



Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonları: Risk Faktörleri

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections: Risk Factors

Fatma ESER¹, Gül Ruhsar YILMAZ¹, Rahmet GÜNER², Zeliha KOÇAK TUFAN², Tümer GÜVEN², Ziya Cibali AÇIKGÖZ³, Mehmet Akın TAŞYARAN²

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Fatma ESER
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Atatürk EAH, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta: fatmaceser@gmail.com

ÖZ

Amaç: *Enterobacteriaceae* ailesi ve özellikle *Klebsiella pneumoniae* tedavisi zor ve artan direnç durumu ile birlikte tedavi seçenekleri daha da sınırlı hale gelen enfeksiyon etkenleridir. Çalışmamızda karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) ile enfekte olan hastaların demografik özelliklerinin ve enfeksiyon risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010 – Nisan 2014 tarihleri arasında hastanemizde KDE'nin etken olduğu enfeksiyon tanısı alan 25 hasta olgu grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Olgu grubu hastalar ile aynı dönemde ve aynı klinikte yatan toplam 71 hasta kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki grup için de hastaların demografik özellikleri ve sağlık bakımı ilişkili karakteristikleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 20 (%80)'sinde *K. pneumoniae*, 2 (%8)'sinde *Escherichia coli*, 2 (%8)'sinde *Enterobacter cloaca*, 1 (%4)'inde *Enterobacter aerogenes* izole edildi. Tek değişkenli analizde SAPS II, YBÜ'de yatış öyküsü ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı anlamlı risk faktörleri olarak bulundu ($p \leq 0,05$). Lojistik regresyon analizinde SAPS II (OR 0,95; %95 GA 0,90-0,99, $p=0,03$), YBÜ'de yatış öyküsü (OR 8,5; %95 GA 2,25-32,51, $p=0,04$) ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı (OR 0,01; %95 GA 1,3-1,7, $p=0,01$) kolistin dirençli mikroorganizma enfeksiyonu için risk faktörü olma açısından bağımsız değişkenler olarak saptandı. On üç hastanın tedavisinde monoterapi, 10 hastanın tedavisinde kombine antibiyotik tedavisi kullanıldı. KDE izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotik grubu aminoglikozidler olarak tespit edildi.

Sonuç: KDE'nin neden olduğu enfeksiyonlar artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olmaları ve sınırlı tedavi alternatifleri nedeni ile sıkı kontrol önlemleri alınması gereken bir sağlık bakım sorunudur. Bu amaçla, daha çok sayıda hastayı içeren çalışmalar ile risk faktörlerinin irdelenmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Karbapenem, Direnç, *Enterobacteriaceae*, *K. pneumoniae*, Risk faktörleri

ABSTRACT

Objective: Increasing antibiotic resistance has become an important problem for the *Enterobacteriaceae* family and particularly for *Klebsiella pneumoniae*. The aim of this study was to determine the demographic features of patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) infections and the relevant risk factors.

Material and Methods: A total of 25 patients were included between January 2010 and April 2014 in the study as the case group infected with CRE. For the control group, 71 patients were chosen from the same clinics and concurrently hospitalised patients. All the patients' demographic features and health care associated characteristics were evaluated in terms of possible risk factors.

Results: Twenty (80%) of the isolates were *K. pneumoniae*, 2 (8%) *Escherichia coli*, 2 (8%) *Enterobacter cloaca*, and 1 (4%) *Enterobacter aerogenes*. On univariate analysis, a high SAPS II score, history of ICU admissions, and antibiotic use within the last 3 months were found to be risk factors ($p \leq 0,05$). Logistic regression analysis revealed that the SAPS II score (OR 0.95; CI 0.90-0.99, $p=0.03$), history of ICU admissions (OR 8.5; CI 2.25-32.51, $p=0.04$) and antibiotic use within the last 3 months (OR 0.01; CI 1.3-1.7, $p=0.01$) were

Geliş tarihi \ Received : 04.08.2017
Kabul tarihi \ Accepted : 23.08.2017
Elektronik yayın tarihi : 17.04.2018
Online published

DOI: 10.17954/amj.2018.133

independent risk factors for CRE infection. Monotherapy was used for 13 patients and combination therapy for 10 patients. Aminoglycosides were the antibiotic group the CRE isolates were most commonly sensitive to.

Conclusion: CRE infections are associated with increased morbidity and mortality. Treatment alternatives for these infections are limited and strict precautions are needed for this health care problem. The risk factors should therefore be evaluated with studies including more patients.

Key Words: Carbapenem, Resistance, *Enterobacteriaceae*, *K. pneumoniae*, Risk factor

GİRİŞ

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) türleri sınırlı tedavi seçeneği olan, ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır. Son yıllarda KDE'nin neden olduğu sağlık bakım ilişkili enfeksiyonlar dünya genelinde ve ülkemizde artarak bildirilmektedir (1-3). Daha önce *Enterobacteriaceae* için karbapenem direnci doripenem, meropenem veya imipenemden birine duyarsız olma ve tüm 3. kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim, seftazidim) dirençli olma olarak tanımlanırken Kasım 2015' den itibaren ertapenem direnci de tanıma eklenmiş ve tüm sefalosporinlere dirençli olma koşulu tanımlamadan kaldırılmıştır (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Avrupa'da ve Asya-Pasifik ülkelerinde *Enterobacteriaceae* için artan direnç oranları rapor edilmektedir (5-7). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada imipenem, meropenem ve doripenem direnci sırası ile % 2.1, %1.7, %2,1 olarak rapor edilmiştir (8). KDE kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişen hastalarda risk faktörlerinin değerlendirildiği birçok çalışmada sağlık bakımı almış olmak ve antibiyotik kullanımı en önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Düşkün hasta durumu, yoğun bakım ünitesinde yatış, karbapenem, sefalosporin, florokinolon ve vankomisin kullanımı da karbapenem dirençli (KD) *K. pneumoniae* kolonizasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkili bulunan diğer risk faktörleridir (1,3,9,11). Yaş, mekanik ventilasyon, malignite, kalp hastalığı ve yoğun bakım ünitesinde kalma KD *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (1,9,12). Çoğul dirençli gram-negatif basillerin oluşturduğu enfeksiyonlar tedavisi zor ve yüksek mortalite ile seyredabilen enfeksiyonlardır, bunun yanında KDE için henüz net tedavi rejimleri belirlenebilmiş değildir (13,14). Bu çalışmada KDE ile enfekte hastaların demografik özelliklerinin ve enfeksiyon risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu Grubu

Çalışma, 01.01.2010 -31.04.2014 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım üniteleri, dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalarda retrospektif olarak yürütüldü. Belirtilen süre içinde KDE ile enfekte hastalar olgu grubu olarak belirlendi. Olguların belirlenmesinde Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) izlem formları, Ulusal Hastane

Enfeksiyonları Surveyans ve Kontrol Birimi (UHESKB) verileri ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı kayıtları dikkate alındı. Çalışmaya 18 yaş altında olan hastalar dahil edilmedi.

Olgu grubundaki bölge spesifik enfeksiyonların tanısında National Healthcare Safety Network (NHSN) kriterleri kullanıldı. Hastaların hastaneye kabullerindeki GKS, APACHE II skoru, SAPS II skoru dikkate alındı. Hastalar için yaş, cinsiyet, takip edildiği klinik veya YBÜ, yatış tanısı, Charlson skoru, enfeksiyon tarihi, enfeksiyon tanısı ve etkeni, etkenin antibiyotik duyarlılığı, tedavide kullanılan antibiyotik ve tedavi süresi, kaba mortalite ve enfeksiyon için olası risk faktörleri kaydedildi. Olası risk faktörleri olarak diyabet (DM), kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY), pulmoner hastalık, malignite, immünsupresyon, immobilizasyon, YBÜ'ye yatış öyküsü, son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü, enfeksiyon öncesi dönemde antibiyotik kullanım öyküsü, santral venöz kateter (SVK) varlığı, üriner kateter varlığı, dekübit varlığı, kolostomi varlığı, cerrahi girişim, invaziv girişim irdelendi. Trakeostomi, perkütan endoskopik gastrotomi (PEG), endoskopi, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), koroner anjiyografi, bronkoskopi, nefrostomi, toraks tüpü takılması invaziv girişim olarak alındı. Enfeksiyon öncesi dönemde antibiyotik kullanım öyküsü için son 3 ayda antibiyotik kullanımı ve son bir yılda antibiyotik kullanımı kaydedildi ve en az 3 gün süre ile antibiyotik kullanımı dahil etme kriteri olarak belirlendi.

Mikrobiyolojik inceleme

İzole edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ile tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları 2010 yılında yayımlanmış olan Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri dikkate alınarak disk difüzyon yöntemi ile test edildi (15). Disk difüzyon testlerinde karbapenem (imipenem, meropenem) direnci tespit edilen suşlar için direnç durumu imipenem, meropenem E Testleri ile doğrulandı. Karbapenem direnci ve azalmış duyarlılık gösteren suşlar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol Hasta Grubu

Olgu grubundaki hastalar için bu olgular ile aynı tarih aralığında ve aynı servis veya YBÜ'de yatmakta olan iki veya üç kontrol hastası randomize olarak seçildi. Olgu

grubu için irdelenen klinik ve demografik özellikler kontrol grubu için de kayıtlı edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Tek değişkenli analizde kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için Student's t testi kullanıldı. Ki-kare ve Student's t test ile anlamlı bulunan değişkenler için model oluşturularak lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bu çalışma, hastanemiz etik kurulunun 21.05.2014 tarihli etik kurul onayı alınarak yürütüldü.

BULGULAR

Ocak 2010 – Nisan 2014 tarihleri arasında hastanemiz yoğun bakım üniteleri ile dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalar arasında KDE'nin etken patojen olduğu enfeksiyonu olan 25 hasta çalışmaya dahil edildi ve olgu grubu olarak belirlendi. Olgu grubu için gereç ve yöntemlerde belirtilmiş olan tanıma uyan toplam 71 hasta kontrol grubu olarak alındı.

KDE enfeksiyonu olan hastaların enfeksiyon tanıları değerlendirildiğinde; yedi hasta kan dolaşım enfeksiyonu (KDI) (dört hasta primer kan dolaşım enfeksiyonu, üç hasta kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu), sekiz hasta ventilatör ilişkili pnömoni (VIP), bir hasta hastane kökenli pnömoni (HKP), dört hasta kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), iki hasta cerrahi alan enfeksiyonu (CAE), bir hasta yumuşak doku enfeksiyonu (YDE), iki hasta intraabdominal enfeksiyon (İAE) tanıları ile izlendi. Etkenler açısından değerlendirildiğinde 20 (%80) hastadan *Klebsiella pneumoniae*, 2 (%8) hastadan *Escherichia coli*, 2 (%8) hastadan *Enterobacter cloacae*, 1 (%4) hastadan *Enterobacter aerogenes* izole edildi. CLSI MIK değerleri dikkate alındığında izole edilen suşların KDE tanımlamaları 11 hastada sadece imipenem direnci ile, 9 hastada imipenem azalmış duyarlılık ile ve 4 hastada imipenem ve meropenem direnci ile yapıldı. Bir hastada izole edilen suş imipenem duyarlı, meropenem dirençli idi.

Olgu ve kontrol grubu arasında demografik ve klinik özellikler açısından anlamlı fark yoktu (Tablo I).

İrdelenen değişkenler arasında tek değişkenli analizde YBÜ'de yatış öyküsü (p=0,048), son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü (p=0.03) ve SAPS II (p=0.04) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. KDE enfeksiyonu öncesi olgu grubunda kontrol grubuna göre daha fazla oranda (sırası ile %48 - %35,7) karbapenem grubu antibiyotik kullanımı mevcuttu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.4). Benzer şekilde sefalosporin grubu antibiyotik kullanımı olgu grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda idi (sırası ile %56 - %38,6) ancak bu

değerler de istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0.2). Risk faktörü olarak irdelenen hastaya ilişkin faktörler, sağlık bakımına ilişkin faktörler ve istatistiksel sonuçları Tablo I' de verilmiştir. KDE ile enfekte hastalarda kontrol grubuna göre toplam yatış süresi daha yüksek idi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.15).

Lojistik regresyon analizinde (çok değişkenli analizde) yaş, cinsiyet, SAPS II skoru, YBÜ'de yatış ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı değerlendirildi. SAPS II skoru, YBÜ'de yatış öyküsü ve son 3 ayda antibiyotik kullanımı anlamlı değişkenler olarak bulundu (sırası ile p=0.03, p=0.001, p=0.01). Çok değişkenli analiz sonuçları Tablo II'de verilmiştir.

İzole edilen suşlara en etkili antibiyotik grubunun aminoglikozidler (amikasin %76, gentamisin %60, tobramisin %48) olduğu tespit edildi. KDE enfeksiyonu için 13 hastanın tedavisinde monoterapi, 10 hastanın tedavisinde kombine antibiyotik tedavisi kullanıldı. İki hasta etkenin antibiyotik duyarlılığı belirlendiğinde kaybedilmiş olduğundan etkili antibiyotik tedavisi verilemedi. KDE ile enfekte hastaların klinik özellikleri ve tedavide kullanılan antibiyotikler Tablo III de verilmiştir.

Kaba mortalite olgu grubunda %44 (11 hasta), kontrol grubunda %42 (30 hasta) bulundu. Mevcut oranlar ile mortalite açısından iki grup arasında farklılık saptanmadı (p=1,0).

Kombine tedavi alan 10 hastanın 7'sinde mikrobiyolojik yanıt alınırken, 3'ünde mikrobiyolojik yanıt alınmadı. Monoterapi kullanılan 13 hastanın 8'inde mikrobiyolojik yanıt alınırken, 5'inde mikrobiyolojik yanıt alınmadı. Monoterapi ve kombine tedavi grupları arasında mikrobiyolojik yanıtlar açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.12). Hasta grubu tedavi yöntemine göre klinik yanıt açısından da değerlendirildi. Kombine tedavi alan 10 hastanın 6'sında monoterapi alan 13 hastanın 10'unda klinik yanıt alındı. Monoterapi ve kombine tedavi grupları arasında klinik yanıtlar açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.10) Mortalite açısından monoterapi alan 11 hastanın 3'ü, kombine tedavi alan 12 hastanın 4'ü eksitus oldu. Aradaki fark anlamlı bulunmadı (p=0.30).

TARTIŞMA

İlk kez 1990'larda bildirilmeye başlanan KDE enfeksiyonları son yıllarda klinik pratikte sorun oluşturacak oranlara ulaşmıştır (16). NHSN verilerine göre ABD'de invaziv kateter ilişkili enfeksiyonlarda *Klebsiella* izolatları arasında karbapenem direncinin %12'ye ulaştığı rapor edilmektedir (17). Güncel çalışmalarda KD *K. pneumoniae* bulaşma maruz kalmanın hastane içi mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve KDE enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalitenin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (1,2,9,12). Mevcut

Tablo I: Demografik ve klinik özellikler ile risk faktörleri (tek değişkenli analiz).

Demografik ve klinik özellikler	Olgu n (%)	Kontrol n (%)	P değeri
Yaş (yıl) (ort ± SD)	62,9 ± 20,8	62,4 ± 19,4	0,92
Cinsiyet			0,22
Kadın	7 (28)	34 (48,6)	
Erkek	18 (72)	36 (51,4)	
Yatış tanısı			0,11
Nörolojik nedenler	5 (20)	15 (21,4)	
Solunumsal nedenler	1 (4)	7 (10)	
Hematolojik nedenler	2 (8)	0 (0)	
Kardiyak nedenler	0 (0)	2 (2,9)	
Metabolik-dahili nedenler	1 (4)	9 (12,9)	
Enfeksiyonlar	8 (32)	11 (15,7)	
Travma-acil cerrahi	6 (24)	17 (24,3)	
Planlı cerrahi	2 (8)	9 (12,9)	
Yattığı klinik			0,64
Reanimasyon YBÜ	12 (48)	48 (68,6)	
Nöroloji YBÜ	1 (4)	3 (4,3)	
Beyin Cerrahi YBÜ	2 (8)	2 (2,9)	
Genel Cerrahi YBÜ	0 (0)	1 (1,4)	
Transplantasyon YBÜ	0 (0)	2 (2,9)	
Kalp-damar cerrahi YBÜ	1 (4)	2 (2,9)	
Servis	9 (36)	12 (17,1)	
YBÜ yatışı	16 (64)	58 (82,5)	0,048
YBÜ dışı yatış	9 (36)	12 (17,1)	
Toplam yatış süresi gün (ort ± SD)	70 ± 64	51 ± 53	0,16
DM	5 (20)	25 (35,7)	0,23
KVS hastalığı	10 (40)	32 (57,1)	0,24
KBY	2 (8)	13 (18,6)	0,19
Malignite	6 (24)	15 (21,4)	1,00
İmmüsupresyon	4 (16)	8 (11,4)	0,56
Dekübit varlığı	9 (36)	19 (27,1)	0,56
Pulmoner hastalık	2 (8)	10 (14,3)	0,39
GKS	12 ± 3	12 ± 3,5	0,73
APACHE II	15 ± 8	14 ± 8,4	0,57
SAPS II	44 ± 14	36 ± 16,7	0,04
Charlson Skoru	4,5 ± 2,5	4,7 ± 2,7	0,81
SVK	17 (68)	54 (77)	0,42
MV	15 (60)	49 (70)	0,50
Üriner kateter	18 (72)	55 (78,6)	0,67
İnvaziv girişim*	13 (52)	32 (45,7)	0,76
Cerrahi girişim	12 (48)	31 (44,3)	0,93
Son 6 ayda hospitalizasyon	13 (52)	25 (35,7)	0,23
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	25 (100)	52 (74,3)	0,03
Son 1 yılda antibiyotik kullanımı	5 (20)	6 (8,6)	0,15
Toplam yatış süresi (ort ± SD)	70 ± 64	51 ± 53	0,15
Enfeksiyon öncesi antibiyotik kullanımı			
Sefalosporin	14 (56)	27 (38,6)	0,20
Karbapenem	12 (48)	25 (35,7)	0,40
Aminoglikozid	2 (8)	3 (4,3)	0,44
Glikopeptid	8 (33,3)	12 (17,1)	0,17
Antifungal	0 (0)	6 (8,6)	0,05

Tablo II: KDE enfeksiyonu risk faktörleri (çok değişkenli analiz).

	p değeri	OR	% 95 GA
Yaş	0,91	1,01	0,98-1,03
SAPS II skoru	0,03	0,95	0,92-0,99
YBÜ' de yatış	0,04	8,5	2,25-32,51
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı	0,01	1,5	1,3-1,7

Tablo III: KDE ile enfekte hastaların klinik özellikleri ve tedavide kullanılan antibiyotikler.

Hasta	Yaş/ cinsiyet	Yatış tanısı	Enfeksiyon tipi/ bölgesi	Duyarlılık sonucuna göre tedavi	Sonuç
1	42/E	Hematolojik	Primer KDİ	Tedavisiz	Eksitus
2	43/K	Hematolojik	HKP	Tedavisiz	Eksitus
3	29/E	Enfeksiyon	Primer KDİ	Colistin+ meropenem	Eksitus
4	90/E	Solunumsal	VİP	Sefepim	Şifa
5	53/E	Enfeksiyon	Kateter ilişkili KDİ	İmipenem+amikasin	Şifa
6	47/E	Enfeksiyon	CAE	Siprofloksasin	Şifa
7	71/K	Nörolojik	ÜSE	Sefepim+sulbaktam+gentamisin	Şifa
8	42/E	Enfeksiyon	VİP	Sefaperazon-sulbaktam	Şifa
9	54/K	Enfeksiyon	İAE	İmipenem+amikasin	Şifa
10	91/E	Tramva-acil cerrahi	VİP	Sefepim	Eksitus
11	90/K	Tramva-acil cerrahi	Kateter ilişkili KDİ	Piperasilin-tazobaktam	Eksitus
12	86/K	Metabolik-dahili	VİP	İmipenem	Eksitus
13	72/E	Enfeksiyon	ÜSE	Pierasilin-tazobaktam+amikasin	Şifa
14	75/E	Enfeksiyon	İAE	İmipenem+amikasin	Eksitus
15	61/E	Nörolojik	VİP	Doripenem+amikasin	Şifa
16	74/E	Enfeksiyon	Primer KDİ	Sefaperazon-sulbaktam+amikasin	Eksitus
17	59/E	Planlı cerrahi	YDE	Ampisilin-sulbaktam+gentamisin	Şifa
18	79/E	Nörolojik	VİP	Ertapenem	Şifa
19	88/E	Nörolojik	VİP	Sefaperazon-sulbaktam	Eksitus
20	21/E	Tramva-acil cerrahi	Kateter ilişkili KDİ	İmipenem+ netilmisin	Eksitus
21	47/E	Tramva-acil cerrahi	Primer KDİ	Trimetoprim sulfametoksazol+ piperasilin-tazobaktam	Şifa
22	48/K	Tramva-acil cerrahi	ÜSE	Sefepim	Şifa
23	57/E	Planlı cerrahi	CAE	Ertapenem	Şifa
24	62/E	Tramva-acil cerrahi	VİP	Piperasilin-tazobaktam	Şifa
25	91/K	Nörolojik	ÜSE	Colistin+Piperasilin-tazobaktam	Eksitus

E: Erkek, **K:** Kadın, **KDİ:** kan dolaşım enfeksiyonu, **VİP:** ventilatör ilişkili pnömoni, **HKP:** hastane kökenli pnömoni, **ÜSE:** kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu, **CAE:** cerrahi alan enfeksiyonu, **YDE:** yumuşak doku enfeksiyonu, **İAE:** intraabdominal enfeksiyon.

veriler ile ülkemizde KDE %5'i geçmeyen oranlarda bildirilmektedir ancak *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direncinin 1 yıl içinde %5' den %20'ye çıktığını rapor eden merkezler bulunmaktadır (8,18). Hastanemizde Ocak 2010 itibari ile KDE enfeksiyonları tespit edilmeye başlanmış olup Mart 2014' e kadar bu nedenle takip edilen 25 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam hasta sayısı

fazla olmamakla birlikte etkenin tespit hızında artış olması nedeni ile enfeksiyona neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması hedeflenmiştir (19).

Ülkemizde Balkan ve ark. tarafından KDE' nin etken olduğu 36 invaziv enfeksiyona sekonder bakteremili

hastanın değerlendirildiği çalışmada izole edilen etkenlerin 26 (%72.2)'si *K.pneumoniae*, 8 (%22.2)'i *E.coli*, 2 (%5.5)'si *E.aerogenes* olarak bildirilmiştir (20). Hasta grubumuzda da benzer olarak yirmi beş hastanın 20 (%80)'sinde *K.pneumoniae*, 2 (%8)'sinde *E. coli*, 2 (%8)'sinde *E. cloaca* ve 1 (%4)'inde *E. aerogenes* tespit edilmiştir.

Literatürde KDE enfeksiyonu risk faktörlerinin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastaların değerlendirildiği çalışmalarda yaş ve cinsiyetin karbapenem direnci açısından anlamlı değişkenler olmadığı rapor edilmiştir (1). Çalışmamızda da olgu grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır.

YBÜ yatışının KDE enfeksiyonu riskini 3.36 - 17.4 kat artırdığı bildirilmiştir (3,21). Çalışmamızda ülkemizde ve yurtdışında yapılan ve geniş hasta grubu içeren çalışmalara benzer olarak YBÜ yatış öyküsü risk faktörü olma açısından bağımsız değişken olarak saptanmış ve KDE enfeksiyonu riskinde 8.5 kat artışa yol açtığı belirlenmiştir (95% GA: 2,25-32,51; p = 0.04).

Hastayla ilişkili risk faktörleri değerlendirildiğinde KD *K. pneumoniae*'nin etken olduğu hasta grubu ile karbapenem duyarlı *K. pneumoniae*'nin etken olduğu ya da hiç *K. pneumoniae* izole edilmeyen iki ayrı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada DM, KVS hastalığı, pulmoner hastalık, renal hastalık, karaciğer hastalığı, malignite, immünsupresyon ve nörolojik hastalıklar değerlendirilmiş, tek değişkenli analiz sonuçlarına göre KD *K. pneumoniae*'nin etken olduğu hasta grubu ile hiç *K. pneumoniae* izole edilmeyen kontrol grubu arasında hastaya ait olası risk faktörlerinden nörolojik hastalık (p=0.001, OR:6.7; %95 GA: 2.1 -21.4) dışında anlamlı farklılık olmadığı rapor edilmiştir (9). Çalışmamızda da benzer olarak hasta grupları DM, KVS hastalığı, KBY, malignite, immünsupresyon, dekübit varlığı, pulmoner hastalık gibi hastaya ait risk faktörleri açısından karşılaştırıldı, tek değişkenli analizde değerlendirilen bu faktörler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Farklı çalışmalarda antibiyotik kullanımının KDE enfeksiyonu açısından anlamlı risk faktörü olduğu, antibiyotik gruplarının ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise imipenem kullanımının bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (3,9-11). Çalışma grubumuzda sağlık bakımı ile ilişkili değişkenlerden son 3 ayda antibiyotik kullanımının KDE enfeksiyonu için anlamlı risk faktörü olduğu bulundu (OR, 1.1; %95 Cl, 1.3-1.7). Ancak kullanılan antibiyotik grupları (karbapenem, sefalosporin, aminoglikozid, antifungal, glikopeptid) açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sağlık bakımı ile ilgili olarak çalışmamıza benzer değişkenlerin incelendiği bir çalışmada tek değişkenli analizde MV desteği almış olmak (p < 0.001), invaziv girişimler (p < 0.001) ve üriner kateter kullanımı (p < 0.001),

anlamlı risk faktörleri olarak tespit edilmiş ancak aynı değişkenler çok değişkenli analiz ile değerlendirildiğinde anlamlı kalan olmamıştır (22).

YBÜ'lerde gelişen KD *K. pneumoniae*'nin etkenler arasında yer aldığı hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada SAPS II skoru yüksekliğinin 28 günlük mortalite için anlamlı risk faktörü olduğu, çok ilaca dirençli *A. baumannii*'nin etken olduğu ventilatör ilişkili pnömonilerin değerlendirildiği bir çalışmada ise SAPS II skoru yüksekliğinin *A. baumannii* enfeksiyonu için anlamlı risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (22,23). Charlson komorbidite indeksi yüksekliğinin dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon gelişiminde artış ile ilişkili olduğu ve bu hasta gruplarında mortalite için önemli bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (23). Yoğun bakım ünitelerinde dirençli gram negatif mikroorganizmaların kolonizasyonu açısından APACHE II yüksekliğinin anlamlı risk faktörü olduğu bildirilmektedir (24). Çalışmamızda hasta durumunun ciddiyetinin değerlendirilmesi amacı ile Charlson skoru ve hastaların hastaneye kabullerindeki GKS, APACHE II ve SAPS II skorları hesaplandı. Charlson skoru, GKS ve APACHE II skorlarının olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında yakın değerlerde olduğu ve bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. SAPS II skoru ise olgu grubunda tek değişkenli (p= 0.04) ve çok değişkenli analizde (p= 0.03) anlamlı olarak yüksek saptandı.

Yedi yüz yirmi hastanın değerlendirildiği bir çalışmada KD *Klebsiella spp.* suşlarına en etkili antibiyotikler sırası ile amoksisilin klavulonat, kolistin, TMP-SXT, piperasiline-tazobaktam, siprofloksasin, gentamisin, amikasin (%100, %100, %88,1, %80,9, %73,8, %71,4, %59,5) olarak rapor edilmiştir (3). Tıjet ve ark. tarafından KPC-üreten klinik izolatların duyarlılıklarının değerlendirildiği bir çalışmada ise en duyarlı antibiyotikler sırası ile tigesiklin (%100), kolistin (%93), gentamisin (%53,3) olarak bulunmuş, amikasin ve tobramisin duyarlılıkları sırası ile %23,3 ve %6,7 olarak bildirilmiştir (25). Çalışmamızda izole edilen suşlara en etkili antibiyotik grubunun aminoglikozidler (amikasin %76, gentamisin %60, tobramisin %48 duyarlı) olduğu tespit edildi. TMP-SXT (%48), sefepim (%32), siprofloksasin (%28) sırası ile aminoglikozidler takip eden antibiyotikler olarak belirlendi.

Köseoğlu ve ark. tarafından KDE' nin etken olduğu 23 hastanın 9'unun (%39) eksitus olduğu bildirilmiştir (26). Çalışmamızda olgu grubunda olguların 11'i (%44), kontrol grubunda olguların 30'u (%42) eksitus oldu, mortalite açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,0).

KDE için tedavi önerileri kısıtlı olmakla birlikte polimiksiner, aminoglikozidler ve tigesiklinin KDE enfeksiyonlarının

tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olduğu, rifampisin ve yüksek doz meropenemin de tedavi alternatifleri olabileceği bildirilmektedir (27,28). Bu çalışmaya alınan hastaların tedavisinde monoterapi olarak sefepim, ertapenem, siprofloksasin, imipenem, sefaperazon - sulbaktam, piperasilin - tazobaktam tedavileri, kombinasyon tedavisi olarak da karbapenem-aminoglikozid, karbapenem-kolistin, piperasilin-tazobaktam - amikasin/ kolistin/ TMP-SXT, sefaperazon - sulbaktam - amikasin, sulbaktam ampisilin - gentamisin ve sefepim - sulbaktam - gentamisin seçenekleri kullanılmıştır.

KD gram negatif basillere karşı kullanılmakta olan kolistin/ karbapenem dahil birçok kombinasyon tedavisi için kombinasyon tedavilerinin daha iyi olduğuna dair yeterli kanıtı dayalı veri olmadığı ve bu konuda net bir öneriye ulaşılamayacağı vurgulanmaktadır (15,29). Diğer yandan Lee ve Burgess tarafından yapılan kombinasyon tedavisi ve monoterapinin karşılaştırıldığı bir çalışmada monoterapi alan hastalarda tedavi başarısızlığının anlamlı şekilde daha fazla olduğu rapor edilmiştir (sırası ile %49 - %5; p=0.01). Kombinasyon tedavileri kendi aralarında karşılaştırılmış,

tedavi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (13). Çalışmamızda kombinasyon tedavisi alan 10 hastanın 6'sında klinik yanıt alınmış ancak 4'ünde klinik yanıt sağlanamamıştır. Monoterapi alan 13 hastada ise 10 hasta için klinik yanıt sağlanırken, 3'ünde klinik yanıt alınamamıştır (p=0.10)

SONUÇ

Karbapenem direnci ile ilgili sağlık merkezi ve bölgesel verilerin ortaya konulması; bu doğrultuda kontrol ve önlem değişikliklerinin planlanması gerekmektedir. Bu çalışma ile merkezimizde KDE ile enfekte hastaların demografik özellikleri ve enfeksiyon oluşumundaki risk faktörleri değerlendirilmiştir. Bu konuda daha geniş olgu grupları içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Not: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir. Çalışmamız herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir. Çalışma özeti ECCMID 2016 Kongresi'nde e-poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-106.
- Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, Kassis I. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect* 2013;83 (4):307-13.
- Dizbay M, Tunccan OG, Karasahin O, Aktas F. Emergence of carbapenem resistant *Klebsiella* spp. infections in a Turkish university hospital: Epidemiology and risk factors *J Infect Dev Ctries* 2014; 8 (1):44-9.
- Facility Guidance for Control of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) November 2015 Update. <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/>
- Sanchez GV, Master RN, Clark RB, Fyyaz M, Duvvuri P, Ekta G, Bordon J. *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial drug resistance, United States, 1998-2013. *Emerg Infect Dis* 2013;19 (1):133-6.
- Curiao T, Morosini MI, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2010;65 (8):1608-14.
- Mendes RE1, Mendoza M, Banga Singh KK, Castanheira M, Bell JM, Turnidge JD, Lin SS, Jones RN. Regional resistance surveillance program results for 12 Asia-Pacific nations (2011). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57 (11):5721-6.
- Leblebicioglu H, Cakir N, Celen M, Kurt H, Baris H, Laeuffer J. Comparative activity of carbapenem testing (the COMPACT study) in Turkey. *BMC Infect Dis* 2012;12:42.
- Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1028-33.
- Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: Risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:666-71.
- Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, Lachish T, Raveh D. Carriage rate of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hosp Infect* 2010; 74:344-9.

12. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, Georgousi K, Tzouveleki LS, Tassios PT, Bamia C, Petrikos G. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1868-73.
13. Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2012; 13:11:32.
14. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(2):654-63.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 20th informational supplement document M100-S20. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI, (2010).
16. Gaynes RP, Culver DH. Resistance to imipenem among selected gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:10-4.
17. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. 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.
18. Senbayrak Akcay S, Inan A, Cevan S, Ozaydin AN, Cobanoğlu N, Ozyurek SC, Aksaray S. Gram-negative bacilli causing infections in an intensive care unit of a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2014;14:8(5):597-604.
19. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonları Sürveys Sistemi. 2010-2014 yılı etken dağılım ve antibiyotik direnç raporları. infline.saglik.gov.tr.
20. Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, Kuşkuçcu M, Midilli K, Şemen V, Aras S, Yemişen M, Mete B, Özaras R, Saltoğlu N, Tabak F, Öztürk R. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Treatment and survival. *Int J Infect Dis* 2014;26:51-6.
21. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(3):1028-33.
22. Chusri S, Silpapojakul K, McNeil E, Singkhamanan K, Chongsuvivatwong V. Impact of antibiotic exposure on occurrence of nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection: A case control study. *J Infect Chemother* 2015;21(2):90-5.
23. McGregor JC, Kim PW, Perencevich EN, Bradham DD, Furuno JP, Kaye KS, Fink JC, Langenberg P, Roghmann MC, Harris AD. Utility of the chronic disease score and Charlson Comorbidity Index as comorbidity measures for use in epidemiologic studies of antibiotic-resistant organisms. *Am J Epidemiol* 2005;161(5):483-93.
24. DalBen MF, Basso M, Garcia CP, Costa SF, Toscano CM, Jarvis WR, Lobo RD, Oliveira MS, Levin AS. Colonization pressure as a risk factor for colonization by multiresistant *Acinetobacter* spp and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(8):1128-33.
25. Tijet N, Sheth PM, Lastovetska O, Chung C, Patel SN, Melano RG. Molecular characterization of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae in Ontario, Canada, 2008-2011. *PLoS One* 2014;9(12):e116421.
26. Köseoğlu Eser O, Altun Uludağ H, Ergin A, Boral B, Sener B, Haşçelik G. Carbapenem resistance in ESBL positive Enterobacteriaceae isolates causing invasive infections. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(1):59-69.
27. Zavascki AP, Bulitta JB, Landersdorfer CB. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11(12):1333-53.
28. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75(2):115-20.
29. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E. Combination therapy for carbapenem resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(9):2305-9.