



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**İMMÜNKOMPROMİZE HASTALARDA GÖRÜLEN
BAKTERİYEMİLERDEN İZOLE EDİLEN ETKENLER VE
ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PROFİLLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike Hamiyet DEMİRKAYA

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Özlem KURT AZAP**

Aralık, 2013



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**İMMÜNKOMPROMİZE HASTALARDA GÖRÜLEN
BAKTERİYEMİLERDEN İZOLE EDİLEN ETKENLER VE
ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PROFİLLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike Hamiyet DEMİRKAYA

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Özlem KURT AZAP**

Aralık, 2013

TEŞEKKÜR

Kuruluşundan bu yana Başkent Üniversitesi bünyesinde çalışan tüm akademisyenlere, uzmanlık eğitimim boyunca bana ve çalışma arkadaşlarıma özgür düşünce ve çalışma ortamı sağladığı için Rektörümüz Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a, sadece bilim insanı ve eğitmen olarak değil aynı zamanda bir anne gibi eksiklerimizi tamamlayan, değerli tecrübelerini ve bilgilerini bizimle paylaşan Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe Hande Arslan'a minnettarlığımı sunarım.

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren benden ve çalışma arkadaşlarımdan bilimsel ve sosyal anlamda hiçbir desteği esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında sabırla yanımda olan ve sadece akademisyen olarak değil insan olarak örnek aldığım sevgili ablam ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Özlem Kurt Azap'a, asistanlığımın ilk yılında birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve ayrılmaktan üzüntü duyduğum gülyüzlü ve yardımsever hocam Sayın Prof. Dr. Funda Ergin Timurkaynak'a, bildiği herşeyi benimle paylaşan, zorlandığım her durumda ve her konuda sonuna kadar yardımcı olan kendisinden çok şey öğrendiğim sabırlı ve değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yeşilkaya'ya, tezimin istatistik aşamasında bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Mehtap Akçıl Ok'a, birlikte çalışmanın bir şans olduğunu düşündüğüm, en zor asistanlık günlerimi verdiği güven duygusuyla ve yardımlarıyla atlattığım değerli çalışma arkadaşım Dr. Onur Özalp'e, asistanlığım boyunca hepsi dostum ve ablam haline gelen mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına çok teşekkür ederim.

En zor günlerimde hep yanımda olan, çok şey paylaştığım ve daha da paylaşacak olduğum sevgili dostlarım Elçin Erdoğan, Nadire Dinç ve Emel Tahir'e, akli, bilgisi, tecrübesi ve uzak görüşlülüğüyle her zaman yol göstericim olan babam Kenan Demirkaya, varlığımı borçlu olduğum güzel annem Havva Demirkaya, kardeşlerim ve en iyi arkadaşlarım Pervin Naile Demirkaya ve Meryem Demirkaya'ya destekleri için çok teşekkür ederim.

Dr. Melike Hamiyet DEMİRKAYA

Aralık 2013

ÖZET

İMMÜNKOMPROMİZE HASTALARDA GÖRÜLEN BAKTERİYEMİLERDEN İZOLE EDİLEN ETKENLER VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIK PROFİLLERİ

Bakteriyemi immünekompromize hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde 1 Ocak 2012 ve 30 Temmuz 2013 tarihleri arasında izlenen immünekompromize hastalarda gelişen bakteriyemiler, etken dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda BACTEC 9240 (Becton Dickinson®) otomatize kan kültürü sistemi ile kan kültüründe “anlamlı” üreme saptanan hastalardan immünekompromize olanlar çalışmaya dahil edildi. Bu çalışmada immünekompromize olarak tanımlanan hasta grubunu, solid organ nakil hastaları (böbrek-karaciğer) ve bakteriyemiden önceki bir ay içinde kemoterapi almış malignite hastaları (hematoloji-onkoloji) oluşturdu. Her bakteriyemi atağı, hastanın demografik verileri, laboratuvar sonuçları, bakteriyemi türü ve kaynağı, etken bakteri ve antibiyotik duyarlılıkları açısından bir forma kaydedildi. Bakteriyemiler kaynağına göre ve ortaya çıkış şekline göre iki farklı şekilde sınıflandırıldı. Kaynağına göre yapılan sınıflamada bakteriyemiler öncelikle primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrıldı. Primer bakteriyemiler ise kendi içinde kateter ilişkili ve kateter ilişkisiz olmak üzere ikiye ayrıldı. Ortaya çıkış şekline göre bakteriyemiler ilk bakteriyemi, konkomitant, persistan ve polimikrobiyal olarak gruplandırıldı. Bakteriyemiler immünekompromize hasta grupları dikkate alınarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS® 11 programı kullanıldı, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bu prospektif çalışma 130 immünekompromize hastada görülen 167 bakteriyemi atağından oluştu. Hastaların 76'sı (%58.4) kadın, 54'ü (%41.6) erkek idi. Yaş ortalaması 58.5 ± 15.17 olarak saptandı. Atakların 49'u (%29.3) nakil hastalarında, 118'i (%70.7) malignite hastalarında görüldü. Yirmidokuz hastada birden fazla bakteriyemi görüldü. Yüzaltmışyedi bakteriyemi atağının dağılımı, 145 (%86.8) ilk bakteriyemi, 9 (%5.4) konkomitant, 8 (%4.8) persistan ve 5 (%3) polimikrobiyal şeklindeydi. Kaynağına göre yapılan sınıflamada 87 primer bakteriyemi (%30 kateter ilişkili, %70 kateter ilişkisiz) ve 80 sekonder bakteriyemi saptandı. Primer kateter ilişkisiz bakteriyemiler hematolojik malignite hastalarında en sık görülen bakteriyemi türü iken diğer immünesupresyon

gruplarının hepsinde (böbrek-karaciğer nakil, onkolojik malignite) en sık görülen tür sekonder bakteriyemi idi ($p=0.016$). Gram negatif bakteriler sekonder bakteriyemilerde primer bakteriyemilerden daha sık görüldü ($p=0.000$) ayrıca hem nakil hem malignite hasta grubunda en sık görülen etkenler gram negatif ajanlardı. Çalışmada en sık izole edilen bakteri *E.coli* (%46.1) idi. *E.coli* suşlarındaki GSBL pozitifliği %51 idi. İkinci en sık gram negatif etken olan *Acinetobacter baumannii* suşlarında XDR oranı %73 idi.

Çalışmanın sonunda gram negatif bakterilerin hastanemizde immünkompromize hastalarda görülen bakteriyemilerde en sık izole edilen etkenler olduğu saptanmıştır. Tedavisi zor enfeksiyonlara yol açan XDR *A.baumannii* suşlarının artan sıklığı da dikkat çekicidir.

Anahtar Kelimeler: İmmünkompromize hasta, bakteriyemi, etken dağılımı, direnç oranları

ABSTRACT

THE DISTRIBUTION AND ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY PROFILES OF ETIOLOGIC AGENTS ISOLATED FROM BACTEREMIA EPISODES AMONG IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

Bacteremia is the leading cause of morbidity and mortality among immunocompromised patients. The aim of this study is to evaluate the etiology of bacteremia and the antibiotic susceptibilities of etiologic agents among immunocompromised patients followed up at Baskent University Ankara Hospital from January 1st 2012 to July 30th 2013.

The immunocompromised patients who had ‘significant’ positive blood cultures which were isolated by automatic blood culture system BACTEC 9240 (Becton Dickinson®) at the Microbiology Laboratory of Başkent University Ankara Hospital were included in the study. The definition of “immunocompromised patients” consisted of solid organ transplant recipients (kidney, liver) and hemato-oncologic malignancy patients with a history of chemotherapy in the last month before bacteremia. Each bacteremia episode was recorded on a form regarding the patient’s demographic data, laboratory results, kind of bacteremia, source of bacteremia, name and antibiotic susceptibility of bacteria. Two classifications were used for bacteremias. First classification was made according to source of bacteremia: as primary and secondary bacteremia. Primary bacteremias were divided into two groups; as catheter-related and catheter-unrelated. Second classification was made according to occurrence of bacteremia; first bacteremia episode, concomitant, persistent and polymicrobial. The etiologic agents of bacteremia episodes were compared regarding the immunocompromised patient groups. SPSS® version 11.0 was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

This prospective study comprised of 167 bacteremia episodes in 130 consecutive immunocompromised patients. Seventy-six (58.4%) patients were female and fifty-four (41.6%) patients were male. The mean age of patients was 58.5 ± 15.17 . Forty-nine of the episodes (29.3%) were seen in solid organ recipients and 118 episodes (70.7%) were seen in patients with malignancy. Twenty-nine patients had more than one bacteremia episodes. The distribution of 167 bacteremia episodes were: 145 (86.8%) first bacteremia episode, 9 (5.4%) concomitant, 8 (4.8%) persistent, 5 (3%) polymicrobial bacteremia. There were 87

primary (30:catheter-related, 70:catheter-unrelated) and 80 secondary bacteremias according to the source of bacteremias. The primary catheter-unrelated bacteremia was the most common type of bacteremia in patients with hematological malignancy but in all of the other immunosuppressive groups (renal-liver transplantation, solid organ malignancy) secondary bacteremia was the most common type of bacteremia ($p=0.016$). Gram negative microorganisms were more commonly seen in secondary bacteremia episodes than primary bacteremia episodes ($p=0.000$). Also gram negative bacteria were the most common agents in both transplant and malignancy groups. *E.coli* was the most commonly isolated (46.1%) bacteria in this study. Fiftyone percent of the *E.coli* isolates were ESBL positive. *Acinetobacter baumannii* was the second most common gram negative agent and the ratio of XDR isolates among *Acinetobacter* isolates was 73%.

Gram negative bacteria are the most common causative agents of bacteremia in immunocompromised patients in our hospital. The rising ratio of XDR *A.baumannii* is a striking problem which causes difficult-to-treat infections.

Key Words: Immunocompromized patients, bacteremia, etiologic agents, antimicrobial susceptibility

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İMMÜN YETMEZLİK.....	2
2.1.1. Tanımlar	2
2.1.2. Enfeksiyonlara Yatkınlık.....	3
2.2. BAKTERİYEMİ	3
2.2.1. Tanımlar	3
2.2.2. Sıklık	5
2.2.3. Etken Dağılımı	6
2.2.4. Risk Faktörleri	7
2.2.5. Klinik.....	7
2.3. ÇOK İLACA DİRENÇLİ BAKTERİLER	8
2.3.1. Tanımlar	8
2.3.2. Sıklık	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM	10
3.1. TANIMLAR.....	10
3.2. GEREÇ.....	12
3.3. HASTA GRUBU	12
3.4. YÖNTEM.....	12
4. BULGULAR.....	14
4.1. TANIMLAYICI BULGULAR	14
4.2. ETKENLER	15
4.3. ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI.....	19
4.4. ÇOK İLACA DİRENÇLİ BAKTERİLER	20

4.5. BAKTERİYEMİ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	20
4.6. ÖLÜM ORANLARI	22
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	26
7. KAYNAKLAR	28
8. EKLER	32
EK 1. İmmün kompromize hastalarda gelişen bakteriyemilerde etken dağılımını ve antibiyotik direnç oranlarını belirlemeye yönelik hasta bilgileri formu	32

KISALTMALAR DİZİNİ

SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
AIDS	: Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
IL	: İnterlökin
CMV	: Sitomegalovirüs
EBV	: Epstein- Barr virüs
HBV	: Hepatit B virüsü
spp.	: Türler
kob	: Koloni oluşturan birim
DTP	: Differential time to positivity
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
KNS	: Koagülaz negatif stafilokok
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
ÇİD	: Çok ilaca dirençli
ECDC	: European Center for Disease Prevention and Control
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
PDR	: Pan-drug resistant
XDR	: Extensively drug resistant
MDR	: Multi-drug resistant
MRSA	: Metiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok
MRKNS	: Metisiline dirençli kogülaz negatif stafilokok
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CRP	: C-Reaktif Protein

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Bakteriyemi etkenlerinin genel dağılımı	15
Tablo 2. Gram negatif bakteriyemi etkenlerinin dağılımı	16
Tablo 3. Gram pozitif bakteriyemi etkenlerinin dağılımı	16
Tablo 4. Etkenlerin immunsupresyon gruplarına göre dağılımı	17
Tablo 5. Primer kateter ilişkili bakteriyemi etkenleri	17
Tablo 6. Primer kateter ilişkisiz bakteriyemi etkenleri	18
Tablo 7. Sekonder bakteriyemi etkenleri	18
Tablo 8. Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları	19
Tablo 9. Bakteriyemi etkenlerine göre ölüm oranları	22

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde tıbbi teknoloji ve uygulamalardaki gelişmeler, sağkalımla beraber enfeksiyon hastalıklarının görülme riskini de arttırmaktadır. Toplumda ileri yaş grubunun artması, kronik hastalığı olanların yaşam süresinin uzaması, organ nakil ve kanser hastalarında immüsupresif ilaçların yaygın kullanımı, tanı ve tedavi amaçlı invazif girişimlerdeki artış enfeksiyon hastalıkları riskinin de artmasına sebep olmuştur (1). Bu enfeksiyon hastalıkları içerisinde en ağır seyreden ise bakteriyemidir. Hastanın kan kültüründe bakteri saptanması olarak tanımlanan bakteriyemi, tanı, tedavi ve prognoz açısından son derece önemlidir. Bakterilerin çeşitliliği ve direnç oranlarındaki artış tedavide sorunlar yaratmakta ve bu enfeksiyonlar yüksek mortaliteyle seyrebilmektedir. Bakteriyemik hastalardaki mortalitenin, bakteriyemik olmayanlara oranla 12 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Nedenlerinden biri bakteriyemi olan ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri ile birlikte seyreden sepsisin erken tanı ve doğru tedavisi mortalite oranlarını anlamlı derecede azaltmaktadır. Bu nedenle kan dolaşımı enfeksiyonlarında en uygun empirik antibiyotiğin seçiminde hastanın izlendiği birime özgü antibiyotik duyarlılık oranlarının bilinmesi yol gösterici olmaktadır (3).

Yapılan birçok çalışmada bakteriyemi için tanımlanan risk faktörleri nötropeni, uzamış hastaneye yatış, önceki antibiyotik kullanımı, steroid ve kemoterapi kullanımı, kateter kullanımı olarak sıralanmıştır (4,5).

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde 1 Ocak 2012 ve 30 Temmuz 2013 tarihleri arasında izlenen immünkompromize hastalarda gelişen bakteriyemiler, etken dağılımı ve antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın verileri, immünkompromize hastalarda empirik antibiyotik seçimine katkıda bulunabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İMMÜN YETMEZLİK

2.1.1. Tanımlar

Konağın kendi kalıtsal yapısına yabancılık özelliği taşıyan, özel yapıdaki moleküllere antijen ya da immünojen denir. Organizmanın antijenlere karşı gösterdiği tepkimelere de bağışık (immün) yanıt denir (6). Canlılığın devamı için gereken bir savunma sistemi olan bağışıklık sistemi, kompleman sistemi, hücresel ve humoral özgül yanıt gibi birbirleriyle bağlantılı karmaşık alt birimlerden oluşur (7). Genel olarak hücresel bağışıklık T lenfosit aracılığıdır ve intraselüler patojenlerin ve virüsle enfekte hücrelerin vücuttan eliminasyonunu sağlar. Humoral bağışıklık ise B lenfositlerin salgıladıkları immünglobulinler ile hücre dışı bakterileri elimine eder (7).

Bu sistemlerin zayıfladığı ya da immünojene karşı yanıtsız olduğu durumlar immünsupresyon (baskılanmış bağışıklık-immün yetmezlik) olarak adlandırılır ve enfeksiyon riskini artırır. İmmün yetmezlik doğuştan (primer) ya da edinilmiş olabilir (6).

Doğuştan immün yetmezlik: Genetik bozukluklara bağlı gelişir, genelde X'e bağlı geçiş gösterir. Primer antikor yetmezliği, hücresel immünyetmezlik, kompleman yetmezliği tabloları, fagosit defektleri ya da kombine immünyetmezlik durumları tanımlanmıştır (8).

Edinilmiş immünyetmezlik: Altta yatan bir hastalığa ya da günümüzde sıklıkla verilen immünsupresif tedaviye bağlı olabilir.

İmmünsupresyona neden olan hastalıklara örnekler, kemik iliği invazyonu yapan solid tümörler, miyelofibrozis, Felty sendromu ve AIDS (Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu) gibi durumlardır (8).

İmmünsupresyona neden olan tedaviler ise malign hastalıklarda kullanılan sitotoksik kemoterapotikler ve radyasyon ışınları ya da nakil hastalarında organ reddini önlemek için kullanılan bağışık yanıtı baskılayan ilaçlardır (6,7). Bu tedaviler çeşitli mekanizmalar ile immünsupresif etki gösterirler. Örneğin radyasyon ışınları lenfoid dokudaki mitotik aktiviteyi durdurur ve tüm antijenlere karşı immün yanıtı baskılar. Siklofosamid ve klorambusil gibi sitotoksik ilaçlar, DNA'yı (Deoksiribo Nükleik Asit) alkilleştirerek replikasyonu ve mitotik aktiviteyi durdurur ve böylece immün hücrelerin

ölümüne neden olur. Altı-merkaptopürin, azatioprin ve metotreksat, antimetabolik etki ile DNA sentezini durdurur ve lenfositlerin çoğalmasını engeller. Etki mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte glukokortikoidler dolaşımdaki lenfosit ve monosit sayısını azaltarak, İnterlökin-1 (IL-1) ve IL-2 üretimini baskılayarak ve granülosit fonksiyon bozukluğu yaparak immüsupresyona neden olurlar (6,7).

2.1.2 Enfeksiyonlara Yatkınlık

İmmünyetmezliği olan (immünkompromize) hastaların takibinde unutulmaması gerekenler şunlardır:

- İmmünkompromize hastaların enfeksiyon riski normal populyasyondan fazladır.
- Tedaviye yanıt daha geç ve daha zayıf olabilir bu nedenle erken tanı ve antimikrobiyal ajan seçimi büyük önem taşır.
- Belirti ve bulgular immünkompromize olmayanlara göre farklı seyredebilir, örneğin hasta nötropenik ise laboratuvar sonuçlarında lökositoz beklenmez ya da akciğer enfeksiyonu geçiriyorsa infiltrasyonu oluşturacak hücreleri olmadığı için bulgu saptanamayabilir.
- Farklı immünyetmezlik durumlarında farklı etkenler akla gelmelidir. Örneğin hücrel immüsupresyonda Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), İnfluenza virüsü, Hepatit B virüsü (HBV) gibi virüslerin ve *Mycobacterium tuberculosis*, *Leishmania* spp., *Salmonella* spp., *Brucella* spp. gibi hücre içi bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Hümorale immüsupresyonda ise pnömokok gibi kapsüllü piyojenik bakteriler öncelikle düşünülmelidir (7).

2.2. BAKTERİYEMİ

2.2.1. Tanımlar

Bakteriyemi, bakterinin kan dolaşımında bulunması olarak tanımlanır ve kan kültüründe üreme ile kanıtlanır. Bakteriyemiler farklı şekillerde gruplandırılabilir. Bakterinin kanda bulunma süresine göre geçici, aralıklı ya da devamlı olabilir.

Geçici bakteriyemi, membranlara minimal travmalar sırasında normal floranın parçası olan mikroorganizmaların kana karışması ile oluşur. Geçici bakteriyemiye en sık yol açan durumlar diş fırçalama, barsak hareketleri sırasında zorlanma, dental ve gastrointestinal medikal işlemlerdir (9).

Aralıklı bakteriyemi, ampiyem, peritonit, septik artrit gibi vücut boşluklarının enfeksiyonlarında ve selülit ya da abse gibi enfekte bölgedeki bakterilerin aralıklı olarak kana karışması ile oluşur (10).

Sürekli bakteriyemi, bakteriyel endokardit ya da enfekte kateter gibi intravasküler alandaki enfeksiyon odakları nedeniyle oluşur.

Bakteriyemiler kaynağına göre primer bakteriyemi ve sekonder bakteriyemi olmak üzere ikiye ayrılır. Bakteriyemilerin üçte birinde mikroorganizma kaynağı belirlenemeyebilir (10).

Primer bakteriyemi, bir doku ya da organın enfeksiyon kaynağı olarak gösterilemediği bakteriyemidir. Primer bakteriyemiler ise kateter ilişkili ve kateter ilişkisiz olmak üzere iki grupta incelenir. Primer bakteriyemilerin %87'si kateter ilişkilidir (11). Kateter ilişkili bakteriyemi tanısını koymak için farklı yöntemler mevcuttur ancak altın standart, aynı mikroorganizmanın hem periferik hem de kateter ucu kültüründe üretilmesidir (12). Birçok hastanın kateteri çekilemediği ya da kateter ucu kültürü yapılmadığı için bu yöntem her zaman kullanılamaz. Bu nedenle literatürde farklı yöntemlerin kullanıldığı tanımlamalar yapılmıştır. En yaygın kullanılanlar Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) oluşturduğu tanımlamalardır (13).

Kateter ilişkili bakteriyemi; damar içi kateteri bulunan hastada

- enfeksiyonun klinik bulguları (ateş, üşüme-titreme, hipotansiyon vb.) ile birlikte
- periferik venden alınan en az bir kan kültüründe üreme olması,
- kateter dışı enfeksiyon kaynağının gösterilememesi ve

aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması

- 1- Kateter ucu kültüründe semikantitatif olarak 15 kob (koloni oluşturan birim) ve üzerinde, kantitatif olarak 1000 kob ve üzerinde bakterinin gösterilmesi,

- 2- Eş zamanlı olarak, aynı miktarda kan örnekleri alındığı durumda kateterden alınan kan kültürünün periferden alınandan en az 2 saat önce sinyal vermesi, (“Differential time to positivity”)
- 3- Kateterin bir lümeninden alınan kan kültüründe üreyen mikroorganizma sayısının kantitatif olarak, kateterin diğer lümeninden alınan kan kültüründe üreyen mikroorganizma sayısından ya da periferal venden alınan kan kültüründe üreyen mikroorganizma sayısından 3 kat fazla olması olarak tanımlanmaktadır (13).

Kateter ilişkisiz primer bakteriyemi ise herhangi bir doku, organ ya da damar içi kateterden kaynaklandığı gösterilemeyen bakteriyemidir.

Sekonder bakteriyemi, bir organ ya da dokudaki enfeksiyon etkeni mikroorganizmanın kana geçişi ile olur, aynı bakterinin idrar, solunum sekresyonu, dren sıvısı vb. örneklerin kültüründe ve eş zamanlı kan kültüründe gösterilmesi ile kanıtlanır.

2.2.2. Sıklık

Amerika Birleşik Devletleri’nde yıllık yaklaşık 751.000 ağır sepsis olgusu (14) ve 250.000 nozokomiyal bakteriyemi bildirilmektedir (1). Nozokomiyal bakteriyemi görülen hastaların %10’undan fazlasında malignite olduğu belirtilmektedir (1). Ayrıca malignite hastalarında görülen nötropenik ateş ataklarının %10-38’nin bakteriyemi ile seyrettiği bildirilmektedir (15,16). İspanya’da otolog kök hücre nakil alıcılarında en sık görülen enfeksiyöz komplikasyon bakteriyemi olup oranı %20 olarak saptanmıştır (17).

Ülkemizde nozokomiyal enfeksiyon hızları %1 ile %8.6 arasında değişmektedir. Kan dolaşımı enfeksiyonlarının nozokomiyal enfeksiyonlar içerisinde 2-3. sıralarda yer aldığı görülmektedir (18). Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitelerindeki nozokomiyal bakteriyemi insidansı %7.6-15.8 arasında bildirilmektedir (19,20). Pullukçu ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının %75’inden fazlasının primer kan dolaşımı enfeksiyonu olduğu ve primer bakteriyemilerin de %75’inin kateter ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

2.2.3. Etken Dağılımı

ABD’nde sitotoksik kemoterapinin uygulanmaya başlandığı 1960 ve 1970’li yıllarda nötropenik kanser hastalarında sıklıkla kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni gram negatif bakteriler iken, 1980 ve 1990’lı yıllarda cilt florasının kolonizasyonuna ve girişine olanak sağlayan damar içi plastik kateter kullanımının artması ile gram pozitif etkenler daha sık görülmeye başlanmıştır. Halen koagülaz negatif stafilocoklar (KNS) birçok merkezde en sık görülen etkenlerdir, enterik bakteriler ve non-fermentatif gram negatif bakteriler daha az sıklıktadır (21).

Son yıllarda yapılan Asya ve Avrupa kaynaklı çalışmalar da hematolojik maligniteli febril nötropenik hastaların bakteriyemi etkenlerinin sıklıkla gram pozitif bakteriler olduğunu göstermektedir (22, 23).

Polonya’dan Kawecki ve arkadaşlarının 2007 yılında yayımladıkları bir çalışmada solid organ nakli sonrası erken dönemde görülen bakteriyemilerin en sık etkeninin gram pozitif bakteriler olduğu vurgulanmıştır (24).

İspanya’dan Linares ve arkadaşları ise 2009 yılında yayımladıkları bir çalışmada erken dönem solid organ nakil hastalarında görülen bakteriyemilerin çoğunluğunun (:63) gram negatif bakterilerle geliştiğini ve ilk sırada *Escherichia coli* suşlarının olduğunu belirtmişlerdir (25).

Ülkemizde de Şerefhanoglu ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımladıkları bir çalışmada, Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi’nde 2005 ve 2009 yıllarında solid organ nakil hastalarında görülen erken ve geç dönem bakteriyemilerden en sık izole edilen etkenlerin gram negatif bakteriler olduğu bildirilmiştir (26).

Yeşilkaya ve arkadaşlarının Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi’nde 2004-2012 yılları arasında yaptığı çalışmada solid organ nakli hastalarındaki kan dolaşımı enfeksiyonları incelenmiş ve en sık izole edilen etkenin gram negatif bakteriler olduğu gözlenmiştir. Etken olan bakterilerin %28.7’si *E.coli* olarak raporlanmıştır (27).

Brezilya’nın Sao Paulo şehrindeki iki eğitim hastanesinde, 2000-2006 yılları arasında sadece böbrek nakil hastalarında görülen bakteriyemiler incelenmiştir. Bu çalışmada da gram negatif etkenler daha sık saptanmış olup *E.coli* (:30.3) en sık izole edilen etken olarak raporlanmıştır (28).

2.2.4. Risk Faktörleri

İspanya’da 2013 yılında yayımlanan ve 720 otolog kök hücre nakil hastasını içeren bir çalışmada bakteriyemi gelişimi için en önemli risk faktörü dokuz günden uzun süren nütropeni olarak bildirilmiştir. Gram negatif bakteriyemiler için özgül risk faktörü kinolon profilaksisi iken, gram pozitif bakteriyemiler için risk faktörleri beş günden uzun süren derin nütropeni ve total parenteral nutrisyon olarak bildirilmiştir (17).

Brezilya’nın Sao Paulo şehrindeki iki eğitim hastanesinde, 2000-2006 yılları arasında 185 böbrek nakil hastasında görülen bakteriyemilerin incelendiği bir çalışmada erken dönem (ilk 6 ay) bakteriyemileri için risk faktörleri; akut rejeksiyon, üriner stent varlığı ve kadavradan nakil olarak raporlanmıştır. Geç dönem kan dolaşımı enfeksiyonları için risk faktörleri ise akut rejeksiyon, Charlson ko-morbidite skorunun ≥ 3 olması ve kadavradan nakil olarak bildirilmiştir (28).

Fransa’da Bert ve arkadaşlarının yaptığı, karaciğer nakil hastalarında görülen 259 bakteriyemi atağını içeren bir çalışmada ise risk faktörleri; intra-abdominal enfeksiyon, re-operasyon ihtiyacı, uzun süreli damar içi kateter kullanımı ve akut allograft rejeksiyonu olarak saptanmıştır (30).

Finlandiya’da 2000 yılında yayımlanan bir çalışmada nakil öncesi hemodiyaliz programında olan böbrek nakil alıcılarının bakteriyemi riskinin periton diyalizi yapanlara göre üç kat fazla olduğu gösterilmiştir (31).

2.2.5. Klinik

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS)’ın enfeksiyon etkenine bağlı olduğu durum olarak tanımlanan sepsisin klinik belirti ve bulguları değişkendir. Genellikle vücut ısısı üşüme titreme ile yükselir ancak normal kalabileceği gibi, hipotermi de olabilir. Hiperventilasyon ve taşikardi enfeksiyona verilen sistemik yanıtın sonuçlarıdır. Her organ sisteminin yetmezlik belirtileri görülebilir. En sık görülenler dolaşım yetmezliğine bağlı hipotansiyon, solunum yetmezliğine bağlı ARDS (akut solunum sıkıntısı sendromu), böbrek yetmezliğine bağlı oligüri, anüri, asidoz, karaciğer yetmezliğine bağlı sarılıktır. Santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın oryantasyon bozukluğu, konfüzyon, letarji, ajitasyon ve şuurda küntlük gibi ensefalopati bulguları olması sepsisin önemli bir bulgusudur.

2.3. ÇOK İLACA DİRENÇLİ BAKTERİLER

2.3.1. Tanımlar

Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakteriler ve neden oldukları enfeksiyonların sıklığı tüm dünyada giderek artmakta ve kısıtlı antibiyotik seçenekleri nedeniyle tedavileri global bir sorun haline gelmektedir. Hem gram negatif hem gram pozitif bakteriler için geçerli olan bu durum aynı zamanda direnç açısından yeniden sınıflandırma ihtiyacını doğurmuştur. Henüz bir görüş birliği sağlanamamakla birlikte 2011 yılında European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'den uzmanlar bir araya gelerek terminolojiyi standardize etme önerisinde bulunmuşlardır. Yaygın kabul gören bu öneriye göre:

PDR (Pan-drug resistant); tüm antimikrobiyallere dirençli,

XDR (Extensively drug resistant); bir-iki ilaç dışında tüm antimikrobiyallere dirençli,

MDR (Multi-drug resistant); üç ya da daha fazla antimikrobiyal ilaç grubuna dirençli olarak kabul edilmiştir (32).

2.3.2. Sıklık

Çok ilaca dirençli bakterilerin görülme sıklığı ülkelere, hastanelere hatta birimlere göre değişkenlik göstermektedir. Febril nütropenik hastalarda ve allojenik kemik iliği nakil hastalarında kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni olarak metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli enterokok (VRE) gibi çok ilaca dirençli gram pozitif etkenlerin, %20 ile %50 arasında değişen oranlarla ilk sırada yer aldığı bildirilmiştir (33,34). Son yıllarda karaciğer nakil alıcılarında görülen kan dolaşımı enfeksiyonlarına bakıldığında bazı merkezlerde *S.aureus* suşlarındaki metisilin direnci %50'ye ulaşmaktadır (30).

Gram negatif bakterilerde de direnç oranlarında artış izlenmektedir. ABD'nden yayımlanan bir çalışmada solid organ nakil alıcılarında bakteriyemi etkeni olan *E.coli* suşlarında kinolon direnci %44, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitiflik oranı %8 olarak rapor edilirken (35), İspanya'dan yayımlanan bir çalışmada GSBL pozitiflik oranı %54 olarak bildirilmiştir (26).

Kore’de 2007 ve 2008 yıllarında n6trogenik ateş hastalarında yapılan bir çalışmada kan k6lt6rlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarındaki GSBL pozitiflik oranı (%79), *E.coli* suşlarından (%17) y6ksek bulunmuştur (36).

Yeşilkaya ve arkadaşlarının Başkent 6niversitesi Tıp Fak6ltesi Ankara Hastanesi’nde 2004-2012 yılları arasında yaptığı çalışmada solid organ nakil hastalarında g6r6len kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen *E.coli* suşlarında GSBL pozitiflik oranının %57.7 olduğu bildirilmiştir (27).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışmamızın Araştırma Kurulu ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay tarihi 02.05.2012 ve onay numarası KA12/116'dır.

3.1. TANIMLAR

Çalışmada kullanılan tanımlar aşağıdaki gibi kabul edildi:

İmmünkompomize hasta: Solid organ nakli, onkolojik ya da hematolojik malignite nedeniyle immüsupresif tedavi alan, 18 yaş ve üzerindeki hasta.

Malignite hastası: Onkolojik ya da hematolojik malignite tanısı ile izlenen ve son bir ay içinde kemoterapi almış hasta.

Solid organ nakli hastası: Böbrek, karaciğer ya da kalp nakli geçirmiş ve halen immüsupresif tedavi almakta olan hasta.

Ateş: Timpanik yolla ölçülen vücut sıcaklığının 38°C ve üzerinde olması.

Nötropeni: Tam kan sayımında polimorfonükleer hücre sayısının 500/mm³'ün altında olması.

Derin nötropeni: Tam kan sayımında polimorfonükleer hücre sayısının 100/mm³'ün altında olması.

Çalışmada bakteriyemiler kaynağına ve ortaya çıkış şekline göre iki farklı şekilde sınıflandırıldı. Kaynağına göre bakteriyemiler primer kateter ilişkili, primer kateter ilişkisiz ve sekonder bakteriyemi olarak sınıflandırıldı.

Primer kateter ilişkili bakteriyemi: Aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile birlikte periferal venden alınan en az bir kan kültüründe üreme olan ve kateter dışı enfeksiyon kaynağının gösterilemediği bakteriyemi;

- Kateter ucu kültüründe semikantitatif olarak 15 kob ve üzerinde bakterinin gösterilmesi,
- Kateterden alınan kan kültürünün periferden alındıktan en az 2 saat önce sinyal vermesi,

- Kateter giriş yerinde akıntı ya da inflamasyon bulgularının (kızarıklık, ödem, ağrı gibi) olması.

Primer kateter ilişkisiz bakteriyemi: Bir doku, organ ya da damar içi kateterin enfeksiyon kaynağı olarak gösterilemediği bakteriyemi.

Sekonder bakteriyemi: Kan kültüründe üreyen bakterinin eş zamanlı olarak idrar, solunum sekresyonu, karın içi dren sıvısı ya da yara yeri gibi başka bir kültür örneğinde daha üremesi ile birlikte olan bakteriyemi.

Bakteriyemiler ortaya çıkış şekline göre ilk bakteriyemi, persistan, konkomitant ve polimikrobiyal bakteriyemi olarak sınıflandırıldı.

Persistan bakteriyemi: Uygun antibiyotik tedavisinin 72 saati dolmasına rağmen kan kültüründe aynı bakterinin üremeye devam etmesi,

Konkomitant bakteriyemi: İlk pozitif kan kültüründen sonraki yedi gün içinde başka bir bakterinin kan kültüründe üremesi,

Polimikrobiyal bakteriyemi: Aynı kan kültüründe birden fazla bakterinin üremesi,

İlk bakteriyemi atağı: Yukarıdaki üç tanıma uymayacak şekilde kan kültüründe bakteri üremesi olarak kabul edildi.

Bakteriler antibiyotik direnç durumuna göre PDR, XDR ve MDR olarak gruplandırıldı.

PDR bakteriler: Tüm antibiyotiklere dirençli bakteriler,

XDR bakteriler: Kullanılabilecek bir antibiyotik (kolistin gibi) dışında tüm antibiyotiklere dirençli olan bakteriler,

MDR enterik bakteriler: Üçüncü kuşak sefalosporinler, trimetoprim sulfametoksazol, kinolonlar ve aminoglikozidler olarak belirlenen dört antibiyotik grubunun en az üçündeki en az bir antibiyotiğe dirençli enterik bakteriler,

MDR Acinetobacter ve Pseudomonas türleri: Karbapenem, antipsödomonal sefalosporin, kinolon ya da aminoglikozid grubu antibiyotiklerden en az üç gruptaki en az bir antibiyotiğe dirençli olan bakteriler olarak tanımlandı.

Gram pozitif bakterilerden MRKNS (metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok), MRSA (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) ve VRE (vankomisine dirençli enterokok) MDR bakteriler olarak tanımlandı.

ÇİD (Çok ilaca dirençli) bakteri: MDR ve XDR tanımına uyan tüm bakteriler çok ilaca dirençli bakteriler adı altında tanımlandı.

3.2. GEREÇ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda BACTEC 9240 (Becton Dickinson®) otomatize kan kültürü sistemi ile kan kültüründe “anlamli” üreme saptanan hastalardan immünkompromize olanlar çalışmaya dahil edildi. Kontamine örnekler çalışma dışında bırakıldı (37). Kan kültüründe üreyen bakteriler konvansiyonel identifikasyon yöntemleri ve gerektiğinde Phoenix® (Becton Dickinson®) gibi otomatize ve BBL Crystal® (Becton Dickinson®) gibi yarı-otomatize yöntemler kullanılarak tanımlandı. Antimikrobiyal duyarlılıkları ‘Clinical and Laboratory Standards Institute’ (CLSI) kriterlerine göre çalışıldı (38). Gram pozitif etkenlerin oksasilin ve vankomisin duyarlılık sonuçları, gram negatif etkenlerin üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin, amikasin, gentamisin, siprofloksasin, karbapenemler, trimetoprim sulfametaksazol duyarlılık sonuçları kaydedildi.

3.3. HASTA GRUBU

Bu çalışmada immünkompromize olarak tanımlanan hasta grubunu, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde 1 Ocak 2012 ve 30 Temmuz 2013 tarihleri arasında solid organ nakli, onkolojik ya da hematolojik malignite nedeniyle immünsupresif tedavi alan, 18 yaş ve üzerindeki hastalar oluşturdu. Malignite hastalarından tedavisi uzun zaman önce tamamlanan ve remisyonda olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Özellikle yakın zamanda (son bir ay) kemoterapi alanlar seçildi.

3.4. YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde 1 Ocak 2012 ve 30 Temmuz 2013 tarihleri arasında tedavi gören immünkompromize hastaların tanı ve tedavileri sırasında alınan kan kültürlerinde üreyen bakterilerden enfeksiyon etkeni kabul edilenlerin yol açtığı bakteriyemi atakları değerlendirmeye alındı. Her bakteriyemi atağı ve ait olduğu hasta için önceden hazırlanmış bir form dolduruldu. Bu form demografik verileri, risk faktörlerini (eşlik eden hastalıklar, nötropeni varlığı ve süresi, son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı,

son bir hafta içinde yoğun bakıma yatış, damar içi kateter varlığı, bakteriyemi sırasında aldığı antibiyoterapi, entübasyon, idrar kateterizasyonu), laboratuvar sonuçlarını, bakteriyemi türünü, sekonder bakteriyemi ise kaynağını, etken bakteri ve antibiyotik duyarlılıklarını ve hasta prognozunu içermektedir. Hasta verileri için kullanılan form Ek-1'de bulunmaktadır.

Elde edilen tüm bilgiler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 11 (SPSS Inc.,Chicago, IL, USA®) veri sistemine aktarıldı. Sürekli değişkenler (yaş ve laboratuvar bulguları) ortalama \pm standart sapma cinsinden, kategorik değişkenler (cinsiyet, eşlik eden hastalık, nötropeni durumu, antibiyoterapi durumu, ateş varlığı, bakteriyemi türü, sekonder odak, kullanılan damar yolu, entübasyon durumu, üriner kateterizasyon durumu, bakteriyemi etkeni, ateş varlığı) sayı ve yüzde dağılımı olarak sunuldu. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI BULGULAR

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde 1 Ocak 2012 ve 30 Temmuz 2013 tarihleri arasında izlenen, immünoyomprimize tanımına uyan ve bakteriyemi atağı geçiren 76'sı (%58.4) kadın, 54'ü (%41.6) erkek olmak üzere toplam 130 hasta alındı. Yaş ortalaması 58.5 ± 5.17 olarak saptandı. Çalışmaya alınan 130 hastada toplam 167 bakteriyemi atağı görüldü. Yüzbir hastada bir bakteriyemi atağı, yirmiiki hastada iki, altı hastada üç, bir hastada dört bakteriyemi atağı görüldü.

İmmünoyomprasyon durumuna göre hastalar iki ana gruba ayrıldığında hastaların 95'i (%73.1) malignite hastası, 35'i (%26.9) solid organ nakil hastası idi. İmmünoyomprasyon durumu ayrıntılandırıldığında ise hastaların 81'i (%62.2) onkolojik malignite hastası, 21'i (%16.2) böbrek nakil hastası, 14'ü (%10.8) karaciğer nakil hastası ve 14'ü (%10.8) hematolojik malignite hastası idi.

Hastalarda en sık görülen sistemik hastalık %23.8 (31) ile diabetes mellitus idi. Yüzaltmışyedi bakteriyemi atağının 25'inde (%15) hastalar nötropenik idi. Nötropenik 25 hastanın 12'si (%7.2) derin nötropenik dönemde idi. Atakların 110'nunda (%65.9) hastaların ateşi 38°C ve üzerinde idi. Ataklarının 74'ünde (%46.2) hastalar antibiyotik tedavisi altında idi.

Kaynağa göre yapılan sınıflandırmada sırasıyla bakteriyemilerin 80'i (%47.9) sekonder bakteriyemi, 61'i (%36.5) primer kateter ilişkisiz bakteriyemi ve 26'sı (%15) primer kateter ilişkili bakteriyemi idi. Primer bakteriyemilerin 61'i (%70) primer kateter ilişkisiz, 26'sı (%30) primer kateter ilişkili bakteriyemi idi.

Sekonder bakteriyemilerin enfeksiyon kaynakları sıklık sırasına göre: 34 atakta (%42.5) karın içi, 28 atakta (%35) üriner sistem, 16 atakta (%20) solunum sistemi ve 2 atakta (%2.5) yumuşak doku idi.

İmmünoyomprasyon grupları ayrı ayrı ele alındığında sekonder bakteriyemilerin en sık kaynağı, böbrek nakil hastalarında 9 atakta (%52.9) üriner sistem iken karaciğer nakil hastalarında 15 atakta (%93.8) karın içi olarak saptandı.

Hematolojik malignite hastalarında görülen sekonder bakteriyemilerin primer odakları 2 atakta (%50) üriner sistem, 2 atakta (%50) solunum sistemi iken onkolojik

malignite hastalarında sıklık sırasıyla ilk iki primer odak 17 atakta (%39.5) üriner sistem, 15 atakta (%34.9) karın içi idi.

Yirmibeş nötropenik atak incelendiğinde 22 atak (%88) malignite hastalarında, 3 atak (%12) nakil hastalarında görüldü. Nötropenik atakların 17'sinin (%68) primer kateter ilişkisiz bakteriyemi, 7'sinin (%28) sekonder bakteriyemi ve 1'inin (%4) primer kateter ilişkili bakteriyemi olduğu saptandı.

Bakteriyemilerin ortaya çıkış şekline göre yapılan sınıflandırmada ise 167 atağın 145'i (%86.8) ilk bakteriyemi, 9'u (%5.4) konkomitant bakteriyemi, 8'i (%4.8) persistan bakteriyemi ve 5'i (%3) polimikrobiyal bakteriyemi olarak saptandı.

4.2. ETKENLER

Polimikrobiyal atakların etkenleri ile birlikte 167 atakta, kan kültürlerinden toplam 172 bakteri suşu izole edildi. Bakterilerin 115'i (%66.9) gram negatif, 57'si (%33.1) gram pozitif suşlardı. Tüm bakteriyemilerde en sık izole edilen üç etken sırasıyla *E.coli* (%30.8), KNS (%15.1) ve *Acinetobacter baumannii* (%11) idi. Bakteriyemi etkenlerinin genel dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Tablo1. Bakteriyemi etkenlerinin genel dağılımı

Mikroorganizma adı	Sayı (%)
<i>Escherichia coli</i>	53 (30.8)
Koagülaz negatif stafilokok	26 (15.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19 (11)
<i>Enterococcus</i> spp.	18 (10.5)
<i>Klebsiella</i> spp.	17 (9.9)
<i>Pseudomonas</i> spp.	13 (7.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (5.2)
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (3.5)
<i>Streptococcus</i> spp	4 (2.4)
Diğer*	7 (4.1)
Toplam	172 (100.0)

* *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, *Brucella* spp.

Bakteriyemi etkeni olan gram negatif suşlar arasında en sık görülenler %46.1 ile *E.coli* ve sonrasında dikkat çekici bir şekilde %16.5 ile *A.baumannii* idi. Bakteriyemi etkeni olan Gram negatif bakterilerin dağılımı Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Gram negatif bakteriyemi etkenlerinin dağılımı

Mikroorganizma adı	Sayı (%)
<i>Escherichia coli</i>	53 (46.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19 (16.5)
<i>Klebsiella</i> spp.	17 (14.7)
<i>Pseudomonas</i> spp.	13 (11.3)
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (5.2)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3 (2.6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (1.7)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0.9)
<i>Brucella</i> spp.	1 (0.9)
Toplam	115 (100.0)

Gram pozitif suşlar arasında ise en sık görülenler %45.6 ile KNS ve sonrasında %31.7 ile enterokok türleri idi. Gram pozitif etkenlerin dağılımı Tablo 3’te gösterildi.

Tablo 3. Gram pozitif bakteriyemi etkenlerinin dağılımı

Mikroorganizma adı	Sayı (%)
Koagülaz negatif stafilokok	26 (45.6)
<i>Enterococcus</i> spp.	18 (31.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (15.8)
<i>Streptococcus</i> spp	4 (7.1)
Toplam	57 (100.0)

İmmüsupresyon durumuna göre etken dağılımı incelendiğinde her iki grupta da en sık izole edilen suşlar gram negatif bakterilerdi. Nakil hastalarında 37 (%74), malignite hastalarında 28 gram negatif bakteri suşu (%63.9) izole edildi. Etken dağılımında

immüsupresyon durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.203$). Etkenlerin immüsupresyon gruplarına göre ayrıntılı dağılımı Tablo 4’te gösterildi.

Tablo 4. Etkenlerin immüsupresyon gruplarına göre dağılımı

İmmüsupresyon	Gram negatif etken (%)	Gram pozitif etken (%)
Böbrek nakil	20 (71.4)	8 (28.6)
Karaciğer nakil	17 (77.3)	5 (22.7)
Hematolojik malignite	11 (57.9)	8 (42.1)
Onkolojik malignite	67 (65)	36 (35)

Kaynağına göre bakteriyemi türlerinin etken dağılımına bakıldığında KNS’ler hem primer kateter ilişkili bakteriyemide (%42.3) hem de primer kateter ilişkisiz bakteriyemide (%24.2) en sık etken olarak görüldü. Primer kateter ilişkili bakteriyemi etkenleri sıklık sırasına göre Tablo 5’te gösterildi.

Tablo 5. Primer kateter ilişkili bakteriyemi etkenleri

Mikroorganizma adı	Sayı (%)
Koagülaz negatif stafilokok	11 (42.3)
<i>Escherichia coli</i>	3 (11.5)
<i>Klebsiella</i> spp.	3 (11.5)
<i>Pseudomonas</i> spp.	3 (11.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3.8)
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (3.8)
<i>Enterobacter</i> spp	1 (3.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (3.8)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (3.8)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (3.8)
Toplam	26 (100.0)

Primer kateter ilişkisiz bakteriyemi etkenleri Tablo 6’da gösterildi.

Tablo 6. Primer kateter ilişkisiz bakteriyemi etkenleri

Mikroorganizma adı	Sayı (%)
Koagülaz negatif stafilokok	15 (24.2)
<i>Escherichia coli</i>	12 (19.4)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	7 (11.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (9.7)
<i>Klebsiella</i> spp.	5 (8.1)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (8.1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	4 (6.5)
<i>Streptococcus</i> spp	3 (4.8)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (3.2)
<i>Enterobacter</i> spp	2 (3.2)
<i>Brucella</i> spp.	1 (1.6)
Toplam	62 (100.0)

Çalışmada %47.9 ile en fazla görülen bakteriyemi türü olan sekonder bakteriyemilerin en sık etkeni %45.2 ile *E.coli* olarak tespit edildi. Sekonder bakteriyemi etkenleri sıklık sırasına göre Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Sekonder bakteriyemi etkenleri

Mikroorganizma adı	Sayı (%)
<i>Escherichia coli</i>	38 (45.2)
<i>Enterococcus</i> spp.	12 (14.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (13.1)
<i>Klebsiella</i> spp.	9 (10.7)
<i>Pseudomonas</i> spp.	6 (7.1)
<i>Enterobacter</i> spp	3 (3.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (2.4)
<i>Streptococcus</i> spp	1 (1.2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (1.2)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1.2)
Toplam	84 (100.0)

Çalışmada nütropenik ataklardan sorumlu 26 bakteri suşunun 10'u (%38.4) *E.coli*, 6'sı (%23.1) KNS, 3'ü (%11.5) *A.baumannii*, 2'si (%7.7) *Klebsiella* spp., 2'si (%7.7) *Enterococcus* spp., 2'si (%7.7) *Streptococcus* spp., 1'i (%3.8) *Pseudomonas* spp. idi.

4.3. ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Çalışmada karbapenem direnç oranı *A.baumannii* suşlarında %84.2, *Pseudomonas* spp. suşlarında %38.4 oranında saptanmıştır. *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında karbapenem direnci saptanmamıştır. Bakteriyemi etkeni olarak en sık izole edilen gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları

Mikroorganizma Adı (n*)	Karbapenem direnci	Siprofloksasin direnci	TMP-SXT** direnci	Amikasin direnci	Gentamisin direnci
<i>Escherichia coli</i> (n=53)	%0	%45.3	%66	%1.8	%22.6
<i>A.baumannii</i> (n=19)	%84.2	%84.2	%84.2	%73.7	%63.2
<i>Klebsiella</i> spp. (n=17)	%0	%23.5	%35.2	%0	%0
<i>Pseudomonas</i> spp. (n=13)	%38.4	%15.3	%76.9	%0	%16.7
<i>Enterobacter</i> spp. (n=6)	%0	%50	%50	%0	%0

*Suş sayısı

** Trimetoprim-sulfametoksazol

Gram pozitif bakteriyemi etkenlerinin antibiyotik dirençlerine bakıldığında ise 18 enterokok suşunun 16'sı (%88.8) ampisiline dirençli, 10'u (%55.5) vankomisine dirençli idi. Dokuz *S.aureus* suşunun 1'i (%11.1), 26 KNS suşunun 22'si (%84.6) metisiline dirençli olarak saptandı.

4.4. ÇOK İLACA DİRENÇLİ BAKTERİLER

İzole edilen toplam 172 bakteri suşunun 78'i (%45.3) çok ilaca dirençli olarak saptandı. Çok ilaca dirençli suşların 61'i (%78.3) MDR, 17'si (%21.7) XDR idi. Çalışmada PDR suşa rastlanmadı.

XDR suşların 14'ü (%82.4) *A.baumannii* iken sıklık sırasına göre MDR suşların 22'si (%36.1) MRKNS, 20'si (%32.8) *E.coli* ve 11'i (%18) vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* idi. *A.baumannii* suşlarının 14'ü (%73.7) XDR, 2'si (%10.5) MDR idi. Yirmialtı KNS suşunun 22'si (%84.6) MDR (MRKNS), 18 enterokok suşunun 10'u (%55.5) MDR (VRE) ve 9 *S.aureus* suşunun 1'i (%11.1) MDR (MRSA) idi.

İmmünkompromize hastalar alt gruplara ayrılarak irdelendiğinde; solid organ nakil hastalarından izole edilen 5 KNS suşunun 4'ü (%80) MRKNS, 5 enterokok suşunun 3'ü

(%60) VRE idi. MRSA suşu saptanmadı. Malignite hastalarındaki 21 KNS suşunun 18'i (%85.7) MRKNS, 7 *S.aureus* suşunun 1'i (%14.2) MRSA ve 13 enterokok suşunun 7'si (%53.8) VRE idi.

Çalışmada izole edilen toplam 53 *E.coli* suşunun 27'si (%51), solid organ nakil hastalarından izole edilen 17 *E.coli* suşunun 9'u (%53), malignite hastalarından izole edilen 36 *E.coli* suşunun 18'i (%50) GSBL pozitif olarak saptandı.

Toplam 17 *Klebsiella* spp. suşunun 3'ü (%17.6), solid organ nakil hastalarından izole edilen 6 *Klebsiella* spp. suşunun 3'ü (%50) GSBL pozitif iken malignite hastalarından izole edilen *Klebsiella* spp. suşlarında GSBL pozitifliği saptanmadı.

4.5. BAKTERİYEMİ GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

İmmüsupresyon ve bakteriyemi türleri arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olan üç bulgu saptandı ($p=0.005$):

- 1- Nakil hastalarında kaynağa göre yapılan bakteriyemi sınıflandırmasında en sık sekonder bakteriyemi görüldü. Nakil hastalarında görülen 49 bakteriyemi atağının 33'ü (%67.3) sekonder bakteriyemi iken malignite hastalarındaki 118 atağın 47'si (%39.8) sekonder bakteriyemi idi ($p=0.005$).
- 2- Malignite hastalarında kaynağa göre yapılan sınıflandırmada en sık primer kateter ilişkisiz bakteriyemi görüldü. Yüzonsekiz bakteriyemi atağının 49'u

(%41.5) primer kateter ilişkisiz bakteriyemi iken, 47'si sekonder bakteriyemi (%39.8) idi ($p=0.005$).

- 3- Malignite hastalarında görülen 118 bakteriyemi atağının 22'si (%18.6), nakil hastalarındaki 49 atağın 4'ü (%8.2) primer kateter ilişkili bakteriyemi idi. Primer kateter ilişkili bakteriyemiler malignite hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görüldü ($p=0.005$).

İmmüsupresyon nedeni ayrıntılandırılarak bakılan immüsupresyon ve bakteriyemi türü ilişkisinde ise böbrek ve karaciğer nakil hastaları değerlendirildi. Her iki nakil hastası grubunda da en sık görülen bakteriyemi türü sekonder bakteriyemi idi. Böbrek nakil hastalarında görülen 28 bakteriyemi atağının 17'si (%60.7), karaciğer nakil hastalarında görülen 21 atağın 16'sı (%76.2) sekonder bakteriyemi idi. Malignite hastalarında ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde malignite grubuna göre en sık görülen bakteriyemi türünün değiştiği saptandı; hematolojik malignite hastalarında görülen 18 atağın 10'u (%55.6) primer kateter ilişkisiz bakteriyemi iken onkolojik malignite hastalarında görülen 100 atağın 43'ü (%43) sekonder bakteriyemi idi ($p=0.016$).

Çalışmadaki 26 primer kateter ilişkili bakteriyemi atağının 22'si (%84.6) malignite hastalarında, 4'ü nakil hastalarında görüldü. Primer kateter ilişkili bakteriyemilerin en sık görüldüğü immüsupresyon grubu malignite hastaları idi.

Tüm bakteriyemilerde son bir hafta içinde yoğun bakıma yatış oranı %31.7 (53) idi. Bakteriyemi atağı saptanan hastaların %26.9'u (45) entübe idi.

Çalışma da en sık görülen bakteriyemi türü olan sekonder bakteriyemilerden, primer odağı üriner sistem enfeksiyonu olan 28 atağın 10'nunda (%35.7) üriner kateterizasyon tespit edildi.

Yirmialtı primer kateter ilişkili bakteriyeminin 17'sinde (%65.4) kullanılan damar yolu subklavyen kateter, 6'sında (%23.1) port, 2'sinde (%7.7) juguler kateter, 1'inde (%3.8) periferik damar yolu idi. Subklavyen kateteri olan hastalarda görülen 57 bakteriyemi atağının 17'si (%29.8), juguler kateteri olan hastalarda görülen 5 atağın 2'si (%40), port kateteri olan hastalarda görülen 14 atağın 6'sı (%42.9) primer kateter ilişkili bakteriyemi idi.

Yüzaltmışyedi bakteriyemi atağının 150'sinde bakteriyeminin tespit edildiği gün kanda C-Reaktif protein (CRP) değerlerine ulaşıldı. İki atakta CRP değeri normal bulundu.

CRP değeri 150 atağın 60'ında (%40) 100'ün altında, 46 atakta (%30.6) 100-200 değerleri arasında, 29 atakta (%19.3) 200-300 arasında ve 15 atakta (%10) 300'ün üzerinde saptandı.

4.6. ÖLÜM ORANLARI

Çalışmaya alınan 130 hastanın 30'u (%23.1) eksitus oldu. Eksitus olan 30 hastanın 26'sı (%86.7) malignite hastası idi. Doksanbeş malignite hastasının 26'sı (%27.4), 35 nakil hastasının 4'ü (%11.4) eksitus oldu. Malignite hastalarında görülen ölüm oranı (%27.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde nakil hastalarındaki ölüm oranından (%11.4) yüksek bulundu ($p=0,036$). Gram pozitif ve gram negatif bakteriyemilerdeki ölüm oranlarına ayrı ayrı bakıldığında gram negatif bakteriyemilerde görülen ölüm oranı (%25.2), gram pozitif bakteriyemilerde görülen ölüm oranından (%10.5) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0.024$). Bakteriyemiler içinde en yüksek ölüm oranı %52.6 ile *A.baumannii*'ye bağlı bakteriyemilerde görüldü. *A.baumannii*'ye bağlı 19 bakteriyemi atağının 10'nunda hasta eksitus oldu. Bakteriyemi etkenlerine göre ölüm oranları Tablo 9'da verildi.

Tablo 9. Bakteriyemi etkenlerine göre ölüm oranları

Bakteriyemi etkeni	Ölüm oranı (Ex sayısı/Bakteriyemi sayısı)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	%52.6 (10/19)
<i>Klebsiella</i> spp.	%23.5 (4/17)
<i>Pseudomonas</i> spp.	%23 (3/13)
<i>Escherichia coli</i>	%22.6 (12/53)
<i>Staphylococcus aureus</i>	%11.1 (1/9)
Koagülaz negatif stafilokok	%7.7 (2/26)

5. TARTIŞMA

Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen bakteriyemi ve yol açtığı klinik durum olan sepsis halen önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Çeşitli nedenlerle hastanede yatarak tedavi gören, kanser tanısı ile kemoterapi alan ve organ nakli nedeniyle immünsupresif tedavi alan hastaların sayısı, yaşam süreleri, hastanede yatış süreleri ve beraberlerinde gelen maddi yük gün geçtikçe artmaktadır. İmmünsupresif olarak adlandırılan bu hasta grubunda görülen bakteriyemi ve yol açtığı klinik durum normal popülasyona göre daha ağır seyretmektedir. Çalışmamızda bakteriyemi atağı geçiren immünsupresif hastaları, organ nakil hastaları ve kemoterapi almakta olan malignite hastaları oluşturdu.

Bakteriyemi ataklarının etkenlerine ve dağılımlarına genel olarak bakıldığında 115 gram negatif bakteri suşu (%66.9), 57 gram pozitif bakteri suşu (%33.1) izole edildi. Aynı ayrı immünsupresyon gruplarına bakıldığında da tüm gruplarda gram negatif bakterilerin daha sık izole edildiği görüldü. Organ nakil hastalarında %74, malignite hastalarında %63.9, nütropenik hastalarda %61.9 ile en sık görülen etkenler gram negatif bakterilerdi.

Bu sonuçlar, nütropenik hastalar ve solid organ nakli sonrası erken dönem hastalardaki bakteriyemilerin en sık etkenlerinin gram pozitif bakteriler olduğunu bildiren Amerika, Avrupa ve Asya kaynaklı çalışmaların sonuçlarından farklı bulunmuştur (21, 22, 23, 24). Breziya'dan Silva ve arkadaşlarının 2010 yılında yayımladığı 185 böbrek nakil hastasında görülen bakteriyemilerin incelendiği bir çalışmada (28) ve ülkemizde Şerefhanoglu ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımladıkları Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi'nde 2005 ve 2009 yıllarında tüm solid organ nakil hastalarında görülen bakteriyemilerin incelendiği bir çalışmada (26) en sık gram negatif bakteriler ve ilk sırada *E.coli* suşları izole edilmiştir. Bu sonuçlar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da aynı hasta gruplarında (böbrek nakil hastalarında %71.4, tüm nakil hastalarında %74) en sık gram negatif bakteriler ve bunların içinde de *E.coli* (%30.8) suşları birinci sırada izole edildi.

Çalışmamızda, kaynağına göre bakteriyemi sınıflaması yapıldığında sekonder bakteriyemiler (%47.9) en sık görülen grubu ve karın içi enfeksiyonlar da (%42.5) en sık kaynağı oluşturdu. Bu sonuç çalışmaya alınan hastalar içinde karın içi ameliyat geçirmiş

onkoloji hastalarının (%62) ve karaciğer nakil hastalarının (%10.8) oran olarak çoğunluğu oluşturmasına bağlandı.

Çalışmamızdaki tüm immüsupresif hastalarda görülen primer bakteriyemiler içinde kateter ilişkili olanların oranı %30 olarak tespit edildi. Bu oranın ABD verilerine (11) ve Türkiye'deki (18) diğer verilere göre düşük olması kateter ilişkili bakteriyemi tanısındaki güçlülere bağlandı. Bu güçlükler; günlük pratikte kateterin her hastada çekilememesi, çekilen her kateterin kültür için laboratuvara ulaşmaması, kan kültürlerinin her zaman optimal koşullarda alınmadığı için DTP'ye bakılamaması olarak sıralanabilir.

Çalışmamızdaki bakteriyemi etkenleri tedavide global bir sorun haline gelen çok ilaca dirençli bakteriler açısından değerlendirildiğinde, KNS'lerdeki MDR oranı (MRKNS) genel olarak %84.6 iken solid organ nakil hastalarında bakteriyemi etkeni olan KNS'lerdeki MDR oranı %80, malignite hastalarında bakteriyemi etkeni olan KNS'lerdeki MDR oranı %85.7 olarak saptandı. Bu sonuçlar 2003 yılında ABD'de yayınlanan çok merkezli ve hem hematolojik hem onkolojik malignite hastalarını kapsayan bir çalışma ile karşılaştırıldığında, çalışmadaki KNS suşlarının %77 olan MDR oranı ile benzer bulunmuştur (39). Aynı çalışmada malignite hastalarının bakteriyemi etkenlerinden enterokoklarda %56 olan vankomisin direnci çalışmamızdaki aynı hasta grubundan izole edilen enterokoklarda görülen %53.8 vankomisin direnci oranı ile uyumludur (39).

Çalışmamızda izole edilen 9 *S.aureus* suşunun 1'i (%11.1) metisiline dirençli olarak saptandı. İmmüsupresyon gruplarına bakıldığında malignite hastalarındaki 7 *S.aureus* suşunun 1'i (%14.4) MRSA iken nakil hastalarında görülen iki *S.aureus* suşu da metisilin duyarlıydı. İrlanda ve Fransa'da karaciğer nakil ve febril nötropeni hastalarıyla yapılan çalışmalarda bakteriyemi etkeni olan *S.aureus* suşlarında görülen MDR oranı %50 olarak bildirilmiştir (30,33). Çalışmamızda izole edilen *S.aureus* suş sayısı az olduğu için elde ettiğimiz oranların genel verileri yansıtmayabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda bakteriyemi etkeni olan 53 *E.coli* suşunun 27'si (%51), 17 *Klebsiella spp.* suşunun 3'ü (:17.6) GSBL pozitif bulundu. Nakil hastalarındaki GSBL pozitiflik oranları 17 *E.coli* suşunda 9 suş (%53) iken, 6 *Klebsiella spp.* suşunda 3 suş (%50) idi. Bu sonuçlar Linares ve arkadaşlarının (25) 2000'da İspanya'da yayımladığı solid organ nakil hastalarının bakteriyemi etkeni *E.coli* suşlarındaki GSBL pozitiflik oranı ile (%54) ile benzer; Al-Hassan ve arkadaşlarının (35) ABD'den yayımladığı aynı hasta grubundaki *E.coli* GSBL pozitiflik oranından (%8) yüksek bulundu.

Çalışmamızda malignite hastalarında görülen bakteriyemi etkenlerinden 36 *E.coli* suşundan 18'i (%50) GSBL pozitif iken aynı hasta grubunun bakteriyemi etkeni 11 *Klebsiella spp.* suşunun hiçbirinde GSBL pozitifliğine rastlanmadı.

Çalışmamızda ayrıca iki olguya dikkat çekmek istiyoruz. Hastalarımızdan 53 yaşında bir kadın karaciğer nakil hastası kaynağı karın içi olan bir sekonder bakteriyemi atağı geçirdi. İlk etken vankomisine duyarlı *E.faecium* suşu idi ancak glikopeptid tedavisinin 3. gününde hastanın kanında vankomisine dirençli *E faecium* üredi. Moleküler analizlerle akrabalık ilişkisi gösterilmemiş olmakla birlikte fenotipik antibiyogram benzerliği nedeni ile aynı suşun etken olduğu persistan bakteriyemi düşünüldü. Bu olgunun bakteriyemi etkenlerinin antibiyotik duyarlılık sonuçlarının takip edilmesinin önemine ilişkin bir veri oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki dikkat çekici bir diğer bakteriyemi etkeni ise metastatik kolon kanseri tanısı ile hastanemizde kemoterapi almakta olan ve ateş şikayeti ile başvuran 52 yaşında bir kadın hastada görüldü. Hastanın bakteriyemi etkeni *Brucella spp.* idi. Aile bireylerinde taze peynir yeme öyküsü ve hastanın kızında bir hafta önce tanı konmuş bruselloz öyküsü vardı. Hastaya ilk iki haftası intramusküler streptomisin ve oral doksisisiklin ile, kalan on haftası oral doksisisiklin ve oral rifampisin ile olmak üzere toplam 12 hafta tedavi verildi. Hastanın tedavinin ikinci haftasındaki kontrol muayenesinde şikayetleri geçmiş ve ateşi düşmüştü. Kontrol kan kültürlerinde üreme olmadı. Yukarıda aktarılan bruselloz olgusu, yaygın görülen bakteriyemi etkenlerinin yanı sıra nadir görülen mikroorganizmaların da bakteriyemi etkeni olarak akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

İmmünkompromize hastalarda görülen bakteriyemi etkenlerinin dağılımını ve antibiyotik duyarlılık oranlarını araştırdığımız çalışmamızda çok ilaca dirençli gram negatif bakterilerle gelişen enfeksiyonların sıklığındaki artış dikkat çekicidir. Hastanemizde izlenen immünkompromize hastalarda görülen enfeksiyonlarda empirik tedavi planlanırken bu durumun göz önünde bulundurulması morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaya katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde 1 Ocak 2012 ve 30 Temmuz 2013 tarihleri arasında solid organ nakli, onkolojik ya da hematolojik malignite nedeniyle immünsupresif tedavi alan yetişkin hastalardan kan kültürlerinde anlamlı üreme olanlar çalışmaya dahil edilerek takip edildi. Çalışma sonunda aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

1. Çalışmaya alınan toplam 130 hastada 167 bakteriyemi atağı görüldü ve kan kültürlerinden 172 bakteri suşu izole edildi.
2. Bakteriyemi etkenleri açısından tüm ataklara genel olarak bakıldığında %66.9 oranı ile gram negatif bakteriler gram pozitif bakterilere göre (%33.1) daha sık görüldü.
3. İmmünsupresyon durumuna göre bakıldığında ise bütün hasta gruplarında: böbrek nakil hastalarında %71.4, karaciğer nakil hastalarında %77.3, hematolojik malignite hastalarında %57.9, onkolojik malignite hastalarında %65 oranlarında olmak üzere gram negatif bakteriler daha sık görüldü.
4. Bakteriyemi atakları kaynağına göre sınıflandırıldığında, tüm ataklarda genel olarak en sık (%47.9) görülen bakteriyemi türü sekonder bakteriyemi idi. İmmünsupresyon gruplarından böbrek nakil hastalarında %60.7, karaciğer nakil hastalarında %76.2 ve onkolojik malignite hastalarında %43 oranlarında olmak üzere en sık görülen bakteriyemi türü sekonder bakteriyemi olarak saptandı. Hematolojik malignite hastalarında ise en sık (%55.6) görülen bakteriyemi türü primer kateter ilişkisiz bakteriyemi idi.
5. Sekonder bakteriyemilerin primer odakları incelendiğinde en yüksek oranda görülen odaklar, böbrek nakil hastaları için üriner sistem (%52), karaciğer nakil hastaları için karın içi (%93.8) olarak tespit edildi. Hematolojik malignite hastalarında en sık sekonder odak oranları solunum sistemi (%50) ve üriner sistem (%50) için eşit, onkolojik malignite hastalarında ise üriner sistem (%39.5) ve karın içi (%34.9) için birbirlerine yakın oranlarda bulundu.
6. Primer kateter ilişkili bakteriyemiler, malignite hastalarında (%18.6) istatistiksel olarak anlamlı şekilde nakil hastalarından (%8.2) daha sık görüldü ($p=0.005$).

7. Bakteriyemi ataklarının %15'i nütropenik ataktı ve bu ataklarda en sık izole edilen etkenler *E.coli* (%38.4) ve KNS (%23.1) idi.
8. Çalışmada en sık izole edilen ilk üç bakteri sırasıyla *E.coli* (%30.8), KNS (%15.1) ve *A.baumannii* (%11) idi. Bu bakterilerin antibiyotik direnç oranlarına bakıldığında *E.coli* suşlarının %50'sinde GSBL pozitifliği, KNS suşlarının %84'ünde metisilin direnci saptandı. İzole edilen *A.baumannii* suşlarının %73'ü XDR, %10.5'i MDR idi. PDR *A.baumannii* suşuna rastlanmadı. Sekonder bakteriyemilerin en sık ikinci etkeni olan enterokok suşlarında (%14.3) vankomisin direnci %55.5 oranında bulundu.
9. Çalışmanın genelinde bakteriyemilerdeki ölüm oranı %23.1 idi. İmmüsupresyon gruplarında bakteriyemilerdeki ölüm oranlarına bakıldığında malignite hastalarında (%27.4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde nakil hastalarına (%11.4) göre yüksek ölüm oranları görüldü ($p=0,036$). Bakteriyemiler etkenlerine göre değerlendirildiğinde ise gram negatif bakterilerin etken olduğu bakteriyemilerdeki ölüm oranı (%25.2) istatistiksel olarak anlamlı şekilde gram pozitif bakteriyemilerdeki ölüm oranından (%10.5) yüksek bulundu ($p=0.024$). Tüm bakteriyemiler içinde en yüksek ölüm oranı ise %52.6 ile *A.baumannii* bakteriyemilerinde görüldü.
10. Çalışmanın sonuçlarına göre hastanemizde immünkompromize hastalarda görülen bakteriyemilerin en sık etkenlerinin gram negatif bakteriler olduğu saptandı. Tüm etkenler içinde ilk sıradaki *E.coli* suşlarının %50'sinin GSBL pozitif olduğu, ikinci sıradaki KNS suşlarının %84.6'sının metisiline dirençli olduğu, üçüncü sıradaki *A.baumannii* suşlarının %73.7'sinin XDR olduğu görüldü.

Bu verilerin, immünkompromize hastalarda normal popülasyona göre daha ağır seyreden bakteriyemi ve neden olduğu sepsiste başlanması gereken empirik antibiyotik tedavisi konusunda yol gösterici olabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Pittet D, Li N, Woolson F, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated population based model. *Clin Infect Dis.* **1997**;24:1068–78.
2. Forbes BA, Sahm F, Weisfeld AS. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology.* 11th ed. Missouri: Mosby, **2002**:865-83
3. Sümerkan B. Nozokomiyal sepsis: Etyoloji ve Mikrobiyolojik tanısı, *Hastane Enfeksiyon Derg* **1998**;2(4):182-7
4. Micozzi A, Venditti M, Monaco M, Friedrich A, Taglietti F, Santilli S, and Martino P. Bacteremia due to *Stenotrophomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* **2000**;31:705-711
5. Khan IA, Mehta NJ. *Stenotrophomonas maltophilia* endocarditis:a systemic review. *Angiology.* **2002**;53:49-55
6. Bilgehan H. *Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi*; **2002**:303-483
7. Arslan H. İmmün yetmezlikli hastada enfeksiyonlara genel yaklaşım. *Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M;**2008**:639-41
8. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with hematologic malignancies. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia: Churchill Livingstone;**2005**:3432-41.
9. LeFrock JL, Ellis CA, Turchik JB, Weinstein L: Transient bacteremia associated with sigmoidoscopy. *N Engl J Med* **1973**;289:467-469
10. Koneman's *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* Sixth edition. **2006**:97-110
11. http://rymedtech.com/assets/files/news/Catheter_Bundle_WP_revB.pdf
12. Pearson ML, Hierholzer Wj Jr, Garner JS et al. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control* **1996**; 24:262-93.
13. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al. IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection. *CID* **2009**:49 (1 July)

14. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* **2001**;29: 1303-10
15. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Paesmans M. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* **2007**;30(Suppl 1):S51-S59
16. Madani TA (2000) Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection* 28:367-373
17. Pinana JL, Montesinos P, Martino R, Vazquez L, Rovira M, Lopez J et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *J Annals of Hematology*, **2013** Sep.1
18. Pullukçu H, Hastane Kökenli Kan Akımı Enfeksiyonları, Türkiye Klinikleri *J Inf Dis-Special Topics* **2010**;3(1):28-39
19. Arslan H, Gürdoğan K. Yoğun Bakım Ünitelerinde gözlenen hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **1999**;3:165:70
20. Yosunkaya A, Tuncer S, Reislı R, Uzun S, Ökesli S. Reanimasyon ünitemizde 1999-2000 yılları arasında gözlenen hastane infeksiyonları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* **2002**;6:92-7.
21. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2011**; 52:e56-93.
22. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* **1998**;42 (Suppl D):13-24.
23. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* **1999**;29:490-4.
24. Kaweckı D, Chmura A, Pacholczyk M et al. Etiological agents of bacteremia in the early period after liver transplantation. *Transplant Proc* **2007**; 39:2816.

25. Linares, J.F. Garcí'a-Goez, C. Cervera, M. Almela, G. Sanclemente, F. Cofán, M.J. Ricart, M. Navasa, and A. Moreno. Early bacteremia after solid organ transplantation. *Transplant Proc* **2009**; 41:2262-2264
26. Şerefhanoglu K, Arslan H, Timurkaynak F et al. Bacteremia among liver and kidney transplant recipients: etiologic agents and antimicrobial susceptibilities. *Braz J Infect Dis* **2011**; 15(4):408-409
27. Yeşilkaya A, Kurt Azap Ö, Demirkaya M.H, Akçıl Ok M, Arslan H, Akdur A. Bloodstream Infections among Solid Organ Transplant Recipients: Eight Years' Experience from a Turkish University Hospital. *Balkan Med J* **2013**;30: 282-6
28. Silva M Jr, Marra AR, Pereira CA, Medina-Pestana JO, Camargo LF. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation* **2010**; 90: 581-7.
30. Bert F, Larroque B, Paugam-Burtz C, Janny S, Durand F, Dondero F, Valla DC, Belghiti J, Moreau R, Nicolas- Chanoine MH. Microbial epidemiology and outcome of bloodstream infections in liver transplant recipients: an analysis of 259 episodes. *Liver Transpl* **2010**;16:393-401
31. Foley JM, Paunio M, Lyytikäinen O, Salmela K. Bacteremia among Kidney Transplant Recipients: a case control study of risk factors and short term outcomes. *Scand J Infect Dis* **2000**; 32: 69-73
32. Magiorakos A P, Srinivasan A, Carey R.B, Carmeli, Falagas M. E, Giske C.G, Harbarth S, Hindler J. F, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson D. L, Rice L. B, Stelling J, Struelens M.J, Vatopoulus A, Weber J.T, Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbial Infect* **2012**; **18**: 268-281
33. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia-a cause for concern. *Support Care Cancer* **2008**; 16:1085-8.
34. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* **2007**; 13:615-21

35. Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* **2009**; 9: 835-843
36. Kim SH, Kwon JC, Choi SM, Lee DG, Park SH, Choi JH, Yoo JH, Cho BS, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Cho SG, Kim DW, Lee JW, Min WS. Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bacteremia in patients with neutropenic fever: factors associated with extended-spectrum β -lactamase production and its impact on outcome. *Ann Hematol.* **2013** Apr;92(4):533-41
37. Klin T.J, Weinstein M.P. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect* **2013**
38. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Suceptibility Testing; Twent-Second Informational Supplement. CLSI Document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; **2012**.
39. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel R.P, Edmond M.B. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* **2003**;36 1103-1110

8. EKLER

EK 1.

İMMÜNKOMPROMİZE HASTALARDA GELİŞEN BAKTERİYEMİLERDE ETKEN DAĞILIMINI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARINI BELİRLEMeye YÖNELİK HASTA BİLGİLERİ FORMU

Doktorun adı soyadı:

Tarih:

1. Hastanın adı soyadı:

2.Cinsiyeti: 1: Kadın 2:Erkek

3.Doğum tarihi:

4. İmmüsupresyon nedeni: 1: Transplantasyon 2:Malignite

5. Eşlik eden hastalıklar: 1: DM 2: KOAH 3: KBY

4: Diğer:

6. Kanda nötrofil sayısı: 1:< 100 2: 100-500 3: > 500

Nötropenik (<500) ise nötropenin kaçınıcı günü: 1: ≤5gün 2: >5gün

7. Şu anda antibiyotik alıyor mu? 1:Evet 2:Hayır

Evet ise a. Hangi antibiyotik(ler):

1:penisilin 2:sefalosporin 3:glikopeptid 4:karbapenem 5:antifungal

6:linezolid 7:kolistin 8:kinolon

b. Kaçınıcı günü: 1:<3gün 2:≥3gün

8. Son 3 ayda antibiyotik aldı mı? 1:Evet 2:Hayır

9. Ateş (≥38°C): 1:VAR 2:YOK

10. Tanı: 1:PRİMER(kateter ilişkisiz)BAKTERİYEMİ

2:PRİMER(kateter ilişkili) BAKTERİYEMİ

3:SEKONDER BAKTERİYEMİ

11: Sekonder bakteriyemi ise odak: 1:Pnömoni 2:ÜSİ 3:Yumuşak doku enf
4:Karın içi 5:Diğer

12: Bakteriyemi türü:

1: Konkomitant b. 2: Persistan b. 3: İlk bakteriyemi atağı 4: Polimikrobiyal b.

13. Damar yolu: 1: periferik 2: subklavyen 3: juguler 4: femoral

5: hickman 6: port

14. Kateterizasyonun kaçınıcı günü: 1: ≤1 hafta 2: >1 hafta

15. Burun kültürü (MRSA yönünden): 1: Var 2: Yok

16. Rektal sürüntü kültürü (VRE yönünden): 1: Var 2: Yok

17. Son 1 hafta içinde yoğun bakımda yatış: 1: Var 2: Yok

18: Entübe mi: 1: Evet 2: Hayır

19: İdrar sondası var mı: 1: Evet 2: Hayır

Laboratuvar Bulguları

TARİH				
LÖKOSİT/PARÇALI				
CRP				
ALT/AST				

Etken ve Antimikrobiyal duyarlılık

TARİH	ETKEN	DUYARLILAR	DİRENÇLİLER

Almakta olduğu antibiyotikler ve ateş takibi

TARİH							
ATEŞ							