyemi ( $>72$  saat) varlığı da mortalite riskini anlamlı derecede artırdı ( $p=0,006$ ).

Tek değişkenli analizde  $p<0,05$  olan; yaş, prematürite, genetik/metabolik hastalık, kardiyak hastalık, sağlık hizmeti ilişkili/toplumda gelişen enfeksiyon olması, enfeksiyon öncesi yatış süresi, santral kateter varlığı, kateter bulunma süresi, TPN alıyor olmak, mekanik ventilatör desteği, trakeostomi varlığı, periton diyalizi, bakteriyemi süresi ve persistan bakteriyemi ( $>72$  saat) bulunması ile lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo 12). Buna göre; prematüritenin (OR=2,32; %95 GA: 1,13–4,76;  $p=0,022$ ), genetik/metabolik hastalık varlığının (OR=2,28; %95 GA: 1,22–4,26;  $p=0,009$ ), hastanede yatış süresinin uzun olmasının (OR=1,007; %95 GA: 1,002–1,012;  $p=0,003$ ), santral venöz kateter varlığının (OR=1,86; %95 GA: 1,07–3,24;  $p=0,028$ ), mekanik ventilatör kullanımının (OR=2,10; %95 GA: 1,20–3,68;  $p=0,010$ ) ve periton diyalizi uygulanmasının

(OR=6,20; %95 GA: 1,46–26,27; p=0,013) mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptandı. Yaş, kardiyak hastalıklar, sağlık hizmeti ilişkili/toplumda gelişen ayrımı, kateter süresi, TPN kullanımı, trakeostomi, bakteriyemi süresi ve persistan bakteriyemi (>72 saat) mortalite ile bağımsız ilişki göstermedi.

#### **4.15. Mikroorganizmalarda Antimikrobiyal Direnç Durumunun Persistan Bakteriyemi, Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İlişkili Mortalite ve Total Mortalite ile İlişkisi**

Mikroorganizmalarda antimikrobiyal direnç durumunun persistan bakteriyemi, kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite ve total mortalite ile ilişkisi incelendiğinde (Tablo 13); geniş spektrumlu sefalosporin direnci (3. veya 4. kuşak) ile persistan bakteriyemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,061). Ancak, kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite (p=0,034) ve total mortalitede (p=0,003) anlamlı artış görüldü. Karbapenem direnci olanlarda persistan bakteriyemi (p=0,049), kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite (p=0,004) ve total mortalitenin (p<0,001) anlamlı olarak arttığı görüldü. MDR olanlar ile persistan bakteriyemi arasında anlamlı ilişki bulunmazken (p=0,220) kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite (p=0,013) ve total mortalitede (p<0,001) anlamlı artış görüldü. Olası XDR olanlarda persistan bakteriyemi ve kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite ile anlamlı ilişki görülmezken (p=0,083; p=0,444) total mortalitede anlamlı artış görüldü (p=0,004). Olası PDR olan 3 etkenin 1'inde persistan bakteriyemi, 1'inde kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite, 2'sinde total mortalite gelişti ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı

(p=0,340; p=0,221; p=0,287). XDR olan 3 etkenin ise 2'sinde persistan bakteriyemi, 2'sinde kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite, 3'ünde total mortalite gelişti ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,045; p=0,018; p=0,044).

Tablo 13. Mikroorganizmalarda antimikrobiyal direnç durumunun persistan bakteriyemi, kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortalite ve total mortalite ile ilişkisi

|                                                                                                                       | Persistan bakteriyemi yok | Persistan bakteriyemi var |        | KDE ilişkili mortalite yok | KDE ilişkili mortalite var |        | Total mortalite yok | Total mortalite var |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|----------------------------|----------------------------|--------|---------------------|---------------------|--------|
|                                                                                                                       | n (%)                     | n (%)                     | p      | n (%)                      | n (%)                      | p      | n (%)               | n (%)               | p      |
| <b>Enterobacterales ve Burkholderiaceae'da geniş spektrumlu sefalosporin direnci</b>                                  |                           |                           |        |                            |                            |        |                     |                     |        |
|                                                                                                                       | 113<br>(%81,9)            | 25<br>(%18,1)             | 0,061  | 122<br>(%88,4)             | 16<br>(%11,6)              | 0,034  | 78<br>(%56,5)       | 60<br>(%43,5)       | 0,003  |
| <b>Enterobacterales, <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp. ve Burkholderiaceae'da karbapenem direnci</b> |                           |                           |        |                            |                            |        |                     |                     |        |
|                                                                                                                       | 63<br>(%77,8)             | 18<br>(%22,2)             | 0,049  | 69<br>(%85,2)              | 12<br>(%14,8)              | 0,004  | 37<br>(%45,7)       | 44<br>(%54,3)       | <0,001 |
| <b>Enterobacterales (<i>Salmonella</i> hariç), <i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i> spp.</b>                    |                           |                           |        |                            |                            |        |                     |                     |        |
| MDR                                                                                                                   | 145<br>(%84,8)            | 26<br>(%15,2)             | 0,220  | 151<br>(%88,3)             | 20<br>(%11,7)              | 0,013  | 90<br>(%52,6)       | 81<br>(%47,4)       | <0,001 |
| Olası XDR                                                                                                             | 95<br>(%82,6)             | 20<br>(%17,4)             | 0,083  | 104<br>(%90,4)             | 11<br>(%9,6)               | 0,444  | 62<br>(%53,9)       | 53<br>(%46,1)       | 0,004  |
| Olası PDR                                                                                                             | 2<br>(%66,7)              | 1<br>(%33,3)              | 0,340* | 2<br>(%66,7)               | 1<br>(%33,3)               | 0,221* | 1<br>(%33,3)        | 2<br>(%66,7)        | 0,287* |
| XDR                                                                                                                   | 1<br>(%33,3)              | 2<br>(%66,7)              | 0,045* | 1<br>(%33,3)               | 2<br>(%66,7)               | 0,018* | 0 (%0,0)            | 3<br>(%100,0)       | 0,044* |

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Bakteriyemi Epizotlarının Etken Dağılımı ve Etkenlerin Yıllara Göre Dağılımı

Çalışmamızda çocuklarda bakteriyemi epizotlarında en sık izole edilen etkenler Enterobacterales türleri olmuştur. Enterobacterales içinde en sık *K. pneumoniae* (n=104, %22,5) ikinci sıklıkta ise *E. coli* (n=64, %13,8) saptanmıştır. Non-fermentatif bakteriler arasında ise *Pseudomonas* spp. (n=48, %10,4), *Acinetobacter* spp. (n=45, %9,7) ve *S. maltophilia* (n=31, %6,7) sık görülen diğer etkenlerdir. Benzer şekilde Türkiye’de ve dünya genelinde yapılan çalışmalarda Gram-negatif bakteriyemi etkenleri olarak en sık Enterobacterales (özellikle *K. pneumoniae* ve *E. coli*) türleri görülürken bunu *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri izlemektedir (11, 13, 14, 40).

Çalışmamızda klinik olarak anlamsız kabul edilen veya klinik anlamlılığı belirlenemediği için dışlanan üremeler arasında en sık *S. maltophilia* (n=34), *K. pneumoniae* (n=8), *K. oxytoca* (n=7), *P. aeruginosa* (n=7) ve *A. baumannii* (n=6) yer almaktadır. *S. maltophilia*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* ciddi hastalıklara neden olma potansiyeline sahip olsa da klinik bulgusu olmayan hastalarda kontaminasyon nedeni ile hasta örneklerinden elde edilebilir veya kolonize olarak bulunabilir (30). Çalışmamızda da *S. maltophilia* izole edilen hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmaması nedeni ile elenip çalışmaya dahil edilmemiş, öte yandan *S. maltophilia*’ya bağlı ağır seyreden enfeksiyonlar da görülmüştür. Bunun dışında çalışmamızda bakteriyemiye sebep olan diğer etkenlerin neredeyse tamamı hem klinik ile uyumlu enfeksiyon olarak

hem de kontaminasyon olarak görülebilmektedir. Bu nedenle kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı konularak tedavi planlanırken yalnızca laboratuvar bulgularının değil hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır. *K. oxytoca* ise geçmişte yaygın bir bakteriyemi etkeni olarak bildirilmemiştir ancak son yıllarda yazılan çeşitli çalışmalar ve olgularda, tüm yaş gruplarındaki hastalarda *K. oxytoca*'ya bağlı KDE olguları bildirilmiştir. *K. oxytoca* kommensal bir bakteri olmasının yanı sıra insanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı bir patojen olup, zaman zaman salgınlara da yol açabilmektedir (80). Çalışmamızda da hastaların yaklaşık 5'te 1'inde klinik bulgu saptanmamıştır. Ancak yine de hastaların büyük çoğunluğunda KDE bulguları mevcut olup etken olarak kabul edilmiştir. Dikkat çeken diğer etken ise *A. denitrificans* olmuştur. Çalışmamızda toplam 7 hastadan izole edilmiş ancak yalnızca birinde enfeksiyon bulguları mevcut olup çalışmaya dahil edilmiştir.

Bakteriyemi epizotlarının yıllara göre dağılımı incelendiğinde; en yüksek sayıda epizodun 2023 yılında (n=89) görüldüğü, bunu 2021 (n=79) ve 2022 (n=76) yıllarının izlediği saptanmıştır. En düşük epizot sayısı ise (n=47) 2020 yılında görülmüştür. 2020 yılında Covid-19 pandemisi ile birlikte maske kullanımı, temas izolasyonu ve el hijyeni gibi genel enfeksiyon kontrol önlemlerinin artması bu dönemde Gram-negatif mikroorganizmaların yayılımını ve bulaşını azaltarak enfeksiyon oranlarında azalmaya katkı sağlamış olabilir. Sonraki yıllarda görülen artan enfeksiyon oranlarının ise Covid-19 hastalarında sekonder bakteriyel enfeksiyon oranları yüksek olmamasına rağmen sıklıkla profilaktik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda bakteriyemi etkenlerinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde; *Enterobacter* spp. ve *K. oxytoca*'nın 2022 ve sonrasında en yüksek oranlarda görüldüğü dikkati çekmiştir. Genel olarak, *K. pneumoniae* ile karşılaştırıldığında, *K. oxytoca*'ya bağlı enfeksiyonların daha az yaygın olması nispeten düşük kolonizasyon oranlarından kaynaklanıyor olabilir, ancak nispeten daha iyi prognozlarla da ilişkilidir. Yakın zamanda yapılan genom tabanlı taksonomik çalışmalar *K. oxytoca*'nın tek bir tür olmadığını, aslında en az altı türden oluşan bir kompleks olduğunu göstermiştir. *K. oxytoca*; antimikrobiyal direnç, virülans ve hastalık spektrumu gibi birçok açıdan *K. pneumoniae*'den oldukça farklı olmasına rağmen uzun süre *K. pneumoniae* tarafından büyük ölçüde gölgede bırakılmıştır. Bununla birlikte, SENTRY surveyans programı verilerine göre *K. oxytoca* kompleksinde karbapenem ve sefalosporinlere karşı duyarsızlık oranları son yedi yılda artış göstermiştir (80). Çalışmamızda ise hiçbir *K. oxytoca* izolatında karbapenem direncine rastlanmamıştır. *Enterobacter* spp.'de ise yalnızca 2024 yılında karbapenem direncine rastlanmıştır (2/7). *Enterobacter* spp. ve *K. oxytoca*'da son yıllarda görülen artış; artan antimikrobiyal direnç oranları, etkenlerin tür düzeyinde tanımlanmasını sağlayan teknolojik gelişmeler ve hastane ya da toplum kaynaklı ortamlarda artan kolonizasyon oranları ile ilişkili olabilir.

## 5.2. Bakteriyemi Etkenlerinin Enfeksiyonun Kaynağına ve Kateterle İlişisine Göre Dağılımı

*Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. hastane ortamında uzun süreler hayatta kalabilme, dezenfektanlar tarafından inaktivasyona dirençli olma ve çok çeşitli antibiyotiklere direnç kazanma yeteneği nedeniyle dünya çapında sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların önemli patojenleridir (81). Çalışmamızda da sağlık hizmeti ilişkili ve toplumda gelişen enfeksiyonlar ayrıca değerlendirildiğinde *K. pneumoniae* (%85,6), *Pseudomonas* spp. (%79,2), *Acinetobacter* spp. (%82,2) ve *S. maltophilia* (%80,6) diğer etkenlere kıyasla daha yüksek oranda sağlık hizmetiyle ilişkili görülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen 463 Gram-negatif bakteriyemi epizodunun %68,9'unda hastalarda santral venöz kateter mevcuttu. IDSA tarafından önerilen tanıma uygun olarak kesin Kİ-KDE olan 80 epizot (%17,3) belirlendi. Kesin Kİ-KDE tanısını koymak için kateter ucu ve periferden alınan veya kateterden ve periferden eş zamanlı alınan kültürlerde aynı mikroorganizmanın üremesi gerekmektedir. Özellikle bebek ve küçük çocuklar için periferik kültür almanın zor olması ve tanı amaçlı kateter çıkarma işleminin tekrar kateter yerleştirmenin zorluğundan dolayı yapılamaması nedeniyle genellikle, yalnızca kateter yoluyla alınan kan kültürü sonuçları mevcuttur. Bu nedenle, çocuklarda kesin Kİ-KDE tanısını koymak zordur ve Kİ-KDE oranları muhtemelen olduğundan daha düşük görünmektedir (51). CDC tarafından surveyans amacıyla önerilen tanım ise Kİ-KDE oranlarını olduğundan daha yüksek varsayması nedeniyle klinik çalışmalarda genellikle tercih edilmemektedir (9).

Bouza ve arkadaşları tarafından 81 Gram-negatif Kİ-KDE'nin incelendiği bir çalışmada en sık saptanan etkenler *E. coli* (%22), *Enterobacter* spp. (%18,5), *P. aeruginosa* (%14,8) ve *K. pneumoniae* (%12,3) olmuştur (19). Çalışmamızda da benzer şekilde *K. pneumoniae* (%21,2), *Enterobacter* spp. (%18,2) ve *Pseudomonas* spp.'de (%18,8) kateter ilişkili enfeksiyonlar daha yüksek oranda izlendi. Özellikle *S. maltophilia* (%38,7), *Ralstonia* spp. (%34,8) ve *Burkholderia* spp. (%30,0) türlerinde kateter ilişkili enfeksiyon oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü. *S. maltophilia* bakteriyemisi, özellikle kanser hastalarında önemli bir sorun olabilmekte ve genellikle santral venöz kateterlerle ilişkili olduğu bilinmektedir (70).

### **5.3. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Gelişimine Etki Eden Faktörler**

Parienti ve arkadaşları tarafından 10 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde diğer yerleşim bölgelerine kıyasla subklavyen bölgede daha düşük Kİ-KDE oranları görülmüştür. En yüksek Kİ-KDE oranı ise femoral bölgede görülmüştür (65, 72). Çalışmamızda Kİ-KDE ile ilişkili risk faktörleri incelendiğinde, tek değişkenli analizde altta yatan hastalık varlığı ( $p=0,042$ ), hematolojik malignite hastası olmak ( $p=0,049$ ) ve santral kateter varlığı ( $p<0,001$ ) Kİ-KDE gelişimi ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Lojistik regresyon analizi sonucunda ise femoral kateterin Kİ-KDE riskinde yaklaşık 12,6 kat, umbilikal kateterin 6,3 kat, subklavyen kateterin 5 kat, juguler kateterin ise 3,9 kat artış ile ilişkili olduğu saptandı. Çalışmamızda bu meta-analizden farklı olarak en düşük enfeksiyon oranları juguler kateterde saptanmıştır. Huang ve arkadaşları tarafından

32 çalışmanın incelendiği başka bir meta-analizde; kateterizasyon süresinin >5 gün olmasının 2,1 kat, >7 gün olmasının 3,6 kat, >14 gün olmasının 4,9 kat artmış Kİ-KDE ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu meta-analizde ayrıca TPN almak bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (82). Çalışmamızda da lojistik regresyon analizi sonucunda kateterin takılı olduğu gün sayısı arttıkça Kİ-KDE gelişme riskinin de yükseldiği görüldü ( $p=0,001$ ). Buna karşılık, altta yatan hastalık varlığının Kİ-KDE gelişimi üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığı görüldü. TPN alanlarda ise Kİ-KDE oranı daha yüksek görünse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

#### **5.4. Etkenlere Göre Persistan Bakteriyemi Görülme Oranları ve Persistan Bakteriyemi Gelişimine Etki Eden Faktörler**

Çalışmamızda toplam 463 olgunun %16,8'inde persistan bakteriyemi saptandı. Maskarinec ve arkadaşları tarafından 1164 Gram-negatif bakteriyemi olgusunun incelendiği bir çalışmada persistan bakteriyemi oranı %20 olarak saptanmış ve en yüksek oran *S. maltophilia* için bildirilmiştir (16). Çalışmamızda Enterobacterales türlerinde persistan bakteriyemi oranı daha düşük bulunurken (%11,0;  $p<0,001$ ), Burkholderiaceae (*Burkholderia* spp. ve *Ralstonia* spp.) türlerinde ve *S. maltophilia*'da bu oran belirgin şekilde daha yüksekti (%39,4 ve %38,7;  $p<0,001$ ). Bu durumun, söz konusu mikroorganizmalarda kateter ilişkili enfeksiyonların daha sık görülmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. *S. maltophilia* için ise genellikle ampirik antibiyotik tedavisinin bu etkeni kapsamaması, persistan bakteriyemi gelişiminde etkili bir faktör olabilir.

Çalışmamızda persistan bakteriyemi ile ilişkili faktörler tek değişkenli analiz ile incelendiğinde; altta yatan hastalık varlığı ( $p=0,008$ ), santral kateter varlığı ( $p<0,001$ ), özellikle umbilikal ( $p<0,001$ ) ve subklavyen kateter ( $p<0,001$ ), Kİ-KDE olması ( $p<0,001$ ), trakeostomi varlığı ( $p=0,031$ ) ve son 3 ayda herhangi bir sistemik antibiyotik kullanımı ( $p=0,004$ ) persistan bakteriyemi ile ilişkili bulundu. Lojistik regresyon analizinde ise umbilikal kateter varlığının persistan bakteriyemi gelişiminde yaklaşık 7,1 kat ( $p<0,001$ ), Kİ-KDE olmasının 6 kat ( $p<0,001$ ), subklavyen kateter bulunmasının 3,5 kat ( $p<0,001$ ), trakeostomi bulunmasının 2,7 kat ( $p=0,006$ ), son 3 ay içerisinde herhangi bir antibiyotik kullanımının ise 2,6 kat ( $p=0,046$ ) artış ile ilişkili olduğu bulundu. Gatti ve arkadaşları tarafından 5 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde; hemodiyaliz gerektiren son dönem böbrek hastalığı, santral venöz kateter ve ampirik antibiyotik tedavisine direnç varlığı, Gram-negatif bakteriyemilerde persistan bakteriyemi için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Ayrıca bu meta-analizde Gram-negatif bakteriyemilerde kültür takibi yapılmasının mortaliteyi azalttığı görülmüş ve bu sonuçların daha iyi kaynak kontrolü yapılmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (15). Benzer şekilde Maskarinec ve arkadaşlarının 1164 Gram-negatif bakteriyemi olgusunu içeren prospektif çalışmasında da kültür takibi yapılmayan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite oranı, kültür takibi yapıp persistan bakteriyemi saptanan hastalarla benzer bulunmuştur (16). Gram-negatif bakteriyemilerde kültür takibi yapılması mortalite oranlarında azalma sağlamakla birlikte daha uzun tedavi süresi ve hastanede kalış süresiyle ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle persistan bakteriyemi risk faktörlerinin belirlenmesi sağlık

kaynaklarının gereksiz kullanımının önlenmesine katkı sağlayabilir. Kİ-KDE olan hastalarda kateter çekilmediği sürece persistan bakteriyemi görülmesi daha olasıdır. Trakeostomili hastalarda sık görülen bakteriyel kolonizasyon da persistan bakteriyemi gelişimine etki ediyor olabilir. Önceden antibiyotik kullanımının ise dirençli patojen üremesi ile ilişkili olması nedeniyle persistan bakteri riskini arttırabileceği düşünülmektedir.

#### **5.5. Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu Olanlarda Kateter Çekilme Gününün Persistan Bakteriyemi ile İlişkisi**

Kİ-KDE olanlarda kateter çekilme gününün persistan bakteriyemi gelişimine etkisi incelendiğinde; kateter ilk 24 saatte çekilen hiçbir hastada persistan bakteriyemi gelişmediği ( $p=0,013$ ), kateter 1–3. gün çekilen hastalarda persistan bakteriyemi oranının %22,2 ( $p=0,002$ ), kateter 3 günden uzun süre çekilmeyen hastalarda ise persistan bakteriyemi oranının %67,4 olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Lojistik regresyon analizinde ise kateteri 3. günden sonra çekilenlerde persistan bakteriyemi riskinin yaklaşık 10,8 kat arttığı saptandı ( $OR=10,78$ ; %95 GA: 3,07–37,78;  $p<0,001$ ). Bu sonuçlar, Gram-negatif bakterilere bağlı kesin Kİ-KDE tanısı konulan hastalarda kateterin enfeksiyonun ilk 24 saati içerisinde çekilmesinin kritik önem taşıdığını göstermektedir.

## 5.6. Bakteriyemi Etkenlerinin Antibiyotik Direnç Oranları ve Yıllara Göre Değişimi

Çalışmamızda bakteriyemi etkenlerinin antibiyotik direnç oranları ve yıllara göre değişimi incelendi. *K. pneumoniae* izolatlarında piperasilin/tazobaktam direnci 2019'da %61,9 olarak saptanırken totalde %44,2 olarak belirlendi. Türkiye'deki 2 farklı üçüncü basamak merkezde ise pediatrik hastalarda *K. pneumoniae* izolatlarında piperasilin/tazobaktam direnci %38,8 ve %54,9 olarak saptanmıştır (14, 44, 83). Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Surveyans Ağı (USHIESA) 2024 verilerinde ise *K. pneumoniae* izolatlarında piperasilin/tazobaktam direnci %76,9 olarak bildirilmiştir (69).

*K. pneumoniae*'de ESBL sıklığı; ABD'de 2012 yılında 5739 izolattan oluşan bir çalışmada %16 olarak saptanırken Asya, Latin Amerika ve Orta Doğu'da %60'a ulaşan oranlar bildirilmiştir (33-36). Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin direnci ise *K. Pneumoniae* izolatlarında ABD'de Ulusal Sağlık Güvenliği Ağı (NHSN) 2009-2010 verilerinde %29 olarak belirlenmiştir (5). Avrupa ve Orta Asya'dan 45 ülkenin dahil edildiği CAESAR surveyans programı 2021 verilerine bakıldığında *K. pneumoniae* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci Türkiye'nin de dahil olduğu 19 ülkede %50'nin üzerinde olup totalde %34,3, Türkiye için %75,4 olarak saptanmıştır (43). USHIESA verilerine göre Türkiye'de 2018-2024 yılları arasında *K. pneumoniae* türlerinde ESBL oranları %49,7'den %75,1'e çıkmış olup 2024 yılında sefalosporin direnci %83 olarak bildirilmiştir (84). Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında 3. veya 4. kuşak sefalosporin direnci 2018–2019'da %71,4–%75,0 olarak saptanırken pandemi

sonrası dönemde %50,0'ye geriledi ve totalde %66,3 olarak belirlendi. Günümüzde sefalosporin direncini açıklayan ESBL dışında birçok direnç mekanizması tespit edilmiş olması nedeni ile ESBL üretimi sefalosporin direncini tek başına açıklayamamaktadır ve güncel rehberlerde rutin ESBL bakılması önerilmemektedir (85). Bu nedenle bu çalışmada ESBL üretimine değil 3. veya 4. kuşak sefalosporin direncine bakılmıştır.

Lin ve arkadaşları tarafından yapılan 14 ülkeden 61 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde *K. pneumoniae*'de karbapenem direnç oranı %28,7 olarak saptanmıştır. En düşük oran Kuzey Amerika'da (%14,3); en yüksek oranlar ise Güney Asya (%66,0), Yunanistan (%70,6) ve Hindistan'da (%67,5) saptanmıştır (86). CAESAR surveyans programı 2021 verilerine bakıldığında *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci Avrupa ve Orta Asya'daki 45 ülkeden 15'inde %25 ve üzeri, 8'inde %50 ve üzeri ve totalde %11,7 iken Türkiye'de %49,1 olarak saptanmıştır (43). UŞİESA verilerine göre ise Türkiye'de 2018-2024 yılları arasında *K. pneumoniae* türlerinde karbapenem direnci oranları %44,2'den %73,3'e çıkmıştır (84). Türkiye'den farklı üçüncü basamak merkezlerden elde edilen verilerde çocuklarda KDE'de *Klebsiella* türlerinde karbapenem direnci %18,3-%40,3 arasında bildirilmiştir (14, 45, 83). Çalışmamızda ise *K. pneumoniae*'de karbapenem direnci %23,1 olarak saptanmıştır.

*K. pneumoniae*'de amikasin direnci çalışmamızda %12,6 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %14,8 ve %17,2 olarak bildirilmiştir (14, 83). UŞİESA 2024 verilerinde ise *K. pneumoniae* izolatlarında amikasin direnci %37,4 olarak bildirilmiştir (69).

*K. pneumoniae*'de siprofloksasin direnci çalışmamızda %36,5 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %40,5 ve %40,7 olarak bildirilmiştir (14, 83). CAESAR 2021 verilerine bakıldığında *K. pneumoniae*'de kinolon direnci totalde %33,6 iken Türkiye için %68,6 olarak saptanmıştır (43). UŞİESA 2024 verilerinde ise *K. pneumoniae* izolatlarında siprofloksasin direnci %78,9 olarak bildirilmiştir (69).

*K. pneumoniae*'de trimetoprim/sulfametoksazol direnci çalışmamızda %51,8 olarak saptanırken Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezden Gumus ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan çalışmada %65,7 olarak bildirilmiştir (14).

*K. pneumoniae*'de tigesiklin direnci çalışmamızda %7,1 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %0,0 ve %0,5 olarak bildirilmiştir (14, 83).

*K. pneumoniae*'de kolistin direnci çalışmamızda %2,9 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %6,6 ve %16,9 olarak bildirilmiştir (14, 83). UŞİESA 2024 verilerinde ise *K. pneumoniae* izolatlarında kolistin direnci %33,5 olarak bildirilmiştir (69).

Çalışmamızda *K. pneumoniae*'de MDR oranı %66,3 ve olası XDR oranı %48,1 olarak görüldü. Olası PDR olan 1 olgu saptandı. Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezden Gumus ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan çalışmada ise *Klebsiella* spp.'de MDR oranı %56,9 ve XDR oranı %13,5 olarak bildirilmiştir (14). Çalışmamızda direnç tanımlamaları CDC tarafından önerilen kriterlere göre yapılmıştır (22). Kliniğimizde antibiyogram kapsamının sınırlı

olması nedeniyle izolatlar “olası XDR” ve “olası PDR” olarak sınıflandırılmış, kesin XDR ve PDR tanımlamaları yapılamamıştır. Bu nedenle oranlar arasındaki farklılıkların tanımsal farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında piperasilin/tazobaktam ve sefalosporin direnç oranlarının Türkiye’deki surveyans raporlarından daha düşük olduğu görülmüştür. Surveyans raporlarında direnç oranları verilirken genellikle sadece KDE değil tüm vücut izolatları dahil edilmiştir. Gram-negatif bakterilerle enfeksiyonlarda kan dolaşımı dışındaki bölgelerde daha yüksek direnç oranları görülmesi bu farklılıkları bir dereceye kadar açıklayabilir. *K. pneumoniae*’de karbapenem direnci ise çalışmamızda diğer çalışmalardan ve surveyans raporlarından belirgin şekilde düşük görülmüştür. Çalışmamızda bu antibiyotikler dışında *K. pneumoniae*’de amikasin direncinin (%12,6) daha düşük olduğu ve tigesiklin ve kolistin direncinin %10’un altında olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda *E. coli* izolatlarında piperasilin/tazobaktam direnci %59,4 olarak saptanırken Türkiye’den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %9,6 ve %37,5 olarak bildirilmiştir (14, 83). USHİESA 2024 verilerinde ise *E.coli*’de piperasilin/tazobaktam direnci %35,9 olarak bildirilmiştir (69).

CAESAR surveyans programı 2021 verilerine bakıldığında *E. coli* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnci 45 ülkeden 4’ünde %50 ve üzerinde ve totalde %13,8 iken Türkiye için %50,2 olarak saptanmıştır (43). USHİESA verilerine göre 2018-2024 yılları arasında *E.coli*’de ESBL oranları %44,4’den %68,3’e çıkmış olup 2024 yılında sefalosporin direnci %73,3 olarak bildirilmiştir (69). Çalışmamızda *E.coli*’de 3. veya 4. kuşak sefalosporin direnci %65,6 olarak

saptanırken Türkiye’den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %28,8 ve %46,4 olarak bildirilmiştir (14, 83).

*E.coli*’de karbapenem direnci ABD’de NHSN 2009-2010 verilerinde %2 olarak bildirilmiştir (5). CAESAR surveyans programı 2021 verilerine bakıldığında *E. coli* izolatlarında karbapenem direnci 44 ülkeden 8’inde %1 ve üzerinde ve totalde %0,2 iken Türkiye için %4,7 olarak saptanmıştır (43). USHİESA verilerine göre 2022-2024 yılları arasında *E. coli* türlerinde karbapenem direnci oranları %17,1’den %21,2’ye çıkmıştır (84). Türkiye’den farklı üçüncü basamak merkezlerden elde edilen verilerde çocuklarda KDE’de *E. coli* türlerinde karbapenem direnci %7,5-10,7 arasında bildirilmiştir (14, 45, 83). Çalışmamızda *E. coli*’de karbapenem direnci %17,2 olarak saptanmıştır.

*E.coli*’de amikasin direnci çalışmamızda %12,5 olarak saptanırken Türkiye’den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %0,0 ve %1,8 olarak bildirilmiştir (14, 83). USHİESA 2024 verilerinde ise *E.coli* izolatlarında amikasin direnci %7,4 olarak bildirilmiştir (69).

CAESAR surveyans programı 2021 verilerine bakıldığında *E. coli* izolatlarında kinolon direnci 45 ülkeden 17’sinde %25 ve üzeri, 4’ünde %50 ve üzeri ve totalde %21,9 iken Türkiye için %50,9 olarak saptanmıştır (43). *E.coli*’de siprofloksasin direnci çalışmamızda %53,1 olarak saptanırken Türkiye’den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %7,6 ve %41,1 olarak bildirilmiştir (14, 83). USHİESA 2024 verilerinde ise *E.coli* izolatlarında siprofloksasin direnci %67,1 olarak bildirilmiştir (69).

*E.coli*'de trimetoprim/sulfametoksazol direnci çalışmamızda %67,2 olarak saptanırken Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezden Gumus ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan çalışmada %69,6 olarak bildirilmiştir (14).

*E.coli*'de tigesiklin direnci çalışmamızda %1,6 olarak saptanırken Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %0,0 olarak bildirilmiştir (14).

*E.coli*'de kolistin direnci çalışmamızda %2,3 olarak saptanırken Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %1,9 olarak bildirilmiştir (83).

Çalışmamızda *E.coli*'de MDR oranı %82,8 ve olası XDR oranı %45,3 olarak görüldü. Ancak olası PDR, kesin XDR ve PDR saptanmadı. Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezden Gumus ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan çalışmada ise *E.coli*'de MDR oranı %69,6 ve XDR oranı %5,4 olarak bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda *E. coli* izolatlarında piperasilin/tazobaktam, sefalosporin ve karbapenem direnç oranlarının Türkiye'deki diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bu antibiyotikler dışında *E. coli*'de amikasin direncinin (%12,5) daha düşük olduğu ve tigesiklin ve kolistin direncinin %10'un altında olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda *Enterobacter* spp., *S. marcescens* ve *K. oxytoca* türlerinde ise direnç oranlarının genel olarak *K. pneumoniae* ve *E. Coli* izolatlarından daha düşük olduğu görülmüştür. *Enterobacter* spp.'de direnç oranları Türkiye'de çocuklarda

yapılan diğer çalışmalarla benzer iken *S. marcescens* ve *K. oxytoca*'da çalışmamızda daha düşük direnç oranları saptanmıştır (14, 83).

Çalışmamızda Enterobacterales türleri direnç oranlarına genel olarak bakıldığında; piperasilin/tazobaktam direnci %33,7, 3. veya 4. kuşak sefalosporin direnci %46,1, karbapenem direnci %13,8, amikasin direnci %8,2, siprofloksasin direnci %27,3, trimetoprim/sulfametoksazol direnci %36,9, tigesiklin direnci %4,7, kolistin direnci %10,7, MDR oranı %51,3, olası XDR oranı %32,3 olarak belirlenmiştir. Kesin XDR ve kesin PDR olan olguya rastlanmazken olası PDR olan 1 olgu saptanmıştır. Enterobacterales türlerinde genel olarak en düşük direnç oranları tigesikline karşı saptanmış olup çoğu geniş çaplı surveyans çalışmasında da tigesiklin direnci %10'un altında bildirilmektedir (87). Bununla birlikte çalışmamızda toplumda gelişen enfeksiyonlar ayrıca incelenmiş ve kolistin ve tigesiklin dışında diğer antibiyotikler için çok daha düşük direnç oranları saptanmıştır. Toplumda gelişen Enterobacterales enfeksiyonları direnç oranlarına bakıldığında; piperasilin/tazobaktam direnci %13,8, 3. veya 4. kuşak sefalosporin direnci %29,2, karbapenem direnci %3,1, amikasin direnci %4,6, siprofloksasin direnci %13,8, trimetoprim/sulfametoksazol direnci %24,6, tigesiklin direnci %7,1, kolistin direnci %15,6, MDR oranı %30,6, olası XDR oranı %17,7 olarak belirlenmiştir. Olası PDR, Kesin XDR ve kesin PDR olan olguya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda *Pseudomonas* spp.'de piperasilin/tazobaktam direnci %27,1 olarak belirlenmiştir. Türkiye'deki 2 farklı üçüncü basamak merkezde ise pediatrik hastalarda *Pseudomonas* spp.'de piperasilin/tazobaktam direnci %13,3 ve %31,4 olarak saptanmıştır (14, 83). CAESAR 2021 verilerine bakıldığında *P.*

*aeruginosa*'da piperasilin/tazobaktam direnci totalde %18,7 iken Türkiye için %32,5 olarak saptanmıştır (43). USHİESA 2024 verilerinde ise *P. aeruginosa*'da piperasilin/tazobaktam direnci %83,5 olarak bildirilmiştir (69).

Çalışmamızda *Pseudomonas* spp.'de seftazidim direnci %27,1, sefepim direnci %21,3 olarak belirlendi. *P. aeruginosa*'da üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin direnci ABD'de NHSN 2009-2010 verilerinde %26 olarak bildirilmiştir (5). Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında sefalosporin direnci %13,3 ve %22,2 olarak saptanmıştır (14, 83). CAESAR 2021 verilerine bakıldığında *P. aeruginosa*'da seftazidim direnci totalde %15,8 iken Türkiye için %28,1 olarak görülmektedir (43). USHİESA 2024 verilerinde ise *P. aeruginosa*'da seftazidim direnci %81,1 sefepim direnci %84,1 olarak bildirilmiştir (69).

*P. aeruginosa*, özellikle hastanede yatan ve bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda yaygın bir enfeksiyon nedenidir. Birçok antimikrobiyal ajana karşı doğal olarak dirençli olması nedeni ile sağlık kuruluşlarında kontrol altına alınması zordur. Karbapenem direnç oranları, non-fermentatif mikroorganizmalarda (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. vb.) genellikle daha yüksek görünmektedir. Bir çalışmada karbapenem dirençli enfeksiyonların %82,3'üne *A. baumannii* veya *P. aeruginosa* neden olurken, sadece %17,7'sine *K. pneumoniae* veya *E. coli* neden olmuştur (7). ABD'de çocuklarda karbapenem direnci oranlarının *P. aeruginosa* izolatlarında 1999'da %9,4'ten 2012'de %20'ye yükseldiği bildirilmiştir (37-39). Hindistan'da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada karbapenem direnci; *Pseudomonas* spp.'de %31 olarak saptanmıştır (42). CAESAR surveyans

programı 2021 verilerine bakıldığında *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnci 44 ülkeden 6'sında %50 ve üzerinde ve totalde %18,1 iken Türkiye'de %39,0 olarak saptanmıştır (43). USHİESA verilerine göre Türkiye'de *P. aeruginosa*'da karbapenem direnci oranları 2018-2024 yılları arasında %32,0'dan %68,9'a çıkmıştır (84). Türkiye'den farklı üçüncü basamak merkezlerden elde edilen verilerde çocuklarda KDE'de *Pseudomonas* spp.'de karbapenem direnci %26,6-%66,6 arasında bildirilmiştir (14, 40, 45, 83). Çalışmamızda ise *Pseudomonas* spp.'de karbapenem direnci %35,4 olarak saptanmıştır.

*Pseudomonas* spp.'de amikasin direnci çalışmamızda %10,9 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %6,7 ve %14,8 olarak bildirilmiştir (14, 83). USHİESA 2024 verilerinde ise *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin direnci %13,1 olarak bildirilmiştir (69).

*P. aeruginosa*'da kinolon direnci ABD'de NHSN 2009-2010 verilerinde %31 olarak bildirilmiştir (5). *Pseudomonas* spp.'de siprofloksasin direnci çalışmamızda %22,9 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %16,7 ve %24,1 olarak bildirilmiştir (14, 83). USHİESA 2024 verilerinde ise *P. aeruginosa* izolatlarında siprofloksasin direnci %81,5 olarak bildirilmiştir (69).

*Pseudomonas* spp.'de kolistin direnci çalışmamızda %0,0 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %0,0 ve %1,8 olarak bildirilmiştir (14, 83). USHİESA 2024 verilerinde ise *P. aeruginosa* izolatlarında kolistin direnci %11,2 olarak bildirilmiştir (69).

SENTRY surveyans programı 1997-2016 verilerine göre *P. aeruginosa*'da MDR oranı %26,3 olarak saptanmıştır (33). Çalışmamızda *Pseudomonas* spp.'de MDR oranı %27,5, olası XDR oranı %20,0, olası PDR oranı %2,5 olarak görüldü. XDR oranı %7,5 iken PDR olgusuna rastlanmadı. Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezden Gumus ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan çalışmada ise *Pseudomonas* spp.'de MDR oranı %13,3 ve XDR oranı %6,7 olarak bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda *Pseudomonas* spp.'de direnç oranları Türkiye'deki diğer çalışmalar ile benzer görülürken USHİESA verilerinden daha düşük oranlar görülmüştür. Piperasilin/tazobaktam, sefalosporin ve siprofloksasin direnci *K. pneumoniae* ve *E. coli* türlerinden daha düşük görülürken karbapenem direnci daha yüksektir. *Pseudomonas* spp.'de en düşük direnç oranları ise amikasin (%10,9) ve kolistine (%0,0) karşı saptanmıştır.

*Acinetobacter* türleri, sağlık hizmeti ortamlarında uzun süre kalabilmesi nedeniyle sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedenidir. Çalışmamızda *Acinetobacter* spp.'de piperasilin/tazobaktam direnci %43,6 olarak belirlenmiştir. Türkiye'deki 2 farklı üçüncü basamak merkezde ise pediatrik hastalarda *Acinetobacter* spp.'de piperasilin/tazobaktam direnci %0,0 ve %32,6 olarak saptanmıştır (14, 83).

Çalışmamızda *Acinetobacter* spp.'de seftazidim direnci %28,6 olarak belirlendi. Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında seftazidim direnci %19,6 ve %31,8 olarak saptanmıştır (14, 83).

*A. baumannii*'de karbapenem direnci ABD'de NHSN 2009-2010 verilerinde %67 olarak bildirilmiştir (5). Hindistan'da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada karbapenem direnci, *Acinetobacter* spp.'de %78 olarak saptanmıştır (42). CAESAR surveyans programı 2021 verilerine bakıldığında *Acinetobacter* spp.'de karbapenem direnci 45 ülkeden 25'inde %50 ve üzerinde ve totalde %39,9 iken Türkiye'de %93,3 olarak saptanmıştır (43). USHIESA verilerine göre Türkiye'de *A. baumannii*'de karbapenem direnci oranları 2018-2024 yılları arasında %70,9'dan %92,1'e çıkmıştır (84). Türkiye'den farklı üçüncü basamak merkezlerden elde edilen verilerde çocuklarda KDE'de *Acinetobacter* spp.'de karbapenem direnci %29,5-%95,9 arasında bildirilmiştir (14, 40, 45, 83). Çalışmamızda ise *Acinetobacter* spp.'de karbapenem direnci %37,8 olarak saptanmıştır.

*Acinetobacter* spp.'de amikasin direnci çalışmamızda %22,2 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %27,3 ve %71,4 olarak bildirilmiştir (14, 83). USHIESA 2024 verilerinde ise *A. baumannii*'de amikasin direnci %84,7 olarak bildirilmiştir (69).

*Acinetobacter* spp.'de siprofloksasin direnci çalışmamızda %40,0 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %33,3 ve %83,9 olarak bildirilmiştir (14, 83). CAESAR surveyans programı 2021 verilerine bakıldığında *Acinetobacter* spp.'de kinolon direnci totalde %43,0 iken Türkiye için %94,6 olarak saptanmıştır (43). USHIESA 2024 verilerinde ise *A. baumannii*'de siprofloksasin direnci %97,5 olarak bildirilmiştir (69).

*Acinetobacter* spp.'de trimetoprim/sulfametoksazol direnci çalışmamızda %25,0 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %27,9 ve %83,9 olarak bildirilmiştir (14, 83).

*Acinetobacter* spp.'de tigesiklin direnci çalışmamızda %0,0 olarak saptanırken Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %33,3 olarak bildirilmiştir (14).

*Acinetobacter* spp.'de kolistin direnci çalışmamızda %7,1 olarak saptanırken Türkiye'den iki farklı üçüncü basamak merkezin sonuçlarında %5,9 ve %23,2 olarak bildirilmiştir (14, 83). USHİESA verilerine göre ise Türkiye'de *A. baumannii*'de kolistin direnci oranları 2018-2024 yılları arasında %4,9'dan %18,2'ye çıkmıştır (84).

SENTRY surveyans programı 1997-2016 verilerine göre *Acinetobacter* spp.'de MDR oranı %70,6 olarak saptanmıştır (33). Çalışmamızda *Acinetobacter* spp.'de MDR oranı %37,8 ve olası XDR oranı %37,8 olarak görüldü. Olası PDR olan 1 olgu saptandı. Türkiye'den farklı bir üçüncü basamak merkezden Gumus ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan çalışmada ise *Acinetobacter* spp.'de MDR oranı %4,5 ve XDR oranı %22,7 olarak bildirilmiştir (14).

Çalışmamızda *Acinetobacter* spp.'de direnç oranları Türkiye'deki diğer çalışmalar ve surveyans raporlarından daha düşük saptanmıştır. Piperasilin/tazobaktam ve sefalosporin direnci *K. pneumoniae* ve *E. coli* türlerinden daha düşük görülürken *Pseudomonas* spp.'den daha yüksektir. Karbapenem direnci ise *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *Pseudomonas* spp.'den daha yüksek saptanmıştır.

*Acinetobacter* spp.'de en düşük direnç oranları ise tigesiklin (%0,0) ve kolistine (%7,1) karşı saptanmıştır.

*Ralstonia* ve *Burkholderia* türleri için tüm Dünya'da ve Türkiye'de kısıtlı çalışma mevcut olup Türkiye'de iki merkezden *Ralstonia* spp.'ye bağlı salgınlar bildirilmiştir ancak direnç oranları belirtilmemiştir. Çalışmamızda *Ralstonia* spp.'de piperasilin/tazobaktam direnci %4,3, 3. veya 4. kuşak sefalosporin direnci %26,1, karbapenem direnci %26,1, amikasin direnci %72,7, siprofloksasin ve levofloksasin direnci ise %0,0 olarak belirlendi. *Burkholderia* spp.'de seftazidim direnci %20,0, trimetoprim/sulfametoksazol direnci %0,0 ve meropenem direnci %20,0 olarak belirlendi. Türkiye'den iki farklı merkezde yapılan çalışmalarda ise seftazidim direnci %9,0 ve %10,0, trimetoprim/sulfametoksazol direnci %7,0 ve %14,0, meropenem direnci %5,0 ve %10,0 olarak bildirilmiştir (88, 89).

Çalışmamızda *S. maltophilia* izolatlarında levofloksasin direnci %3,8 olarak hesaplanırken trimetoprim/sulfametoksazol için direnç saptanmadı (0/31). Dünya çapında direnç oranlarını inceleyen bir meta-analizde trimetoprim/sulfametoksazol direnci %9,0-%25,0 arasında, levofloksasin direnci %12,0-%21,6 arasında saptanmıştır (90). Türkiye'den farklı üçüncü basamak merkezlerde çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. maltophilia*'da direnç oranları trimetoprim/sulfametoksazol için %2,1-%12,6 arasında, levofloksasin için %5,1-%14,5 arasında bildirilmiştir (91-93).

### 5.7. Sefalosporin Dirençli ve Karbapenem Dirençli Etkenlerde Antibiyotik Duyarlılık Oranları

Çalışmamızda sefalosporin dirençli mikroorganizmalarda antibiyotik duyarlılık oranlarına bakıldığında; Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılık amikasinine karşı (%82,2) görülürken bunu karbapenemler (%71,5) ve siprofloksasin (%48,5) izledi. İdrar yolu enfeksiyonu ve pnömoni etkenlerini inceleyen bir çalışmada ESBL pozitif Enterobacterales türlerinde en yüksek duyarlılık oranları amikasin ve karbapenemlere karşı saptanmıştır (94). Çocuklarda Gram-negatif bakteriyemileri inceleyen bir tez çalışmasında ise ESBL pozitif *K. pneumoniae* ve *E.coli* izolatlarının duyarlılıkları amikasin için %85, meropenem için %80-%100, piperasilin/tazobaktam için %70 olarak bildirilmiştir (95).

Çalışmamızda karbapenem dirençli Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%93,3) görülürken bunu amikasin (%63,2) ve aztreonam (%50,0) izledi. Seftazidim/avibaktam (%25,0) ve siprofloksasin (%20,5) duyarlılıkları ise daha düşük görüldü. Bir derlemede karbapenem dirençli Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılıklar seftazidim/avibaktam (>%90), tigesiklin (%85) ve kolistine (%80) karşı bildirilirken amikasin duyarlılığı %50 olarak rapor edilmiştir (96). Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde en yüksek duyarlılıklar kolistin (%82,5) ve amikasinine (%69,2) karşı saptanmıştır (97). Uluslararası rehberlerde karbapenem dirençli Enterobacterales tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen seftazidim/avibaktam duyarlılığının çalışmamızda oldukça düşük saptanması dikkat çekicidir.

Çalışmamızda karbapenem dirençli *Pseudomonas* spp. izolatlarında en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%100,0) görülürken bunu amikasin (%76,5) ve seftazidim/avibaktam (%75,0) izledi. Global bir meta-analizde de karbapenem dirençli *P. aeruginosa*'da en yüksek duyarlılıklar kolistin (%97) ve amikasinine (%68,9) karşı bildirilmiştir (98).

Karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. izolatlarında da benzer şekilde en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%92,3) görülürken bunu amikasin (%41,2) izledi. Karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarında ise tigesiklin duyarlılık oranı %100,0 olarak kaydedildi. Başka bir çalışmada da karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının tamamının kolistin ve tigesikline duyarlı olduğu saptanmıştır (99).

#### **5.8. MDR ve Karbapenem Dirençli Etkenlerin Kliniklere Göre Dağılımı**

Çalışmamızda dirençli etkenlerin kliniklere göre dağılımına bakıldığında; MDR ve karbapenem dirençli etkenlerin Hematoloji-Onkoloji Servisi ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde daha yüksek oranda olduğu görüldü. Yakın zamanda yayınlanan bir derlemede Çocuk Yoğun Bakım hastalarında Gram-negatif enfeksiyonlar incelenmiş ve bu hastalarda yüksek direnç oranlarına dikkat çekilmiştir (100). Diğer bir çalışmada çocukluk çağı hematolojik ve onkolojik malignitesi olan hastalarda Gram-negatif enfeksiyonlar değerlendirilmiş ve genel popülasyona kıyasla daha yüksek karbapenem direnci oranları bildirilmiştir (101). Bu ünitelerdeki yüksek direnç oranları, daha yaygın antibiyotik kullanımı ile ilişkili olabilir.

### 5.9. MDR Gelişimine Etki Eden Faktörler

Çalışmamızda MDR ile ilişkili risk faktörleri incelendiğinde; tek değişkenli analizde altta yatan hastalık varlığı, kemik iliği nakli, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, uzamış hastane yatışı, santral kateter varlığı, TPN alıyor olma, invaziv işlem öyküsü, nötropeni varlığı, son 3 ayda sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, karbapenem, kolistin, aminoglikozit, kinolon, glikopeptit ve metronidazol kullanımı MDR oralarında artış ile ilişkili bulundu. Lojistik regresyon analizinde ise; son 3 ayda kolistin kullanımı MDR gelişiminde yaklaşık 4 kat ( $p=0,037$ ), sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon olması 2,1 kat ( $p=0,026$ ) ve nötropeni varlığı 1,9 kat ( $p=0,016$ ) artış ile ilişkili bulundu. Gram-negatif enfeksiyonlarda MDR gelişimi ile ilişkili risk faktörlerini inceleyen kısıtlı pediatrik çalışma bulunmakla birlikte çeşitli çalışmalarda ilişkili risk faktörleri; kritik hastalık varlığı, uzamış hastane yatışı, invaziv işlem öyküsü, nötropeni, önceden antibiyotik kullanımı ve femoral kateter varlığı olarak saptanmıştır (51, 102).

MDR mikroorganizmaların hastane ortamlarında yaygın olarak kolonize olması; uzamış hastane yatışı, invaziv işlem öyküsü, santral kateter varlığı ve TPN almak gibi sağlık hizmetiyle ilişkili maruziyetlerin bu enfeksiyonların riskini artırmasını açıklayabilir. Nötropeni ve kemik iliği nakli ise bağışıklık sistemini baskılayarak dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon ve enfeksiyona yatkınlık oluşturabilmektedir. Ayrıca önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, dirençli mikroorganizmaların ediniminde en iyi bilinen risk faktörlerinden biridir (25, 47-49).

### 5.10. Karbapenem Direnci Gelişimine Etki Eden Faktörler

Çalışmamızda karbapenem direnci ile ilişkili risk faktörleri incelendiğinde; tek değişkenli analizde kemik iliği nakli, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, uzamış hastane yatışı, farklı merkezden sevk olma, santral kateter varlığı, idrar sondası bulunması, mekanik ventilatör desteği, invaziv işlem uygulanması, nötropeni varlığı, son 3 ayda sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, karbapenem, kolistin, aminoglikozit, kinolon, glikopeptit ve metronidazol kullanımı karbapenem direnç oranlarında artış ile ilişkili bulundu ( $p<0,05$ ). Lojistik regresyon analizinde ise; son 3 ayda kolistin kullanımı karbapenem direncinde yaklaşık 5,8 kat ( $p<0,001$ ) artış ile, karbapenem kullanımı 2,2 kat ( $p=0,031$ ) artış ile, farklı merkezden sevk olma durumu 3 kat ( $p=0,007$ ) artış ile, santral kateter varlığı 2,9 kat ( $p=0,010$ ) artış ile, mekanik ventilatör desteği 2,2 kat ( $p=0,017$ ) artış ile, nötropeni varlığı ise 2,2 kat ( $p=0,009$ ) artış ile ilişkili bulundu. Karbapenem direnci ile ilişkili risk faktörlerini inceleyen sistematik bir derlemede karbapenem direnci ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu en sık bildirilen risk faktörleri; önceden antibiyotik kullanımı (72/79 çalışmada), önceden karbapenem kullanımı (57/69 çalışmada), önceden ilgili bakterilerle kolonizasyon (8/11 çalışmada); mekanik ventilasyon (36/54 çalışmada), önceden yoğun bakım ünitesinde kalma (38/59 çalışmada), diyaliz olma (11/18 çalışmada), herhangi bir tipte kateter yerleştirilmesi (40/69 çalışmada), hastanede kalış süresinin uzaması (30/55 çalışmada), eşlik eden bir hastalığın varlığı (39/74 çalışmada), herhangi bir tıbbi cihaz kullanımı (6/8 çalışmada) ve entübasyon varlığı (gastrik/nazogastrik/trakeal tüp) (18/35 çalışmada) olarak

saptanmıştır (50). Antibiyotik sınıfları arasında karbapenem kullanımı (57/69 çalışmada) ve kolistin kullanımı (4/7 çalışmada) hariç diğer antibiyotikler çalışmaların %50'sinden azında karbapenem direnci ile ilişkili bulunmuştur (50). Yakın zamanda yapılan sistematik bir incelemede ise; tıbbi cihaz kullanımı ve önceden karbapenem kullanımının en yüksek riski oluşturduğu gösterilmiştir (31). Türkiye'den yapılan çalışmalarda Gram-negatif enfeksiyonlarda karbapenem direnci ile ilişkili anlamlı bulunan faktörler; önceden beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem, tigesiklin, florokinolon veya glikopeptit kullanımı; santral venöz kateter, nazogastrik tüp, foley kateter, mekanik ventilasyon veya nötropeni varlığı olmuştur (40, 49, 103).

Önceden antibiyotik maruziyetine ilişkin olarak; çocuklarda yakın zamanda yapılan çalışmalarda, çok değişkenli analizde yalnızca karbapenem maruziyetinin karbapenem dirençli enfeksiyonlarla anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür ancak karbapenem olmayan antibiyotiklerin kullanımıyla ilişkisi daha az açıktır (47-49, 104). Karbapenem direncinden sorumlu plazmidler genellikle florokinolonlar ve aminoglikozitler gibi diğer antibiyotiklere de direnç kazandıran ek genler taşır. Bu durum, bu antibiyotiklerin kullanımının karbapenem dirençli enfeksiyon edinimi için bir risk faktörü olarak bulunmasının nedenini açıklayabilir (50). Önceden glikopeptit kullanımı ise barsak mikroflorasını bozarak mikroorganizmaların kolonizasyonunu kolaylaştırması nedeni ile karbapenem dirençli enfeksiyon riskini artırıyor olabilir (31).

### **5.11. Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İlişkili Mortalite ve Total Mortalite Oranları ve Mortalite Gelişimine Etki Eden Faktörler**

Çalışmamızda kan dolaşımı enfeksiyonu ilişkili mortaliteye etki eden faktörler incelendiğinde; tek değişkenli analizde küçük yaş ( $p=0,013$ ), uzamış yatış süresi ( $p=0,039$ ), prematürite ( $p<0,001$ ), TPN alıyor olma ( $p=0,006$ ), mekanik ventilatör desteği ( $p<0,001$ ), nötropeni varlığı ( $p=0,031$ ) ve birden fazla kateter varlığı ( $p=0,017$ ) KDE ilişkili mortalite için risk faktörleri olarak bulundu. Lojistik regresyon analizinde ise; erkek cinsiyet KDE ilişkili mortalitede yaklaşık 2,5 kat ( $p=0,040$ ), nötropeni varlığı 3,9 kat ( $p=0,003$ ), prematürite 3,3 kat ( $p=0,021$ ), mekanik ventilatör kullanımı ( $p=0,009$ ) 3,2 kat artış ile ilişkili bulundu. Çocuklarda Gram-negatif bakteriyemilerde enfeksiyon ilişkili mortaliteyi artıran risk faktörleri arasında bildirilenler; altta yatan ciddi hastalıklar, küçük yaş, prematürite, nötropeni, yoğun bakım ihtiyacı, invaziv cihaz kullanımı ve dirençli bakterilerle enfeksiyondur (14, 18, 105, 106).

Çalışmamızda total mortaliteye etki eden faktörler incelendiğinde; tek değişkenli analizde küçük yaş, uzamış yatış süresi, altta yatan hastalık varlığı, prematürite, genetik/metabolik hastalık varlığı, kardiyak hastalık varlığı, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, santral kateter varlığı, TPN alıyor olma, mekanik ventilatör desteği, trakeostomi varlığı, periton diyalizi ve persistan bakteriyemi varlığı enfeksiyondan sonra herhangi bir zamanda mortalite gelişmesi ile ilişkili risk faktörleri olarak bulundu ( $p<0,05$ ). Lojistik regresyon analizinde ise; prematürite, genetik/metabolik hastalık varlığı, uzamış hastane yatışı, santral kateter varlığı, mekanik ventilatör kullanımı ve periton diyalizi mortalite ile ilişkili anlamlı risk

faktörleri olarak saptandı. Çocuklarda Gram-negatif bakteriyemilerde tüm nedenlere bağlı mortalite için bildirilen risk faktörleri; küçük yaş, prematürite, septik şok varlığı, parenteral beslenme, nötropeni, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, önceden steroid kullanımı, yoğun bakım yatışı, solunum desteği ve santral kateter varlığıdır (62, 107-111). Ayrıca Gram-negatif bakterilerle persistan bakteriyeminin mortalitede artış ile ilişkisi çocuk ve erişkin çalışmalarında gösterilmiştir (62, 112, 113).

Altta yatan hastalık ve tıbbi durumlar, uzamış hastane yatışı ve sağlık hizmeti ilişkili maruziyetlerin dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyona yol açması, artan mortalite oranlarıyla ilişkilendirilebilir (114, 115). Çalışmamızda prematürite ve mekanik ventilatör kullanımı hem KDE ilişkili mortalite hem de total mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Prematüritenin, immün yetmezliğe ek olarak sıklıkla eşlik eden çeşitli komorbiditelerle birlikte görülmesi bu durumu açıklayabilir (116). Mekanik ventilatör kullanımı ise, dirençli enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmalarının yanı sıra, altta yatan akciğer hastalıkları nedeniyle enfeksiyonla ilişkili ve enfeksiyon dışı mortalitede artışa yol açabilmektedir. Genetik/metabolik hastalıklar, uzamış yatış süresi ve periton diyalizi ise çalışmamızda enfeksiyonla ilişkili mortaliteyle değil, total mortaliteyle ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Nötropeni ise çalışmamızın sonuçlarında enfeksiyonla ilişkili mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunurken total mortaliteyi etkilememektedir. Ayrıca çalışmamızda santral kateter varlığının total mortalitede artış ile ilişkili bulunmasına karşın enfeksiyonla ilişkili mortaliteye etki etmemesi de dikkat çekicidir.

### **5.12. Mikroorganizmalarda Antimikrobiyal Direnç Durumunun Persistan Bakteriyemi, Kan Dolaşımı Enfeksiyonu İlişkili Mortalite ve Total Mortalite ile İlişkisi**

Çalışmamızda; geniş spektrumlu sefalosporin direncinin (3. veya 4. kuşak) KDE ilişkili mortalite ( $p=0,034$ ) ve total mortalitede ( $p=0,003$ ) artış ile, karbapenem direncinin persistan bakteriyemi ( $p=0,049$ ), KDE ilişkili mortalite ( $p=0,004$ ) ve total mortalitede ( $p<0,001$ ) artış ile, MDR mikroorganizmalarla enfeksiyonun KDE ilişkili mortalite ( $p=0,013$ ) ve total mortalitede ( $p<0,001$ ) artış ile, olası XDR mikroorganizmalarla enfeksiyonun total mortalitede ( $p=0,004$ ) artış ile, XDR mikroorganizmalarla enfeksiyonun ise persistan bakteriyemi ( $p=0,045$ ), KDE ilişkili mortalite ( $p=0,018$ ) ve total mortalitede ( $p=0,044$ ) artış ile ilişkili olduğu tek değişkenli analizlerde saptandı. Karbapenem dirençli enfeksiyonu olan hastalarda %54,3 ve XDR olan hastalarda %100,0 olan total mortalite oranları çalışmamızda dikkati çekmektedir. Karbapenem direncinin mortaliteyi artırdığı çeşitli pediatrik ve erişkin çalışmalarda gösterilmiştir (49, 103, 117). Gümüş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; çocuklarda Gram-negatif bakteriyemilerde karbapenem direnci ve XDR mikroorganizmalarla enfeksiyonun KDE ilişkili mortaliteyi anlamlı düzeyde artırdığı bildirilmiştir (14). Pediatrik popülasyonda karbapenem dirençli enfeksiyonların mortalite riskini 6-11 kat artırdığı gösterilmiş olup %50'nin üzerinde mortalite oranları bildirilmektedir (25, 60). Bu durum ampirik antibiyoterapinin bu enfeksiyonları tedavi etmemesi, bu

enfeksiyonlardaki mevcut tedavi seçeneklerinin karbapenemlerden daha az etkili olması ve bu hastalarda altta yatan ciddi tıbbi durumlar ile ilişkili olabilir (28).

### **5.13. Dirençli Gram-Negatif Enfeksiyonların Tedavisi**

Dirençli enfeksiyonlar için ideal tedavi seçeneği henüz tam olarak belirlenememiş olup bu enfeksiyonların tedavisi klinisyenler için büyük bir zorluk olmaya devam etmektedir. Özellikle karbapenem dirençli enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri oldukça kısıtlı olup seftazidim/avibaktam gibi yeni üretilen ilaçlarla bile direnç görülmeye başlanmıştır (7). Bununla ilgili hastanemizde karbapenem dirençli Enterobacterales türlerinde seftazidim/avibaktam duyarlılığının sadece %25,0 olması oldukça çarpıcıdır. Bu ilaçların maliyetleri ve ulaşılabilirliği de göz önünde bulundurulduğunda; etkinlik ve toksisite açısından bazı soru işaretleri bulunsa da daha yüksek duyarlılık oranlarına sahip olan amikasin ve kolistin gibi tedavilerin (gerektiğinde kombinasyon şeklinde) tercih edilmesi daha makul bir seçenek olarak değerlendirilebilir.

### **5.14. Dirençli Gram-Negatif Enfeksiyonların Önlenmesi**

Dirençli enfeksiyonların tedavisi kadar önlenmesi de büyük önem taşımaktadır. Dirençli mikroorganizmaların bulaşı; sağlık kurumlarında sağlık çalışanlarının kontamine elleri veya ekipmanları aracılığıyla, toplumda ise yetersiz sanitasyon ve gıda hijyenine bağlı olarak gerçekleşebilir (28). Hastane ortamlarında dirençli enfeksiyonların yayılmasını önlemek için el hijyeni, çevre temizliği, kolonize veya enfekte hastaların belirlenmesi ve uygun temas önlemlerinin

uygulanması, personel eğitimi ve akılcı antibiyotik kullanımı en önemli stratejiler arasına yer almaktadır (31, 63, 118). Mekanik ventilatör ve santral kateter gibi tıbbi cihazlar; yalnızca karbapenem dirençli enfeksiyonlar için değil, genel olarak tüm enfeksiyonlar açısından önemli risk faktörleri arasında yer almakta olup invaziv cihazların kullanımının sınırlandırılması CDC tarafından karbapenem dirençli enfeksiyonların kontrolünde temel bir önlem olarak değerlendirilmektedir (119). Dirençli mikroorganizmaların ediniminde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı en önemli faktörlerden biridir (25, 47-49). Bu nedenle klinisyenlerin akılcı antibiyotik kullanımı ilkelerine titizlikle uymaları büyük önem taşımaktadır. İran'daki bir yoğun bakım ünitesinde toplam antibiyotik kullanımında değişiklik olmaksızın karbapenem kullanımında %60'lık bir azalma sağlanmasına rağmen, imipeneme duyarlı Enterobacterales oranında artış elde edilememiştir (120). Enterobacterales türlerinde karbapenem direnci, çalışmamızda da görüldüğü gibi neredeyse tüm antibiyotik sınıflarına maruziyetten sonra gelişebileceğinden, yalnızca karbapenemlerin kısıtlanmasından ziyade genel antibiyotik kullanımının azaltılması daha etkili bir yaklaşım olarak görünmektedir (28).

### **5.15. Sonuç**

Gram-negatif bakteriler son yıllarda artan direnç oranlarıyla birlikte çocuklarda önemli bir morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Direnç oranlarındaki yükseliş, Gram-negatif bakteriyemilerin tedavisini giderek daha güç hale getirmektedir (5). Karbapenemlere karşı gelişen direnç, tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı nedeniyle dünya çapında ciddi bir sorun oluşturmaktadır (2). Yeni

geliştirilen  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı da şimdiden direnç gelişimi bildirilmiş olup çalışmamızda karbapenem dirençli Enterobacterales türlerinde yüksek direnç oranları saptanmıştır (7).

Bu küresel tehdidin kontrol altına alınabilmesi için, karbapenem dirençli Gram-negatif bakterilerin ve dirençle ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması ve bu enfeksiyonların hem merkez hem de ülke düzeyinde sürekli sürveyansının sağlanması kritik önem taşımaktadır (8).

#### **5.16. Kısıtlılıklar**

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; tek merkezli olması, retrospektif bir çalışma olması ve moleküler ve biyokimyasal yöntemlerle karbapenemaz üretiminin gösterilememesi yer almaktadır. Mikroorganizmaların ürettiği karbapenemaz türüne göre tedavi seçenekleri farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle fenotipik testlere ek olarak karbapenem direncinin mekanizmasının belirlenmesi önerilmektedir (7, 30). Bununla birlikte karbapenemaz negatif bir test, mikroorganizmanın karbapenemlere duyarlı olduğu anlamına gelmez çünkü enzimatik olmayan mekanizmalarla da direnç gelişebilir. Benzer şekilde karbapenemaz geni taşıyan bir mikroorganizma her zaman karbapenem dirençli olmayabilir. Bu nedenle yalnızca minimum inhibitör konsantrasyona (MIC) dayanan fenotipik testler, duyarlılık durumunu daha doğru yansıtmakta ve tedavi planlanmasında daha güvenilir görünmektedir (7). Ayrıca çalışmamızda dirençli mikroorganizma ile önceki kolonizasyon veya enfeksiyonun değerlendirilmemiş olması da diğer bir kısıtlılıktır. Karbapenem dirençli enfeksiyonlara yönelik risk

faktörlerini tanımlayan çalışmaların çoğu, hastaların daha önce karbapenem dirençli mikroorganizmalarla kolonize olup olmadığını değerlendirmemiştir. Bu nedenle, bildirilen risk faktörlerinin karbapenem dirençli mikroorganizmaların edinimine değil, mevcut kolonizasyondan enfeksiyona ilerleme sürecine ait olma olasılığı göz ardı edilmemelidir (31).

### **5.17. Avantajlar**

Çalışmamızın avantajları arasında; farklı tıbbi durumlara sahip tüm hastaların değerlendirilebildiği üçüncü basamak bir çocuk hastanesinde yürütülmüş olması, nispeten geniş bir hasta popülasyonunu içermesi, psödoüremelerin elenerek yalnızca klinik enfeksiyon bulgusu olan üremelerin dahil edilmesi ve karbapenem dirençli enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarının incelenerek tedavi seçeneklerinin yeniden gözden geçirilmesine olanak sağlaması sayılabilir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; Haziran 2018-Aralık 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 0–18 yaş aralığındaki 302 hastanın 463 Gram-negatif bakteriyemi epizodu incelendi.

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların %91,1'inde en az bir altta yatan hastalık/tıbbi durum mevcut olup en sık; prematürite (%18,9), hematolojik maligniteler (%14,2) ve nörolojik/gelişimsel bozukluklar (%14,2) saptandı. Bakteriyemi epizotların %77'si sağlık hizmeti ilişkili, %22,9'u ise toplumda gelişen bakteriyemilerdi.

2. Bakteriyemi epizotlarında en sık Enterobacterales türlerinden *K. pneumoniae* (%22,5) ve *E. coli* (%13,8) görülürken bunları *Pseudomonas* spp. (%10,4) ve *Acinetobacter* spp. (%9,7) izledi.

3. Bakteriyemi etkenlerinden; *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. ve *S. maltophilia* daha yüksek oranda sağlık hizmeti ilişkiliyken *S. maltophilia*, *Ralstonia* spp. ve *Burkholderia* spp. ise daha yüksek oranda santral kateter ve persistan bakteriyemi ile ilişkiliydi.

4. Bakteriyemi epizotlarının %17,3'ünde kateter ilişkili enfeksiyon saptandı. Kİ-KDE ile anlamlı olarak ilişkili saptanan faktörler tek değişkenli analizde (Tablo 2); altta yatan hastalık varlığı, hematolojik malignite ve santral kateter varlığı oldu. Lojistik regresyon analizinde ise Kİ-KDE riskinde; femoral kateterin yaklaşık 12,6 kat, umbilikal kateterin 6,3 kat, subklavyen kateterin 5 kat, juguler kateterin ise 3,9 kat artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,05$ ). Ayrıca kateterin takılı olduğu gün sayısındaki artış ile Kİ-KDE riskinin arttığı görüldü ( $p=0,002$ ).

5. Bakteriyemi epizotlarının %16,8'inde persistan bakteriyemi saptandı. Persistan bakteriyemi ile anlamlı olarak ilişkili saptanan faktörler tek değişkenli analizde (Tablo 3); altta yatan hastalık varlığı, santral kateter varlığı (özellikle umbilikal ve subklavyen kateter), kateter ilişkili enfeksiyon, trakeostomi varlığı ve son 3 ayda herhangi bir sistemik antibiyotik kullanımı oldu. Lojistik regresyon analizinde ise persistan bakteriyemi riskinde; umbilikal kateterin yaklaşık 7,1 kat, kateter ilişkili enfeksiyonun 6 kat, subklavyen kateterin 3,5 kat, trakeostomi bulunmasının 2,7 kat, son 3 ay içerisinde herhangi bir sistemik antibiyotik kullanımının ise 2,6 kat artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

6. Kİ-KDE olanlarda; kateteri ilk 24 saatte çekilen hiçbir hastada persistan bakteriyemi gelişmezken kateter, 3 günden uzun süre çekilmeyen hastalarda persistan bakteriyemi riskinin (%67,4) 10,8 kat arttığı saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4).

7. *K. pneumoniae* izolatlarında; piperasilin/tazobaktam direnci %44,2, 3. veya 4. kuşak sefalosporin direnci %66,3, karbapenem direnci %23,1 iken amikasin (%12,6), tigesiklin (%7,1) ve kolistin (%2,9) direnç oranları daha düşük saptandı. *K. pneumoniae*'de MDR oranı %66,3, olası XDR oranı %48,1 iken olası PDR olan 1 olgu saptandı. *E. coli* izolatlarında piperasilin/tazobaktam direnci %59,4, 3. veya 4. kuşak sefalosporin direnci %65,6, karbapenem direnci %17,2 iken amikasin (%12,5), tigesiklin (%1,6) ve kolistin (%2,3) direnç oranları daha düşük saptandı. *E.coli*'de MDR oranı %82,8 ve olası XDR oranı %45,3 olarak görüldü. *Enterobacter spp.*, *S. marcescens* ve *K. oxytoca* türlerinde ise direnç oranlarının genel olarak *K. pneumoniae* ve *E. Coli* izolatlarından daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca Enterobacterales türlerinde toplumda gelişen enfeksiyonlarda sağlık hizmeti

ilişkili enfeksiyonlardan çok daha düşük direnç oranları saptandı. *Pseudomonas* spp.'de piperasilin/tazobaktam direnci %27,1, sefepim direnci %21,3, karbapenem direnci %35,4 iken amikasin (%10,9) ve kolistin (%0,0) direnç oranları daha düşük saptandı. *Pseudomonas* spp.'de MDR oranı %27,5, olası XDR oranı %20,0, olası PDR oranı %2,5 olarak görüldü. XDR oranı %7,5 iken PDR olgusuna rastlanmadı. *Acinetobacter* spp.'de piperasilin/tazobaktam direnci %43,6, seftazidim direnci %28,6, karbapenem direnci %37,8 iken tigesiklin (%0,0) ve kolistin (%7,1) direnci daha düşük saptandı. *Acinetobacter* spp.'de MDR oranı %37,8 ve olası XDR oranı %37,8 olarak görüldü. Olası PDR olan 1 olgu saptandı.

8. Sefalosporin dirençli Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılık amikesine karşı (%82,2) görülürken bunu karbapenemler (%71,5) ve siprofloksasin (%48,5) izledi. Karbapenem dirençli Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%93,3) görülürken bunu amikasin (%63,2) ve aztreonam (%50,0) izledi. Seftazidim/avibaktam (%25,0) ve siprofloksasin (%20,5) duyarlılıkları ise daha düşük görüldü. Karbapenem dirençli *Pseudomonas* spp.'de en yüksek duyarlılık kolistin (%100,0) ve amikesine (%76,5) karşı görülürken bunu seftazidim/avibaktam (%75,0) izledi. Karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp. izolatlarında ise en yüksek duyarlılık tigesiklin (%100,0) ve kolistine (%92,3) karşı görüldü.

9. Çalışmamızda MDR ve karbapenem dirençli etkenlerin Hematoloji-Onkoloji Servisi ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde daha yüksek oranda olduğu görüldü.

10. MDR ile anlamlı olarak ilişkili saptanan faktörler tek değişkenli analizde (Tablo 6); altta yatan hastalık varlığı, kemik iliği nakli, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, uzamış hastane yatışı, santral kateter varlığı, TPN , invaziv işlem öyküsü, nötropeni, son 3 ayda sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, karbapenem, kolistin, aminoglikozit, kinolon, glikopeptit ve metronidazol kullanımı oldu. Lojistik regresyon analizinde ise MDR riskinde; son 3 ayda kolistin kullanımının yaklaşık 4 kat, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonun 2,1 kat, nötropeni varlığının ise 1,9 kat artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

11. Karbapenem direnci ile anlamlı olarak ilişkili saptanan faktörler tek değişkenli analizde (Tablo 7); kemik iliği nakli, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, uzamış hastane yatışı, farklı merkezden sevk olma, santral kateter varlığı, idrar sondası, mekanik ventilatör, invaziv işlem öyküsü, nötropeni, son 3 ayda sefoperazon/sulbaktam, piperasilin/tazobaktam, karbapenem, kolistin, aminoglikozit, kinolon, glikopeptit ve metronidazol kullanımı oldu. Lojistik regresyon analizinde ise karbapenem direnci riskinde; son 3 ayda kolistin kullanımının yaklaşık 5,8 kat, karbapenem kullanımının 2,2 kat, farklı merkezden sevk olmanın 3 kat, santral kateter varlığının 2,9 kat, mekanik ventilatör ve nötropenin ise 2,2 kat artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

12. Çalışmamızda KDE ilişkili mortalite %6,7 olarak saptanırken KDE ilişkili mortalite ile anlamlı olarak ilişkili saptanan faktörler tek değişkenli analizde (Tablo 8); küçük yaş, uzamış yatış süresi, prematürite, TPN alma, mekanik ventilatör, nötropeni ve birden fazla kateter varlığı oldu. Lojistik regresyon analizinde ise KDE ilişkili mortalite riskinde; erkek cinsiyetin yaklaşık 2,5 kat, nötropenin 3,9 kat,

prematüritenin 3,3 kat, mekanik ventilatörün ise 3,2 kat artış ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

13. Çalışmamızda total mortalite %36,3 olarak saptanırken total mortalite ile anlamlı olarak ilişkili saptanan faktörler tek değişkenli analizde (Tablo 9); küçük yaş, uzamış yatış süresi, altta yatan hastalık varlığı, prematürite, genetik/metabolik hastalık varlığı, kardiyak hastalık varlığı, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, santral kateter varlığı, TPN alma, mekanik ventilatör, trakeostomi bulunması ve persistan bakteriyemi varlığı oldu. Lojistik regresyon analizinde ise; prematürite, genetik/metabolik hastalık varlığı, uzamış yatış süresi, santral kateter varlığı, mekanik ventilatör ve periton diyalizi uygulanması mortaliteyi artıran risk faktörleri olarak saptandı.

14. Çalışmamızda geniş spektrumlu sefalosporin direncinin KDE ilişkili ve total mortalite riskini artırdığı; karbapenem direncinin persistan bakteriyemi, KDE ilişkili mortalite ve total mortalite riskini artırdığı; MDR'nin KDE ilişkili mortalite ve total mortalite riskini artırdığı; olası XDR'nin total mortalite riskini artırdığı, XDR'nin persistan bakteriyemi, KDE ilişkili mortalite ve total mortalite riskini artırdığı tek değişkenli analizlerde saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Remi Neviere M. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis Aug 2025 Sept 2025. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis>.
2. Rebekah Moehring M, MPH Deverick J Anderson, MD, MPH. Gram-negative bacillary bacteremia in adults 2025 [cited 2025 July 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults>.
3. de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(9):860-8.
4. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):e1-e94.
5. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. 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, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(1):1-14.
6. WHO updates list of drug-resistant bacteria most threatening to human health 17 May 2024 [Available from: <https://www.who.int/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>].
7. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Suppl 7):S521-s8.
8. Janda JM, Abbott SL. The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: "Enterobacterales"): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(2).
9. Michael S Calderwood M, MPH. Intravascular non-hemodialysis catheter-related infection: Clinical manifestations and diagnosis Apr, 2025. August, 2025. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intravascular-non-hemodialysis-catheter-related-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
10. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(6):480-7.
11. 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.
12. Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C, et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(12):849-55.
13. Yilmaz S, Akkoc G, Aslan Tuncay S, Parlak B, Canizli Erdemli P, Dizi Isik A, et al. Pediatric Gram-negative bloodstream infections: epidemiology, antibiotic resistance, clinical outcomes and factors affecting mortality, a single center retrospective study. *J Infect Dev Ctries*. 2025;19(2):238-47.

14. Gumus DD, Demir OO, Aykac K, Hazirolan G, Avci H, Ceyhan M, et al. Gram-negative bacteremia, the risk factors, and outcome in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024;109(3):116324.
15. Gatti M, Bonazzetti C, Tazza B, Pascale R, Miani B, Malosso M, et al. Impact on clinical outcome of follow-up blood cultures and risk factors for persistent bacteraemia in patients with gram-negative bloodstream infections: a systematic review with meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(9):1150-8.
16. Maskarinec SA, Park LP, Ruffin F, Turner NA, Patel N, Eichenberger EM, et al. Positive follow-up blood cultures identify high mortality risk among patients with Gram-negative bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):904-10.
17. Lee CC, Wu CJ, Chi CH, Lee NY, Chen PL, Lee HC, et al. Prediction of community-onset bacteremia among febrile adults visiting an emergency department: rigor matters. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(2):168-73.
18. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(2):760-6.
19. Bouza E, Eworo A, Fernández Cruz A, Reigadas E, Rodríguez-Créixems M, Muñoz P. Catheter-related bloodstream infections caused by Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect*. 2013;85(4):316-20.
20. CDC DoH-ai. Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) Infection Control. April 12, 2024. August 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/cre/hcp/infection-control/index.html>.
21. CDC. Antimicrobial-Resistant Phenotype Definitions. 2022. Available from: [https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/phenotype\\_definitions.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/ps-analysis-resources/phenotype_definitions.pdf).
22. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
23. Alyssa R Letourneau M, MPH, FIDSA. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. July 2025. August 2025. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects>.
24. David C Hooper M. Extended-spectrum beta-lactamases. July 2025. August 2025. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/extended-spectrum-beta-lactamases>.
25. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, Cercenado E, Baquero-Artigao F. Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3).
26. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;15:20.
27. John Quale MS, MBBS, FRACP, FRCPA, MPH. Carbapenem-resistant *E. coli*, *K. pneumoniae*, and other Enterobacterales (CRE). July 2025. August 2025. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/carbapenem-resistant-e-coli-k-pneumoniae-and-other-enterobacterales-cre>.

28. Temkin E, Adler A, Lerner A, Carmeli Y. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1323:22-42.
29. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence.* 2017;8(4):460-9.
30. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis.* 2024.
31. van Loon K, Voor In 't Holt AF, Vos MC. A Systematic Review and Meta-analyses of the Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(1).
32. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-47.
33. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of  $\beta$ -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent  $\beta$ -lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):833-8.
34. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6(11):1335-46.
35. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43(4):328-34.
36. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(4):354-60.
37. Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children, United States, 1999-2012. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(11):2014-21.
38. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, Laxminarayan R. Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(4):352-9.
39. Logan LK, Gandra S, Trett A, Weinstein RA, Laxminarayan R. *Acinetobacter baumannii* Resistance Trends in Children in the United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(2):136-42.
40. Guner Ozenen G, Sahbudak Bal Z, Umit Z, Avcu G, Tekin D, Kurugol Z, et al. Nosocomial Non-fermentative gram negative bacteria bloodstream infections in children; Risk factors and clinical outcomes of carbapenem resistance. *J Infect Chemother.* 2021;27(5):729-35.
41. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. 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):1288-301.

42. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2016;4(10):e752-60.

43. ECDC W. Antimicrobial resistance surveillance in Europe-2021 data2023.

44. Aykac K, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, Akin MS, Cengiz AB, Bicakcigil A, et al. Current epidemiology of resistance among Gram-negative bacilli in paediatric patients in Turkey. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;11:140-4.

45. Tümtürk A TTA, Şanal L. Carbapenem resistance rates in Gram-negative bacteria in nosocomial infections: A retrospective study from a tertiary hospital. *Ortadoğu Tıp Derg.* 2019;11(4):422-6.

46. 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).

47. Sahbudak Bal Z, Bekmezci N, Soylu M, Sen S, Avcu G, Aydemir S, Vardar F. The prospective evaluation of risk factors and clinical influence of carbapenem resistance in children with gram-negative bacteria infection. *Am J Infect Control.* 2018;46(2):147-53.

48. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB, et al. Multicenter Study of the Risk Factors for Colonization or Infection with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12).

49. Ozsurekci Y, Aykac K, Cengiz AB, Basaranoglu ST, Sancak B, Karahan S, et al. Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: Risk factors and outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;87(4):359-64.

50. Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodríguez-Baño J, Viale P, Lopes S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):228-35.

51. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. 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.* 2009;49(1):1-45.

52. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas JM, Goossens H, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis.* 2004;39(1):31-7.

53. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, 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.* 2018;320(10):984-94.

54. Cohen R, Dortet L, Caseris M, Raymond J, Lorrot M, Toubiana J. Treatment of Resistant Gram-negative bacilli in children. *Infect Dis Now.* 2023;53(8s):104794.

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

56. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med.* 2005;352(4):380-91.

57. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). Clin Infect Dis. 2021;72(7):1109-16.
58. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, Simner PJ. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia. Clin Infect Dis. 2017;64(3):257-64.
59. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. Clin Infect Dis. 2008;46(4):567-70.
60. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB, et al. Increased 30-Day Mortality Associated With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Children. Open Forum Infect Dis. 2018;5(10):ofy222.
61. Marchaim D, Chopra T, Pogue JM, Perez F, Hujer AM, Rudin S, et al. Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in metropolitan Detroit, Michigan. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(2):593-9.
62. Gupta P, Bollam N, Mehta Y, Sengupta S, Gandra S. Risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a tertiary-care hospital in India. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(11):1418-20.
63. CDC. Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): 2012 CRE Toolkit 2012 [updated Sept. 2025. Available from: <https://www.cdc.gov/infection-control/media/pdfs/Guidelines-CRE-Guidance-508.pdf>.
64. Cantón-Bulnes ML, Garnacho-Montero J. Practical approach to the management of catheter-related bloodstream infection. Rev Esp Quimioter. 2019;32 Suppl 2(Suppl 2):38-41.
65. Jesse T Jacob M. Intravascular catheter-related infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology Jun 2025 [cited 2025 July]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intravascular-catheter-related-infection-epidemiology-pathogenesis-and-microbiology>.
66. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39(3):309-17.
67. Jesse T Jacob M. Intravascular catheter-related infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology. Jun 2025.
68. Braun E, Hussein K, Geffen Y, Rabino G, Bar-Lavie Y, Paul M. Predominance of Gram-negative bacilli among patients with catheter-related bloodstream infections. Clin Microbiol Infect. 2014;20(10):O627-9.
69. UShİESA. ulusal sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı-etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporu 2024.
70. Boktour M, Hanna H, Ansari S, Bahna B, Hachem R, Tarrand J, et al. Central venous catheter and *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in cancer patients. Cancer. 2006;106(9):1967-73.
71. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. Mayo Clin Proc. 2006;81(9):1159-71.

72. Parienti JJ, du Cheyron D, Timsit JF, Traoré O, Kalfon P, Mimoz O, Mermel LA. Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1627-34.
73. Michael S Calderwood M, MPH. Intravascular non-hemodialysis catheter-related infection: Treatment Jul 2025 August, 2025. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intravascular-non-hemodialysis-catheter-related-infection-treatment>.
74. Lee YM, Moon C, Kim YJ, Lee HJ, Lee MS, Park KH. Clinical impact of delayed catheter removal for patients with central-venous-catheter-related Gram-negative bacteraemia. *J Hosp Infect*. 2018;99(1):106-13.
75. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, Wilmer A, Van Wijngaerden E. Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1073-80.
76. Zanwar S, Jain P, Gokarn A, Devadas SK, Punatar S, Khurana S, et al. Antibiotic lock therapy for salvage of tunneled central venous catheters with catheter colonization and catheter-related bloodstream infection. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(1):e13017.
77. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(4):215-21.
78. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(8):519-27.
79. Smith MJ. Catheter-related bloodstream infections in children. *Am J Infect Control*. 2008;36(10):S173.e1-3.
80. Yang J, Long H, Hu Y, Feng Y, McNally A, Zong Z. *Klebsiella oxytoca* Complex: Update on Taxonomy, Antimicrobial Resistance, and Virulence. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(1):e0000621.
81. Liu L, Dong L, Xu YB, Chen ZX, Fan JM. [Clinical characteristics and antibiotic resistance in children with invasive *Acinetobacter baumannii* infection]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013;15(5):379-82.
82. Huang H, Chang Q, Zhou Y, Liao L. Risk factors of central catheter bloodstream infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(4):e0296723.
83. Sağıroğlu P, Akman N, Atalay A. Süt Çocukluğu Dönemi Kan Dolaşımı Enfeksiyon Etkenlerinin ve Antimikrobiyal Duyarlılıklarının Araştırılması. *Abant Medical Journal*. 2021;10(3):369-79.
84. USHİESA. ulusal sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı-özet raporu 20242024.
85. Park SH. Third-generation cephalosporin resistance in gram-negative bacteria in the community: a growing public health concern. *Korean J Intern Med*. 2014;29(1):27-30.
86. Lin XC, Li CL, Zhang SY, Yang XF, Jiang M. The Global and Regional Prevalence of Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(2):ofad649.
87. Pournaras S, Koumaki V, Spanakis N, Gennimata V, Tsakris A. Current perspectives on tigecycline resistance in Enterobacteriaceae: susceptibility testing issues and mechanisms of resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(1):11-8.

88. Parlak M, Cikman A, Guducuoglu H, Berktaş M, Bektas A. Resistance of Burkholderia cepacia Strains Isolated from Intensive Care Unit to Various Antibiotics. ANKEM Dergisi. 2012;26(1):16-9.
89. Aydemir Ö, Terzi HA, Karakeçe E, Köroğlu M, Aydemir Y, Çavdar G, Altındış M. Burkholderia cepacia izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research. 2018;2(1):35-40.
90. Bostanghadiri N, Sholeh M, Navidifar T, Dadgar-Zankbar L, Elahi Z, van Belkum A, Darban-Sarokhalil D. Global mapping of antibiotic resistance rates among clinical isolates of Stenotrophomonas maltophilia: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2024;23(1):26.
91. Taşçılar MO, Habip Z, Özekinci T, Koçoğlu ME. Investigation of Antimicrobial Resistance of Stenotrophomonas maltophilia Strains Isolated from Clinical Specimens. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2020.
92. Yaşar N, Karvar Ş, Delialioğlu N. Trimethoprim-Sulfamethoxazole and Levofloxacin Resistance Profiles in Stenotrophomonas maltophilia Isolates. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2024;54(4):267-73.
93. Bilgin M, İşler H, Başbulut E, Mutlu Yılmaz E. STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA KLİNİK SUŞLARINDA ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ: 10 YILLIK SÜRVEYANS. ANKEM Dergisi. 2022;36(1):16-22.
94. Maćczyńska B, Frej-Mądrzak M, Sarowska J, Woronowicz K, Choroszy-Król I, Jama-Kmiecik A. Evolution of Antibiotic Resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Clinical Isolates in a Multi-Profile Hospital over 5 Years (2017-2021). J Clin Med. 2023;12(6).
95. Çalışkan B. SN. Pediatri kliniği servislerinde yatan ve gram-negatif çomak bakteriyemisi olan hastaların klinik ve epidemiolojik değerlendirilmesi: İstanbul üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
96. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Clin Microbiol Infect. 2019;25(8):943-50.
97. Bulut D, Çiçek Şentürk G. Bloodstream Infections Caused By Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Risk Factors, Treatment and Effects on Mortality. Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. 2020;25(3):401-12.
98. Ramatla T, Nkhebenyane J, Lekota KE, Thekisoe O, Monyama M, Achilonu CC, Khasapane G. Global prevalence and antibiotic resistance profiles of carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa reported from 2014 to 2024: a systematic review and meta-analysis. Front Microbiol. 2025;16:1599070.
99. Itani R, Khojah HMJ, Karout S, Rahme D, Hammoud L, Awad R, et al. Acinetobacter baumannii: assessing susceptibility patterns, management practices, and mortality predictors in a tertiary teaching hospital in Lebanon. Antimicrob Resist Infect Control. 2023;12(1):136.
100. Babu S, Sreedhar R, Munaf M, Gadhinglajkar SV. Sepsis in the Pediatric Cardiac Intensive Care Unit: An Updated Review. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2023;37(6):1000-12.
101. Nirmal G, Jithin TK, Gopakumar KG, Parthiban R, Nair C. Prevalence and Outcomes of Carbapenem-resistant Bloodstream Infection in Children With Cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2023;45(6):e678-e82.

102. Patolia S, Abate G, Patel N, Patolia S, Frey S. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacilli bacteremia. *Ther Adv Infect Dis*. 2018;5(1):11-8.
103. Cetin S. Comparison of risk factors and outcomes in carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible Gram-negative bacteremia. *SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*. 2020.
104. Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):609-16.
105. Alsuhaibani M, Aljarbou A, Althawadi S, Alswed A, Al-Hajjar S. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in children: risk factors and mortality rate. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):19.
106. Al-Hasan MN, Huskins WC, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Epidemiology and outcome of Gram-negative bloodstream infection in children: a population-based study. *Epidemiol Infect*. 2011;139(5):791-6.
107. Ivády B, Kenesei É, Tóth-Heyn P, Kertész G, Tárkányi K, Kassa C, et al. Factors influencing antimicrobial resistance and outcome of Gram-negative bloodstream infections in children. *Infection*. 2016;44(3):309-21.
108. Levy I, Leibovici L, Drucker M, Samra Z, Konisberger H, Ashkenazi S. A prospective study of Gram-negative bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(2):117-22.
109. Al-Otaibi FE, Bukhari EE, Badr M, Alrabiaa AA. Prevalence and risk factors of Gram-negative bacilli causing blood stream infection in patients with malignancy. *Saudi Med J*. 2016;37(9):979-84.
110. Abu Shqara R, Kassis I, Damouni Shalabi R, Dabaja Younis H. *Pseudomonas* Bacteremia in Children: Clinical and Microbiologic Features and Risk Factors of Mortality: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(6):479-84.
111. Benjamin DK, Jr., DeLong ER, Cotten CM, Garges HP, Clark RH. Postconception age and other risk factors associated with mortality following Gram-negative rod bacteremia. *J Perinatol*. 2004;24(3):169-74.
112. Morimoto K, Iki Y, Kodani T, Nagai Y, Sueishi T, Motomura M, et al. Abstract P-208: THE EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS OF GRAM NEGATIVE RODS BACTEREMIA IN PEDIATRIC ICU. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018;19(6S).
113. Ong SWX, Luo J, Fridman DJ, Lee SM, Johnstone J, Schwartz KL, et al. Epidemiology and clinical relevance of persistent bacteraemia in patients with Gram-negative bloodstream infection: a retrospective cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;79(8):2053-61.
114. Peters L, Olson L, Khu DTK, Linnros S, Le NK, Hanberger H, et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: A cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215666.
115. Folgari L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, et al. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):929-32.
116. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAdA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro MLGdR, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(9):1227-33.

117. Zhou R, Fang X, Zhang J, Zheng X, Shangguan S, Chen S, et al. Impact of carbapenem resistance on mortality in patients infected with Enterobacteriaceae: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(12):e054971.
118. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 1:1-55.
119. CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) 2015.
120. Sistanizad M, Kouчек M, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L, et al. Carbapenem Restriction and its Effect on Bacterial Resistance in an Intensive Care unit of a Teaching Hospital. *Iran J Pharm Res*. 2013;12(3):503-9.



## 8. ÖZET

### **Çocuklarda Gram-Negatif Bakteriyemi Etkenleri, Antibiyotik Direnci ve Direnç Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Araştırılması**

Gram-negatif bakteriler son yıllarda artan direnç oranlarıyla birlikte çocuklarda önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu çalışmada, çocuklarda bakteriyemi etkeni Gram-negatif mikroorganizmaların dağılımı, antibiyotik direnç oranları ve dirence etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Haziran 2018-Aralık 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 0–18 yaş aralığındaki 302 hastanın 463 Gram-negatif bakteriyemi epizodu retrospektif olarak incelendi.

Bakteriyemi epizotların %77'si sağlık hizmeti ilişkili, %22,9'u ise toplumda gelişen bakteriyemilerdi. En sık Enterobacterales türlerinden *K. pneumoniae* (%22,5) ve *E. coli* (%13,8) görülürken bunları *Pseudomonas* spp. (%10,4) ve *Acinetobacter* spp. (%9,7) izledi. Bakteriyemi epizotlarının %16,8'inde persistan bakteriyemi saptanırken persistan bakteriyemi ile ilişkili risk faktörleri lojistik regresyon analizinde; umbilikal kateter ve subklavyen kateter varlığı, Kİ-KDE olması, trakeostomi bulunması ve son 3 ay içerisinde herhangi bir sistemik antibiyotik kullanımı olarak saptandı ( $p<0,05$ ). Kİ-KDE olanlarda; kateteri ilk 24 saatte çekilen hiçbir hastada persistan bakteriyemi gelişmezken kateter, 3 günden uzun süre çekilmeyen hastalarda persistan bakteriyemi riskinin (%67,4) 10,8 kat arttığı saptandı ( $p<0,05$ ). MDR oranları *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında sırasıyla %66,3 ve %82,8 iken *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'de sırasıyla %27,5 ve %37,8 olarak saptandı. Karbapenem direnci *K. pneumoniae* ve *E. coli*

izolatlarında sırasıyla %23,1 ve %17,2 iken *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'de sırasıyla %35,4 ve %37,8 olarak saptandı. Karbapenem dirençli Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılık kolistine karşı (%93,3) görülürken bunu amikasin (%63,2) izledi. Seftazidim/avibaktam duyarlılığı ise %25,0'ti. Karbapenem dirençli *Pseudomonas* spp.'de en yüksek duyarlılık kolistin (%100,0) ve amikasin (%76,5) karşı görülürken karbapenem dirençli *Acinetobacter* spp.'de en yüksek duyarlılık tigesiklin (%100,0) ve kolistine (%92,3) karşı görüldü. MDR ile ilişkili risk faktörleri lojistik regresyon analizinde; son 3 ayda kolistin kullanımı, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon ve nötropeni olarak saptandı ( $p<0,05$ ). Karbapenem direnci ile ilişkili risk faktörleri lojistik regresyon analizinde; son 3 ayda kolistin ve karbapenem kullanımı, farklı merkezden sevk olma, santral kateter varlığı, mekanik ventilatör ve nötropeni varlığı olarak saptandı ( $p<0,05$ ). KDE ilişkili mortalite (%6,7) ile ilişkili risk faktörleri lojistik regresyon analizinde; erkek cinsiyet, nötropeni, prematürite ve mekanik ventilatör olarak saptandı. Total mortalite (%36,3) ile ilişkili risk faktörleri lojistik regresyon analizinde; prematürite, genetik/metabolik hastalık varlığı, uzamış yatış süresi, santral kateter varlığı, mekanik ventilatör ve periton diyalizi uygulanması olarak saptandı. Ayrıca karbapenem direncinin persistan bakteriyemi, KDE ilişkili mortalite ve total mortalite riskini artırdığı tek değişkenli analizlerde saptandı ( $p<0,05$ ).

Gram-negatif mikroorganizmalarda artan direnç oranları bu etkenlerin tedavisini giderek zorlaştırmaktadır. Özellikle karbapenem direnci, sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle küresel ölçekte ciddi bir sorun haline gelmiştir. Yeni  $\beta$ -

laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı bile direnç geliştigi bildirilmiş olup, çalışmamızda da karbapenem dirençli Enterobacterales türlerinde seftazidim/avibaktama karşı yüksek direnç oranları saptanmıştır. Bu tehdidin kontrolü için karbapenem dirençli Gram-negatif bakterilerin ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ile merkez ve ülke düzeyinde sürekli sürveyansı büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Gram-negatif bakteriyemi, Enterobacterales, karbapenem direnci

## 9. SUMMARY

### **Investigation of Gram-Negative Bacteremia Etiology, Antibiotic Resistance, and Factors Associated with Resistance in Children**

Gram-negative bacteria have become an increasingly important cause of morbidity and mortality in children, largely due to rising antimicrobial resistance rates in recent years. This study aimed to determine the distribution of Gram-negative organisms causing bacteremia in children, assess antibiotic resistance patterns, and identify factors associated with resistance. A total of 463 Gram-negative bacteremia episodes in 302 patients aged 0–18 years, hospitalized at Gazi University Medical Faculty Hospital between June 2018 and December 2024, were retrospectively analyzed.

Of the bacteremia episodes, 77% were healthcare-associated and 22.9% were community-acquired. Among Enterobacterales species, *K. pneumoniae* (22.5%) and *E. coli* (13.8%) were the most frequently identified pathogens, followed by *Pseudomonas* spp. (10.4%) and *Acinetobacter* spp. (9.7%). Persistent bacteremia was detected in 16.8% of episodes. Logistic regression analysis identified umbilical and subclavian catheter presence, catheter-related bloodstream infection (CRBSI), tracheostomy, and systemic antibiotic use within the previous three months as significant risk factors for persistent bacteremia ( $p<0.05$ ). Among patients with CRBSI, no cases of persistent bacteremia occurred when the catheter was removed within 24 hours, whereas failure to remove the catheter within the first 3 days increased the risk of persistent bacteremia (67.4%) 10.8-fold ( $p<0.05$ ). MDR organism rates were 66.3% for *K. pneumoniae* and 82.8% for *E. coli*, and

27.5% and 37.8% for *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp., respectively. Carbapenem resistance rates in *K. pneumoniae* and *E. coli* were 23.1% and 17.2%, respectively, while *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. exhibited rates of 35.4% and 37.8%. Among carbapenem-resistant Enterobacterales, the highest susceptibility was observed to colistin (93.3%), followed by amikacin (63.2%); ceftazidime-avibactam susceptibility was 25%. In carbapenem-resistant *Pseudomonas* spp., the highest susceptibility was to colistin (100%) and amikacin (76.5%), while in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp., tigecycline (100%) and colistin (92.3%) showed the highest activity.

Risk factors associated with MDR in logistic regression analysis included colistin exposure within the previous three months, healthcare-associated infection, and neutropenia ( $p < 0.05$ ). Risk factors associated with carbapenem resistance in logistic regression analysis included prior colistin and carbapenem use, inter-hospital transfer, presence of a central venous catheter, mechanical ventilation, and neutropenia ( $p < 0.05$ ). BSI-associated mortality (6.7%) was linked to male sex, neutropenia, prematurity, and mechanical ventilation, whereas overall mortality (36.3%) was associated with prematurity, underlying genetic/metabolic disease, prolonged hospitalization, presence of a central venous catheter, mechanical ventilation, and peritoneal dialysis in logistic regression analyses ( $p < 0.05$ ). Carbapenem resistance was also associated with an increased risk of persistent bacteremia, BSI-related mortality, and overall mortality in univariate analyses ( $p < 0.05$ ).

Rising resistance rates among Gram-negative pathogens increasingly complicate the management of these infections. In particular, carbapenem resistance represents a major global concern due to limited therapeutic options. Reports of emerging resistance even to newly developed  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations further highlight the severity of the issue. Similarly, in our study, carbapenem-resistant Enterobacterales isolates exhibited notably high resistance rates to ceftazidime/avibactam. To control this growing threat, identification of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and associated risk factors, along with continuous surveillance at both institutional and national levels, is of critical importance.

**Keywords:** Gram-negative bacteremia, Enterobacterales, carbapenem resistance