

## GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SALGILAYAN KLEBSIELLA PNEUMONIAE VE ESCHERICHIA COLI'YE BAĞLI BAKTERİYEMİLERDE MORTALİTE İLE İLİŞKİLİ RISK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ VE AMPİRİK PİPERASİLİN- TAZOBAKTAM İLE KARBAPENEM TEDAVİSİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Ufuk SÖNMEZ<sup>1</sup>, Şebnem ÇALIK<sup>1</sup>, Mehmet Umut ÇAYIRÖZ<sup>1</sup>, Ali İlgin OLUT<sup>1</sup>, Alpaz ARI<sup>1</sup>, Selma TOSUN<sup>1</sup>, Reyhan YİŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İZMİR

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR

### ÖZET

Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) salgılayan Gram negatif enterik bakterilerin görülme sıklığı artmaktadır. Bu bakterilere bağlı ciddi enfeksiyonlarda öncelikle karbapenem grubu antibiyotikler önerilmesine rağmen son yıllarda piperasilin-tazobaktam (PTZ) gibi ajanlar alternatif tedaviler arasında gösterilmektedir. Çalışmamızda GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi nedeniyle PTZ veya karbapenem tedavisi almış olan olgularda mortalite oranları arasında anlamlı "bir fark olup olmadığı" eşlik eden hasta risk faktörleri ile birlikte araştırılmıştır.

Hastanemizde Ocak 2015-Haziran 2017 tarihleri arasında, GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakteriyemisi tespit edilip karbapenem veya PTZ tedavisi almış olan 94 yetişkin hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastalarda yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, enfeksiyonun sağlık bakımı ile ilişkili olup olmadığı, travma öyküsü, son üç ayda hastaneye yatış öyküsü, santral kateter varlığı, mekanik ventilasyon, total parenteral nütrasyon (TPN) uygulanması, kan veya kan ürünü transfüzyon öyküsü, son bir ayda antibiyotik kullanımı, bakteriyemi sırasındaki toplam yatış günü gibi mortaliteyi etkileyebilecek risk faktörleri incelenmiştir. Hastaların olası enfeksiyon kaynakları, bakteriyemiden itibaren 7. gün ve 30. gündeki mortaliteleri, kan kültürlerinde üreyen bakterilerin karbapenem ve PTZ duyarlılıkları araştırılmıştır.

Bakteriyemi saptanan 94 hastanın 61'inde (% 64.9) *K.pneumoniae* ve 33'ünde (% 35.1) *E.coli* izole edilmiştir. Ampirik tedavide 54 hastaya (% 57) PTZ, 40 (% 43) hastaya karbapenem grubu antibiyotik başlanmıştır. Bu iki farklı antibiyotik grubunda 7. ve 30. günde mortalite oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir. *K.pneumoniae*'ye bağlı bakteriyemilerde mortalite oranı daha yüksek görünmekle birlikte *E.coli* bakteriyemisi ile aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tek değişkenli analizde yedi günlük mortalite üzerine anlamlı etkisi olan durumların; hematolojik malignite ( $p=0.008$ ), TPN almış olmak ( $p=0.009$ ), son 30 gün içerisinde antibiyotik almış olmak ( $p=0.009$ ) ve ağır sepsis veya septik şok gelişmesi ( $p<0.001$ ) oldukları gözlenmiştir. Tek değişkenli analizde otuz günlük mortalite üzerine anlamlı etkisi olan durumlar ise; hematolojik malignite ( $p=0.001$ ), mekanik ventilasyon ( $p<0.001$ ), kan veya kan ürünü almış olmak ( $p=0.013$ ), üremedeki yatış günü ( $p=0.005$ ), travma geçirmiş olmak ( $p=0.022$ ) ve ağır sepsis veya septik şok olarak saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Faktörlerin lojistik regresyon analizleri sonucunda hem yedi hem de 30 günlük mortalite için bakteriyemi sonrası ağır sepsis veya septik şok gelişmesi en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Çalışmamızda her iki antibiyotik kullanımında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak merkezler arası olası farklılıklar ve ülkemizde konuyla ilgili yeterli araştırma bulunmadığı da göz önünde alınarak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** *Escherichia coli*, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz, karbapenem, *Klebsiella pneumoniae*, piperasilin tazobaktam ilaç kombinasyonu

### SUMMARY

#### Determination of the Risk Factors Associated with Mortality in Bacteraemia due to Extended Spectrum Beta-lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and Comparison of Empirical Piperacillin-Tazobactam Versus Carbapenem Treatment

In recent years, the incidence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing Gram negative Enterobacteriaceae is increasing. Although carbapenems are recommended primarily for serious bacterial infections, agents such as piperacillin-tazobactam (PTZ) have been shown among alternative therapies in recent years. In our study difference in mortality rates between patients treated with piperacillin-tazobactam or carbapenem, with associated risk factors, due to ESBL positive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia was investigated.

In our hospital, 94 adult patients with ESBL positive *E.coli* and *K.pneumoniae* bacteremia that had received carbapenem or PTZ treatment between January 2015 and June 2017, were included into the study. Risk factors that may affect mortality such as age, gender, co-morbid diseases, health care related infections, trauma history, history of hospitalization in the last three months, presence of central catheter, mechanical ventilation, total parenteral nutrition (TPN), blood or blood product transfusion, antibiotic use within one month, total hospitalization day at the time of bacteremia were investigated. Probable sources of infection, carbapenem and PTZ susceptibilities of bacterial isolates, mortality rates on the 7th day and 30th day from the detection of bacteremia were investigated.

In 61 (64.9 %) patients *K.pneumoniae* and in 33 (35.1 %) patients *E.coli* were isolated. Empirical PTZ and a carbapenem were started in 54 (57 %) and 40 (43 %) patients respectively. Difference of mortality rates at 7th and 30th days were not statistically significant between two groups. Although mortality rates at 7th and 30th days were higher in *K.pneumoniae* bacteremia than in *E.coli* bacteremia, the difference was also not statistically significant. Univariate analysis of factors that had significant effect on seven-day mortality rates were; hematological malignancy ( $p = 0.008$ ), receiving TPN ( $p = 0.009$ ), receiving antibiotics within the last 30 days ( $p = 0.009$ ) and having severe sepsis or septic shock ( $p<0.001$ ). Univariate analysis of factors that had significant effect on thirty-day mortality were; hematological malignancy ( $p = 0.002$ ), mechanical ventilation ( $p<0.001$ ), receiving blood or blood products ( $p=0.013$ ), day of hospital stay at the time of bacteremia ( $p=0.005$ ), history of trauma ( $p=0.022$ ), severe sepsis or septic shock ( $p<0.001$ ). As a result of logistic regression analysis of factors, severe sepsis or septic shock after bacteremia was found to be the most important risk factor for both seven and 30 day mortality ( $p<0.001$ ).

There was no significant difference in mortality rates between the use of both antibiotics in our study. However, considering the possible differences between the centers and the fact that there is not enough research about the subject in our country, we think that multi-centered studies are needed.

**Keywords:** carbapenems, *Escherichia coli*, extended spectrum beta lactamase, *Klebsiella pneumoniae*, piperacillin tazobactam drug combination

İletişim adresi: Ufuk Sönmez, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İZMİR  
CSM: (0546) 413 50 51

e-posta: ufuksonmez87@gmail.com

Alındığı tarih: 16.11.2017, Yayına kabul: 02.01.2018

## GİRİŞ

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), enterik gram negatif bakterilerde görülen, penisilinlere, sefalosporinlerin büyük bir kısmına ve monobaktamlara karşı dirence neden olan bir enzim grubudur. Bu enzimi salgılayan bakterilere bağlı enfeksiyonların görülme sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gittikçe artmaktadır<sup>(7)</sup>. GSBL pozitif enterik Gram negatif bakteriyemiler genel olarak sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar (SBE) olarak karşımıza çıkmakla birlikte toplum kökenli bakteriyemilerin de önde gelen etkenleri arasındadır<sup>(1)</sup>. Yüksek mortalite ile seyredilen bu bakteriyemilerde ilk seçenek olarak karbapenem grubu antibiyotikler önerilmektedir<sup>(11)</sup>. Piperasilin- tazobaktam (PTZ) gibi beta laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları ise bu hastalarda olası inokulum etkisinden dolayı alternatif tedavi seçenekleri arasında kalmaktadır. Fakat günümüzde yaygın karbapenem kullanımına bağlı olarak karbapenem dirençli gram negatif bakteriler artan sıklıkta görülmektedir<sup>(9)</sup>. Bu sebeple alternatif tedavi arayışları çerçevesinde yapılan bazı çalışmalarda, GSBL pozitif enterik bakteri kaynaklı enfeksiyonlarda beta laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının da karbapenemler kadar etkili olduğu gösterilmiştir<sup>(8,16)</sup>.

Çalışmamızda GSBL pozitif *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi nedeniyle PTZ veya karbapenem tedavisi almış olan olgularda mortalite oranları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı "eşlik eden hasta risk faktörleri ile birlikte" araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde Ocak 2015-Haziran 2017 tarihleri arasında, GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakteriyemisi tespit edilip karbapenem veya PTZ tedavisi almış olan 94 yetişkin hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır ve 18 yaşından küçük ve/veya polimikrobiyal bakteriyemileri olan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmanın etik kurul onamı 09.08.2017 tarihinde 3 no'lu sayı ile alınmıştır.

Hastalarda yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, enfeksiyonun sağlık bakımı ile ilişkili olup olmadığı, travma öyküsü, son üç ayda hastaneye yatış öyküsü, santral kateter varlığı, mekanik ventilasyon, total parenteral nütrisyon (TPN) uygulanması, kan veya kan ürünü transfüzyon öyküsü, son bir ayda antibiyotik kullanımı, bakteriyemi sırasındaki toplam yatış günü gibi mortaliteyi etkileyebilecek risk faktörleri incelenmiştir. Hastaların olası enfeksiyon kaynağı, bakteriyemiden itibaren 7. gün ve 30. gündeki mortaliteleri, kan kültürlerinde üreyen bakterilerin karbapenem ve PTZ duyarlılıkları araştırılmıştır. Uygun ampirik tedavi başlama kriteri olarak, in vitro duyarlılık testinde antibiyotiğin izolata karşı duyarlı saptanmış olması kabul edilmiştir. Bu durumu karşılamayan antibiyotik tedavileri "ampirik olarak uygunsuz" şeklinde değerlendirilmiştir. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyon tanımında CDC kriterleri kullanılmıştır<sup>(3)</sup>. Laboratuvar tarafından onaylanmış ve herhangi bir enfeksiyon odağı saptanamayan kan dolaşımı enfeksiyonları 'primer bakteriyemi' olarak tanımlanmıştır<sup>(4)</sup>. Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanımında CDC kriterleri kullanılmıştır<sup>(4)</sup>. Ağır sepsis ve septik

şok tanımında CDC tanımları ile American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine kriterleri baz alınmıştır<sup>(14)</sup>. Hastaların antibiyotik tedavileri en geç 48 saat içerisinde başlanmış ve çoklu antibiyotik alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalara, kan kültürleri alındıktan sonra imipenem-silastatin 500 mg dozundan 6 saat arayla veya meropenem 1 g dozundan 8 saat arayla veya ertapenem 1 g dozundan 24 saat arayla veya PTZ 4.5 g dozundan 8 veya 6 saat arayla başlanmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda renal doz ayarlaması yapılmıştır.

#### Laboratuvar

Alınan kan kültürleri kan kültürü şişelerinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilerek BACTEC FX (Becton–Dickinson, USA) cihazında yedi gün boyunca inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal veren örnekler Gram boyama yöntemi ile incelendikten sonra kanlı agar (Salubris, Türkiye), eozin metilen mavisi (EMB) agar (Salubris, Türkiye) ve çikolata agara (Salubris, Türkiye) ekilmiş, etüvde 35±2°C'de 18-24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Üreyen bakterilerin tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri Phoenix otomatize sistem (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA) ile çalışılmış ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre değerlendirilmiştir<sup>(2)</sup>.

#### İstatistik

Verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler tablolarında ortalama ± std. (standart sapma) ve ortalama aralık (maksimum-minimum) değerleri şeklinde verilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade

edilmiştir. Dağılım homojense T test, değilse Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Hastalara ait çeşitli risk faktörleri ile yedi ve 30 günlük mortalite arasındaki ilişki durumunu daha iyi anlamak için tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizleri kullanılmıştır. Veriler % 95 güven aralığında incelenip, p değeri 0.05'ten küçük olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 94 hastanın 48'inin (% 51) erkek, hastaların ortalama yaşının 61.7±18.4 (92-18) olduğu görülmüştür. Bakteriyemi etkeni olarak 61 hastada (% 64.9) *K.pneumoniae*, 33 hastada (% 35.1) *E.coli* izole edilmiştir. Üreme saptandığında ortalama hastanede yatış günü 7.5 gün±28.3 (155-1) (ortalama±standart sapma, maksimum-minimum) olarak saptanmıştır. Bakteriyemilerin % 78'i sağlık bakımı ile ilişkili bulunmuştur. Ampirik tedavi olarak 54 hastaya (% 57) PTZ, 40 (% 43) hastaya karbapenem grubu antibiyotik başlanmıştır. PTZ grubunun ortalama Charlson skoru 3.09±2.482 iken, karbapenem grubunun ortalama Charlson skoru 2.93±1.886 saptanmıştır (p=0.722). Bu iki farklı antibiyotik grubunda 7. ve 30. günde mortalite oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Yedi günlük mortalite üzerine anlamlı etkisi olan durumların; hematolojik malignite (p=0.008), TPN almış olmak (p=0.009), son 30 gün içerisinde antibiyotik almış olmak (p=0.009) ve ağır sepsis veya septik şok gelişmesi olduğu gözlenmiştir (p<0.001). Otuz günlük mortalite üzerine

anlamli etkisi olan durumlar ise; hematolojik malignite ( $p=0,001$ ), mekanik ventilasyon ( $p<0,001$ ), kan veya kan ürünü almış olmak ( $p=0,013$ ), üremedeki yatış günü ( $p=0,005$ ), travma geçirmiş olmak ( $p=0,022$ ) ve ağır sepsis veya septik şok olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Enfeksiyon odaklarının mortalite üzerine etkilerine bakıldığında yedi günlük mortalite üzerinde intraabdominal sistem enfeksiyonunun anlamli etkisi saptanırken ( $p=0,023$ ) 30 günlük mortalite üzerine hiçbir enfeksiyon odağının anlamli etkisi gösterilememiştir. Faktörlerin lojistik regresyon analizleri sonucunda hem yedi hem de 30 günlük mortalite için bakteriyemi sonrası ağır sepsis veya septik şok gelişmesi en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Bakteriyemi etkenleri göz önüne alındığında yedi günlük mortalite oranları *K.pneumoniae* ve *E.coli* için sırası ile % 26 (16/64) ve % 21 (7/33), 30 günlük mortalite oranları % 42 (26/64) ve % 33 (11/33) olarak bulunmuştur. *K.pneumoniae*'ya bağlı mortalite daha yüksek görünmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamli bulunmamıştır.

Yedi ve 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Antibiyotik seçiminin 7. ve 30. gündeki mortalite üzerine etkileri Tablo 2'de verilmiştir.

Enfeksiyon odaklarına göre mortalite oranları Tablo 3'te verilmiştir.

Üreyen bakteriye göre 7 ve 30 günlük mortalite oranları Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 1.** Yedi ve 30 günlük mortaliteyi etkileyen faktörler.

	Toplam hasta [n (%)]	7. gündeki mortalite [n (%)]	p-değeri	30. gündeki mortalite [n (%)]	p-değeri
Hastalar	94 (100)	23 (100)	-	37 (100)	-
Yaş <sup>a</sup>	61.7±18.4 <sup>a</sup>	66±20 <sup>a</sup>	0.502	59.5±20 <sup>a</sup>	0.984
Erkek cinsiyet	48 (51)	11 (48)	0.721	21 (57)	0.374
<b>Ek hastalıklar</b>					
Diyabet	21 (21.3)	5 (21.7)	0.849	6 (16.2)	0.432
Kronik böbrek hastalığı	27 (28.7)	9 (39.1)	0.204	9 (24.3)	0.448
Solid kanser	15 (16)	4 (17.4)	0.829	6 (16.2)	0.956
Hematolojik kanser	25 (26.6)	11 (47.8)	0.008*	17 (45.9)	0.001*
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	9 (11.3)	1 (4.3)	0.445	3 (8.1)	1.00
Kalp yetmezliği	6 (6.4)	0 (0)	0.330	3 (8.1)	0.677
Koroner arter hastalığı	4 (4.3)	0 (0)	0.569	0 (0)	0.151
Serebrovasküler hastalık	20 (21.3)	3 (13)	0.267	5 (13.5)	0.138
Travma	4 (4.3)	2 (8.7)	0.250	4 (10.8)	0.022*
<b>Diğer faktörler</b>					
Santral venöz kateter	38 (40.4)	11 (47.8)	0.405	18 (48.6)	0.191
TPN	19 (20.2)	9 (39.1)	0.009*	10 (27)	0.185
Kan ve kan ürünü	46 (48.9)	15 (65.2)	0.072	24 (64.9)	0.013*
Son 1 ayda antibiyotik almış olmak	51 (54.8)	18 (78.3)	0.009*	24 (64.9)	0.114
Sağlık bakımı ilişkili	73 (78)	21 (91.3)	0.071	32 (86.5)	0.098
Ağır sepsis ve/veya septik şok	44 (46.8)	21 (91.3)	<0.001*	33 (89.2)	<0.001*
Üremede yatış günü <sup>a</sup>	7.5±28.3	26±33.6 <sup>a</sup>	0.197	28.3±35.9 <sup>a</sup>	0.005*

\* p değeri mortalite artışı açısından anlamlıdır.

<sup>a</sup> Medyan±standart sapma olarak verilen sürekli değişken

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'ye bağlı bakteriyemilerde mortalite ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi ve ampirik piperasilin-tazobaktam ile karbapenem tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması

**Tablo 2.** Antibiyotik seçiminin 7. ve 30. gündeki mortalite üzerine etkileri.

	Toplam hasta [n (%)]	7. gündeki mortalite [n (%)]	p-değeri	30. gündeki mortalite [n (%)]	p-değeri
Hastalar	94 (100)	23 (100)	-	37 (100)	-
Piperasilin-tazobaktam	54 (57)	13 (56.5)	0.918	23 (62.2)	0.456
Karbapenem	40 (43)	10 (43.5)		14 (37.8)	
Ampirik tedavide uygunsuzluk	26 (27.6)	7 (30.4)	0.732	13 (35.1)	0.192

**Tablo 3.** Enfeksiyon odaklarına göre mortalite oranları.

	Toplam hasta [n (%)]	7. gündeki mortalite [n (%)]	p-değeri	30. gündeki mortalite [n (%)]	p-değeri
Üriner sistem	34 (36.2)	4 (17.4)	0.031 <sup>b</sup>	11 (29.7)	0.295
Pnömoni	8 (8.5)	3 (13)	0.40	3 (8.1)	1.00
Primer bakteriyemi	29 (30.9)	7 (30.4)	0.96	11 (29.7)	0.850
Kateter ile ilişkili	9 (9.6)	3 (13)	0.684	6 (16.2)	0.148
İntraabdominal	11 (11.7)	6 (26.1)	0.023 <sup>*</sup>	6 (16.2)	0.332
<b>Toplam</b>	94 (100)	23 (100)	-	37 (100)	-

\* p değeri mortalite artışı açısından anlamlıdır.

<sup>b</sup> Ters yönde bir ilişki mevcut.

**Tablo 4.** Üreyen bakteriye göre 7 ve 30 günlük mortalite oranları.

	Toplam hasta [n (%)]	7. gündeki mortalite [n (%)]	p-değeri	30. gündeki mortalite [n (%)]	p-değeri
K.pneumoniae	61 (100)	16 (26)	0.589	26 (42)	0.379
E.coli	33 (100)	7 (21)		11 (33)	

## TARTIŞMA

GSBL salgılayan *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri gibi çoklu ilaç dirençli Gram negatif basillere bağlı enfeksiyonların insidansı son yıllarda giderek artmaktadır<sup>(7)</sup>. Özellikle kan dolaşımı enfeksiyonları söz konusu olduğunda, hasta mortalitesindeki artışa, hastanede kalım süresinin uzamasına ve tedavi ve bakım maliyetlerinin artışına neden olmaktadır<sup>(5,13)</sup>. GSBL pozitif enterik Gram negatif basillere bağlı bakteriyemilerde maliyetleri yüksek olan karbapenem grubu antibiyotikler önerilmekte, PTZ gibi beta laktam/beta-laktamaz inhibitörü kom-

binasyonları ise bu hastalarda olası inokulum etkisinden dolayı alternatif tedavi seçenekleri arasında kalmaktadırlar<sup>(6)</sup>. Buna bağlı olarak yaygın karbapenem kullanımı sonucunda karbapenem dirençli gram negatif bakteriler özellikle son 10 yıl içinde hızla artan sıklıkta görülmektedir<sup>(9)</sup>. Bunu göz önüne alarak, çalışmamızda ülkemizde de GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakteriyemilerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan PTZ ve karbapenem tedavilerinin sonuçları "eşlik eden hasta risk faktörleri ile birlikte değerlendirilerek" mortalite açısından değerlendirilmiştir. Yedi günlük mortalite PTZ ve karpanem kullanımı için sırası

ile % 56.5 ve % 43.5, 30 günlük mortalite % 62.2 ve % 37.8 olarak bulunmuştur. Otuz günlük mortalite PTZ grubunda daha yüksek görünmekle birlikte istatistiksel fark oluşmamıştır. Sonuç olarak her iki antibiyotik kullanımında 7 ve 30 günlük mortalite sonuçları değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Literatürde GSBL pozitif enterik Gram negatif bakterilerin ampirik tedavisinde PTZ ve karbapenem kullanımının mortaliteye etkisini araştıran çalışmaların sonuçları değişkenlik göstermektedir. İspanya'dan bir çalışmada 103 GSBL pozitif *E. coli* bakteriyemisinde PTZ ve karbapenem tedavilerinin 14 günlük mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunmamış, ancak PTZ grubunda yedi, karbapenem grubunda beş ölüm olduğu için farklılığın değerlendirilmesi sağlıklı görülmemiştir<sup>(10)</sup>. Tamma ve ark.<sup>(15)</sup>, 331 GSBL pozitif bakteriyemide ampirik PTZ kullanımının karbapenem kullanımına göre 1.92 kat mortalite riskini arttırdığını saptamışlardır. Araştırmada PTZ'ye karşı olası inokulum etkisinden dolayı (yüksek bakteri konsantrasyonlarının tazobaktam etkinliğini azaltması) GSBL pozitif bakteriyemilerde karbapenem ilk seçenek olarak kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Singapur'da 394 hastada yapılan bir başka çalışmada GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakteriyemilerinde PTZ ve karbapenem etkinliği karşılaştırılmış, 30 günlük mortalite sırası ile % 30.9 ve % 29.8 olarak bulunmuştur. Otuz günlük mortalite her iki grupta da anlamlı farklılık göstermezken PTZ grubunda çoklu ilaç dirençli bakteri ve fungal enfeksiyon oluşma riski karbapenem grubuna kıyasla daha düşük olarak saptanmış, araştırmacılar karbapenemaz oluşturan enterik Gram negatif bakterilerin yaygınlaşmaması açısından GSBL pozitif bakteriyemilerde karbapenem

kullanımının sınırlandırılmasını önermişlerdir<sup>(8)</sup>.

Çalışmamızda, bakteriyemi etkenlerine göre yedi ve 30 günlük mortalite oranları karşılaştırıldığında *K. pneumoniae*'ya bağlı mortalite oranı, *E. coli*'den daha yüksek görünmekle birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (yedi günde % 26 ve % 21 (7/33), 30 günde % 42 ve % 33). Leistner ve ark.<sup>(5)</sup> *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakteriyemisinin yedi günlük mortalitelerini karşıladıkları bir çalışmada 1851 olguda bakterinin GSBL salgılanmasının ya da cinsinin mortaliteye etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Ancak hastada böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği ve malignite eşlik etmesi durumunda mortalitenin olumsuz yönde etkilendiğini göstermişlerdir. Almanya'da yakın zamanda yapılan bir araştırmada GSBL pozitif *K. pneumoniae* (GSBL-K) ve *E. coli* (GSBL-E) bakteriyemileri klinik gidiş, hasta özellikleri ve mortalite açısından araştırılmış, çalışmamıza benzer şekilde GSBL-K bakteriyemisinde mortalite biraz daha yüksek görünmekle birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır<sup>(12)</sup>. Ancak GSBL-K bakteriyemilerinde klinik olarak daha ciddi hastalık prezantasyonu, daha sık sepsis ve çoklu organ yetmezliği tablosu geliştiğini ve hastanede kalış süresinin GSBL-E enfeksiyonlarına oranla daha uzun olduğunu bildirmişler, bunu potansiyel olarak *K. pneumoniae*'nın, *E. coli*'ye nazaran daha virülen olmasına bağlamışlardır. Bu çalışmada mortaliteyi arttıran faktörlerin, hastada renal veya karaciğer yetmezliğinin bulunması ve organ yetmezliği ile seyreden ağır sepsis tablosu olduğu, üriner sistem kaynaklı bakteriyemilerde ise mortalite riskinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Araştırmamızda yedi günlük mortalite

üzerine anlamlı etkisi olan durumlar; hematolojik malignite ( $p=0.008$ ), TPN almış olmak ( $p=0.009$ ), son 30 gün içerisinde antibiyotik almış olmak ( $p=0.009$ ) ve ağır sepsis veya septik şok gelişmesi olarak saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Otuz günlük mortalite üzerine anlamlı etkisi olan durumlar ise; hematolojik malignite ( $p=0.001$ ), mekanik ventilasyon ( $p<0.001$ ), kan veya kan ürünü almış olmak ( $p=0.013$ ), üremedeki yatış günü ( $p=0.005$ ), travma geçirmiş olmak ( $p=0.022$ ) ve ağır sepsis veya septik şok gelişmesi olmuştur ( $p<0.001$ ). Birçok benzer çalışmada olduğu gibi faktörlerin lojistik regresyon analizleri sonucunda hem yedi hem de 30 günlük mortalite için bakteriyemi sonrası ağır sepsis veya septik şok gelişmesi en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Enfeksiyon odaklarının mortalite üzerine etkilerine bakıldığında sadece intraabdominal sistem enfeksiyonu kaynaklı bakteriyemilerin yedi günlük mortalite üzerinde olumsuz etkisi saptanırken, üriner sistem kaynaklı bakteriyemilerde mortalite oranı, benzer çalışmalarda olduğu gibi rölatif olarak daha düşük saptanmıştır<sup>(12)</sup>.

Çalışmamız, ülkemizde GSBL-E ve GSBL-K bakteriyemilerinin mortaliteye etkilerinin, eşlik eden hasta faktörleri ile birlikte değerlendirildiği ve uygulanan ampirik PTZ ve karbapenem tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı ulaşabildiğimiz ilk çalışma olup merkezler arası olası farklılıklar da düşünülerek daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Chiu CW, Li MC, Ko WC et al. Clinical impact of gram-negative nonfermenters on adults with community-onset bacteremia in the emergency department, J Microbiol Immunol Infect. 2015; 48(1):92-100.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.08.004>
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, twenty-Third Informational Supplement. CLSI; (2013).
3. [https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC\\_IdentifyingHAIs\\_NHSNcurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/2PSC_IdentifyingHAIs_NHSNcurrent.pdf) (Erişim tarihi: 06.08.2017).
4. [https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC\\_CLABScurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf) (Erişim tarihi:10.08.2017)
5. Leistner R, Gurntke S, Sakellariou C et al. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)- positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: an analysis of the disease burden in a large cohort, Infection. 2014;42(6):991-7.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-014-0670-9>
6. Lopez-Cerero L, Picon E, Morillo C et al. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum beta-lactamase-producing and extended-spectrum beta-lactamase non-producing *Escherichia coli* isolates, Clin Microbiol Infect. 2010;16(2):132-6.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02893.x>
7. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011, Pharmaceuticals (Basel). 2013;6(11):1335-46.  
<https://doi.org/10.3390/ph6111335>
8. Ng TM, Khong WX, Harris PN et al. Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, PLoS One 2016;11(4):e0153696.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153696>
9. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a key pathogen set for global nosocomial dominance, Antimicrob Agents Chem. 2015;59(10):5873-84.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.01019-15>
10. Rodríguez-Ba-o J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A. Betalactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts, Clin Infect Dis. 2012;54(2):167-74.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cir790>
11. Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in gram-negative bacilli, Ann Intensive Care. 2015;5:21.

- <https://doi.org/10.1186/s13613-015-0061-0>
12. Sakellariou C, Gürntke S, Steinmetz I et al. Sepsis caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K.pneumoniae* and *E.coli*: comparison of severity of sepsis, delay of anti-infective therapy and ESBL genotype, *PLoS One* 2016;11(7): e0158039.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158039>
  13. Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit, *Crit Care Med.* 2009; 37(4):1463-9.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819ced02>
  14. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. [http://www.sccm.org/ Documents/SSC-Guidelines.pdf](http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf) (Erişim tarihi:29 Ocak 2016).
  15. Tamma PD, Han JH, Rock C et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, *Bacteremia, Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1319-25.  
<https://doi.org/10.1093/cid/civ003>
  16. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis, *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2793-2803.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dks301>