



# DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİYEL ENFEKSİYONLAR 'ENTEROBACTERIACEAE'



Dr. Ayşe DENİZ YÜKSEL

SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

# OLGU

AY, 69 yaşında, kadın hasta, ev hanımı

**Şikayet:** Ateş, üşüme titreme, halsizlik

**Hikaye:**

- 2 ay önce böbrek yetmezliği tanısı alarak, aktif diyalize girmeye başlamış
- Hasta acile gelmeden 4 gün önce önce üşüme titreme şikayetleri olması üzerine diyaliz aldığı merkezde kan ve kateter kanı kültürleri alınmış
- Bugün de diyaliz esnasında titreme olması üzerine acil servise yönlendirilmiş
- Sol kol fistül olgunlaşması beklendiği için diyalize geçici sağ juguler kateterden alınmış



## Özgeçmiş

Tip 2 DM  
Kronik böbrek yetmezliği  
Hipertansiyon  
Koroner arter hastalığı  
Parkinson



Soygeçmiş: Özellik yok



Alışkanlıklar:

Sigara  
Alkol



Kullandığı ilaçlar:

metoprolol, metimazol, PPI, Ecopirin, lantus, novorapid



## Fizik Muayene



- Genel durum orta, bilinç açık, koopere, oryante
- Ateş: 38.2, TA: 144/81mm/Hg Nb: 90 vuru/dk
- Ss: Her iki AC solunuma eşit katılıyor, ral yok ronküs yok

- KVS: S1 S2 doğal, ek ses ve üfürüm yok
- Batın rahat defans yok rebound yok hassasiyet yok.
- Geçici sağ juguler kateter giriş yerinde akıntı, kızarıklık ve ısı artışı yok.



- Spesifik olmasa da; ateş ve/veya titreme, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu (KIKDE) tanısı için en önemli ipuçları

- Üç prospektif klinik çalışmada; katetere bağlı hemodiyaliz hastalarında ateş veya titreme varlığı, hastaların önemli bir kısmında pozitif kan kültürleri ile ilişkiliydi

Poole CV, Carlton D, Bimbo L, Allon M. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1237-1244. doi:10.1093/ndt/gfh041

Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L, et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteremia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int*. 2002;61(3):1136-1142. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00201.x

Vardhan A, Davies J, Daryanani I, Crowe A, McClelland P. Treatment of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(6):1149-1150. doi:10.1093/ndt/17.6.1149

## Clinical management of dialysis catheter-related bacteremia with concurrent exit-site infection

Dmitri Sychev <sup>1</sup>, Ivan D Maya, Michael Allon

Affiliations + expand

PMID: 21517993 PMCID: [PMC4017937](#) DOI: [10.1111/j.1525-139X.2011.00869.x](#)

Alabama Üniversitesi  
Birmingham'daki 5 hemodiyaliz ünitesinde  
Retrospektif , 5 yıllık  
2061 şüpheli kateterle ilişkili bakteriyemi  
vakası  
1436'sında (%70) pozitif kan kültürleri

Table 1.

Microbiologic features of patients with catheter-related bacteremia

Bacteria	ALL CRB's	CRB + concurrent exit site inf, N (%)
All	1436	
Single		
Gram pos		
Staph aureus	393	24 (6.1%)
Enterococcus	191	3 (1.6%)
Gram neg rods	436	3 (0.7%)
Enterobacter	129	
Klebsiella	92	
Pseudomonas	62	
E. coli	44	
Proteus	42	
Acinetobacter	40	
Serratia	27	

Çıkış yeri enfeksiyonu % 4.6

- KİKDE nin genelinde çıkış bölgesinde enfeksiyon görülmez
- Bununla birlikte, bir çıkış bölgesi enfeksiyonunun varlığının da eş zamanlı bir kan dolaşımı enfeksiyonunun güçlü bir göstergesi olduğu unutulmamalı



## KIKDE' nin daha az görülen klinik bulguları

- ✓ Hemodinamik instabilite
- ✓ Bilinç bozukluğu
- ✓ kateter disfonksiyonu
- ✓ Hipotermi
- ✓ Asidoz
- ✓ Hipotansiyon

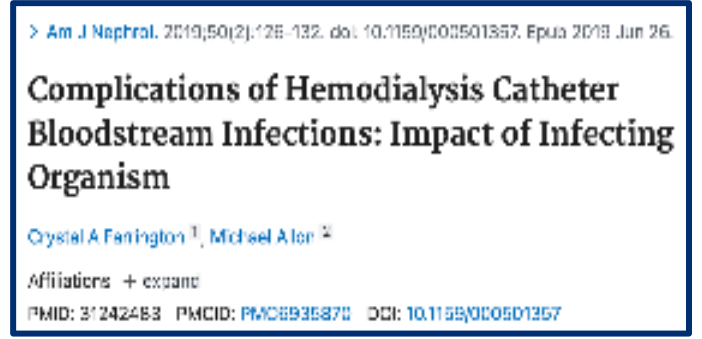
❖ Süpüratif tromboflebit, endokardit, septik artrit, osteomyelit veya apse gibi komplikasyonlar da enfeksiyonun ilk belirtileri olabilir.

KIKDE' ye bağlı metastatik enfeksiyonlar hastaların yaklaşık % 5-10 da gözlenmiştir



# Kateterle ilişkili bakteriyemiden ne zaman şüphelenilmeli??

- Özellikle farklı bir infektif odak için klinik kanıt olmadığında, hemodiyaliz kateteri ve sistemik bir enfeksiyon belirtileri olan her hastada şüphelenilmeli
- Ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı
- Alternatif enfeksiyon odağı için tetkikler yapılmalı ( paac, tit vb.)



Farrington arkadaşları  
Birmingham'da  
550 hemodiyaliz hastası



Kateteri ve enfeksiyon bulguları olan hastaların yaklaşık % 85'inde KIKDE doğrulanırken; sadece yaklaşık % 15'inde alternatif bir enfeksiyon odağı tanımlanmış



TETKİKLER	SONUÇ
WBC	21.300 mm <sup>3</sup> (%81.4 parçalı)
Hgb	8.6 g/dL
Trombosit	236.000/mm <sup>3</sup>
CRP	209 mg/dl
Procalcitonin	78.1 ng/ml
ALT	5 U/L
AST	11 U/L



Tam idrar tahlilinde piyüri yoktu.



Hastanın batin ve akciğer görüntülemeleri normaldi.



Hasta kateter enfeksiyonu ön tanısı ile yatırıldı.



Öncelikle iki set kan kültürü ve eş zamanlı kateter kanı kültürü alındı.

**KİKDE  
TANISI  
NASIL  
DOĞRULANIR?**

Alternatif infeksiyon odakları dışlandıktan sonra antimikrobiyal tedavinin uygulanmasından önce alınan iki kan kültürü ile doğrulanır.

Kültürler hemodiyaliz kateteri, devresi veya periferik damarlar dahil olmak üzere çeşitli kombinasyonlarda elde edilebilir.

Her bölgeden en az 10 mL kan alınmalıdır.

## Kateteri mevcut hasta



**En az bir kan kültüründe üreme**



**Eşlik eden klinik infeksiyon bulguları  
(Ateş, titreme, hipotansiyon)**



**Başka bir infeksiyon kaynağının  
bulunmaması**

Ve aşağıdakilerden en az biri bulunmalı



- ✓ Semikantitatif (>15 cfu) veya kantitatif (>10<sup>2</sup> cfu) kateter kültüründe periferik kan kültüründeki ile aynı m.o.'nın üremesi **(A-I)**
- ✓ Eş zamanlı alınan kantitatif kan kültürlerinde, kateter içi kan kültüründe üreyen m.o. sayısının periferik kan kültüründe üreyen m.o. sayısının 3 katından daha fazla olması (>3:1 cfu/ml) **(A-II)**
- ✓ Kateterden alınan kan kültüründeki üremenin periferik kan kültüründen en az 2 saat daha erken olması **(A-II)**



✓ Ateş şikayeti başladığında diyalizde alınan periferik kan ve kateter kanı kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üremesi olduğu öğrenildi.

<b>Bakteri: Klebsiella pneumoniae</b>				
<b>AntiBiyogram</b>	<b>Duyarlı</b>	<b>Az Duyarlı</b>	<b>Dirençli</b>	<b>Diğer</b>
Seftriakson(Diğer)			+( $\gamma$ =64)	
Ceftadizime/Avibactam	+()			
Meropenem (Diğer)			+( $\gamma$ =16)	
Amikacin	+(4)			
Ampicillin			+( $\gamma$ =32)	
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	+( $\leq$ 20)			
Cefepime			+( $\gamma$ =32)	
Cefoxitin			+( $\gamma$ =64)	
Ceftazidime			+( $\gamma$ =32)	
Cefuroxime			+( $\gamma$ =64)	
Cefuroxime Axetil			+( $\gamma$ =64)	
Ciprofloxacin			+( $\gamma$ =4)	
Ertapenem			+( $\gamma$ =8)	
Imipenem			+( $\gamma$ =16)	
Piperacillin/Tazobactam			+( $\gamma$ =128)	
Amoksisilin/Klavulanik Asit (Diğer)			+( $\gamma$ =64)	
Kolistin	+()			
Aztreonam			+( $\gamma$ =64)	



# Ülkemizde SKİ-KDİ'nda etkenlere göre dağılım- 2023

Mikroorganizma	sayı	%
<b>Klebsiella spp.</b>	4008	22.6
Candida spp	3238	18.1
Acinetobacter	2397	13.5
Enterococcus spp	2191	12.4
KNS	1458	8.2
Pseudomonas spp	1082	6.1
E.coli	834	4.7
S.aureus	718	4.0

Tablo 14. *Klebsiella pneumoniae*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2023.

Antibiyotik	Mukozal bariyer hasarlı-laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu			Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu			Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	28	82	34.1	355	1033	34.4	1369	3117	43.9	1752	4232	41.4
Amoksisilin-klavulanat	62	78	79.5	828	1027	80.6	2673	3010	88.8	3563	4115	86.6
Gentamisin	14	35	40.0	250	606	41.3	887	1753	50.6	1151	2394	48.1
İmipenem	40	67	59.7	574	1006	57.1	2009	3024	66.4	2623	4097	64.0
Kolistin	8	25	32.0	127	433	29.3	566	1313	43.1	701	1771	39.6
Levofloksasin	19	23	82.6	338	466	72.5	1208	1430	84.5	1565	1919	81.6
Meropenem	44	71	62.0	627	1061	59.1	2269	3233	70.2	2940	4365	67.4
Netilmisin	0	0	-	19	24	79.2	54	67	80.6	73	91	80.2
Piperasilin-tazobaktam	60	75	80.0	835	1095	76.3	2703	3182	82.9	3598	4352	82.7
Sefepim	53	74	71.6	832	1012	82.2	2657	2996	76.9	3542	4082	86.8
Sefoksitin	11	17	64.7	319	414	77.1	1116	1360	83.6	1446	1791	80.7
Sefotaksim	10	12	83.3	122	154	79.2	426	499	85.4	558	665	83.9
Seftazidim	63	78	80.8	871	1068	81.6	2787	3102	89.8	3721	4248	87.6
Seftriakson	56	80	70.0	809	1007	80.3	2652	2981	89.0	3517	4068	86.5
Siprofloksasin	56	80	70.0	731	1017	71.9	2473	2954	83.7	3260	4051	80.5
Tobramisin	3	5	60.0	40	49	81.6	156	212	73.6	199	266	74.8

Tablo 18. *E. coli*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanıları için antibiyogram sonuç dağılımı, 2023.

Antibiyotik	Mukozal bariyer hasarlı-laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu			Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu			Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu			Toplam		
	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %	Dirençli	Toplam	Dirençli %
Amikasin	3	93	3.2	40	532	7.5	71	720	9.9	114	1345	8.5
Amoksisilin-klavulanat	60	85	70.6	333	528	63.1	448	650	68.9	841	1263	66.6
Ampisilin	91	98	92.9	464	559	83.0	677	742	91.2	1232	1399	88.1
Ampisilin-sulbaktam	20	32	62.5	134	213	62.9	137	199	68.8	291	444	65.5
Gentamisin	15	59	25.4	75	310	24.2	97	380	25.5	187	749	25.0
İmipenem	11	90	12.2	54	457	11.8	107	657	16.3	172	1204	14.3
Meropenem	9	90	10.0	52	478	10.9	119	695	17.1	180	1263	14.3
Netilmisin	0	0	0	6	10	60.0	8	11	72.7	14	21	66.7
Piperasilin-tazobaktam	34	89	38.2	201	525	38.3	307	712	82.9	542	1326	40.9
Sefepim	49	84	58.3	308	471	65.4	447	679	76.9	804	1234	65.2
Sefoksitin	7	22	31.8	62	159	39.0	118	282	83.6	187	463	40.4
Sefotaksim	0	1	0.0	47	90	52.2	80	125	64.0	127	216	58.8
Seftazidim	53	93	57.0	338	531	63.7	470	700	68.4	870	1324	65.7
Seftriakson	54	95	56.8	327	503	65.0	468	685	68.3	849	1283	66.2
Siprofloksasin	72	92	78.3	343	511	67.1	494	699	70.7	909	1302	69.8
Tobramisin	0	3	0.0	7	14	50.0	10	26	38.5	17	43	39.5



Tablo 24. Türkiye’de Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Direnç Oranları, 2023.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇLİ PATOJEN	Antimikrobiyal Direnç Oranları				PERSENTİL				
	Hastane Sayısı†	Toplam Etken Sayısı	Dirençli Etken Sayısı	Ağırlıklı Genel Ortalama	% 10	% 25	% 50 (Ortanca)	% 75	% 90
<b>TÜRKİYE GENELİ</b>									
Vankomisin dirençli <i>E.faecium</i>	224(66)	2592	612	23.61	1.79	9.86	18.90	28.57	43.08
Vankomisin dirençli <i>E faecalis</i>	224(57)	4593	1457	31.72	3.85	8.33	14.43		
MRSA	277(100)	4993	1994	39.94	64.29	76.48			
MRKNS	277(100)	4993	3642	72.84	93.44	100.00	100.00		
<i>E.coli</i> suşlarında ESBL	374(104)	4593	1457	31.72	36.59	57.66	69.08	82.35	90.34
<i>Klebsiella pneumoniae</i> suşlarında ESBL	393(190)	9684	7091	73.22	29.11	62.86	83.33	92.27	97.15
Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	336(158)	4993	1457	31.72	82.36	96.47	100.00	100.00	
Karbapenem dirençli <i>E.coli</i>	374(104)	4593	1457	31.72	15.00	25.00	41.44		
Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	393(190)	9684	7091	73.22	74.80	87.45	93.75		
Karbapenem dirençli <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	378(133)	4993	1457	31.72	51.55	70.18	86.67	95.22	
Kolistin dirençli <i>Acinetobacter baumannii</i>	292(115)	4993	747	14.96	0.00	0.00	9.84	20.00	30.95
Kolistin dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	349(133)	5891	1923	32.64	5.31	16.18	33.33	50.00	67.45

*E.Coli* ESBL % 63.59  
*Klebsiella pneumoniae* ESBL %73.22

KD *E.Coli* %18.35  
 KD *Klebsiella pneumoniae* %70.9



Hastanın tedavisi polimiksin E (kolistin) 1\*300 mg yükleme; 2\*65 mg idame doz olarak düzenlendi

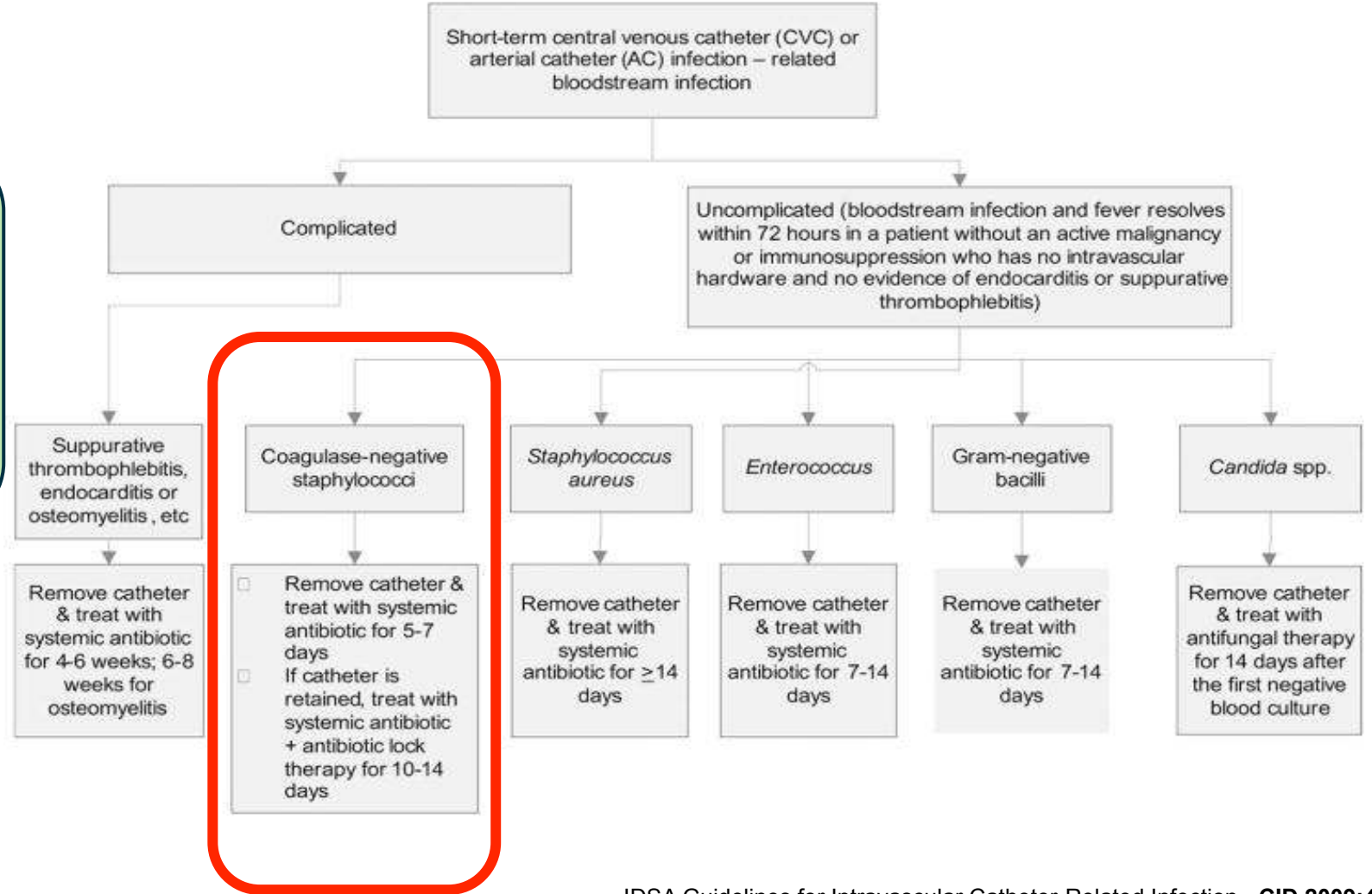
(DG 50 mg ilave doz)

Kateteri çıkarmalı mıyız?

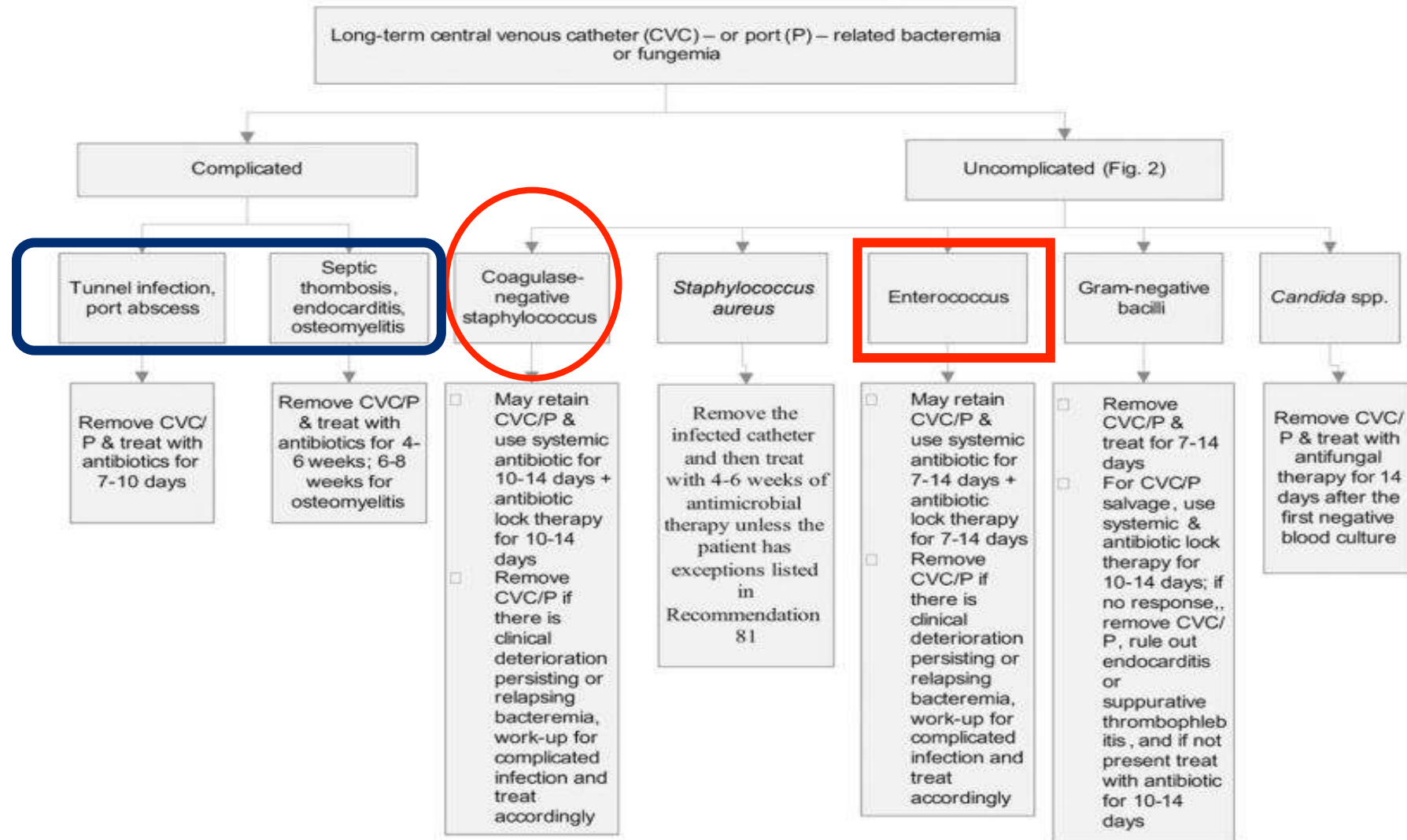


# Kısa Süreli (tünelsiz) SVK

**KİKDE' den şüphelenilen, geçici tünelsiz hemodiyaliz kateterli herhangi bir hastada bakteriyemi doğrulandıktan hemen sonra kateter çıkarılmalı**



# Uzun süreli (tünelli) SVK veya Port ilişkili KDI/Fungemi





# kateter çekilmesi gereken durumlar

- Şiddetli sepsis
- Hemodinamik bozulma
- Endokardit veya diğer metastatik enfeksiyon bulguları
- Süpüratif tromboflebit
- Tünel enfeksiyonu
- Port enfeksiyonu
- 72 saat antimikrobiyal tedaviye rağmen bakteriyeminin devamı

Kısa süreli  
tünelsiz  
SVK



Gram-negatif basil  
*S. aureus*  
Enterokoklar  
Mantarlar  
Mikobakteriler

Uzun  
süreli  
tüneli  
SVK



*S. aureus*  
*P. aeruginosa*  
Mantar  
Mikobakteriler



## KLİNİK SEYİR



Hastanın kateteri çıkarıldı.



Farklı anatomik bölgeden geçici SVK takıldı.

# KLİNİK SEYİR



Ekokardiyografi (EKO) yapıldı. İnfektif endokardit lehine bulgu görülmedi.

TETKİKLER	YATIŞ	3.GÜN
WBC	21.300 mm <sup>3</sup> (%81.4 parçalı)	16.200 mm <sup>3</sup> (%60.9 parçalı)
Hgb	8.6 g/dL	8.5 g/dL
Trombosit	236.000 mm <sup>3</sup>	337.000 mm <sup>3</sup>
CRP	209 mg/dl	98 mg/dl
Procalcitonin	78.1 ng/ml	29.2 ng/ml
ALT	5 U/L	9 U/L
AST	11 U/L	11 U/L

Yeni kateteri ne zaman takmalıyız??



**Kateter çıktıktan sonra en az 2-3 gün antibiyotik tedavisi**



**Hasta satbil olmalı**



**Kan kültürleri en az 48-72 saat negatif**



**İhtiyaç durumunda**



TETKİKLER	YATIŞ	3.GÜN	7.GÜN
WBC	21.300 mm <sup>3</sup> (%81.4 parçalı)	16.200 mm <sup>3</sup> (%60.9 parçalı)	14.300/mm <sup>3</sup> (%70.9 parçalı)
Hgb	8.6 g/dL	8.5 g/dL	7.9 g/dL
Trombosit	236.000/mm <sup>3</sup>	337.000/mm <sup>3</sup>	287.000/mm <sup>3</sup>
CRP	209 mg/dl	98 mg/dl	46.3 mg/dl
Procalcitonin	78.1 ng/ml	29.2 ng/ml	2.9 ng/ml
ALT	5 U/L	9 U/L	8 U/L
AST	11 U/L	11 U/L	10 U/L



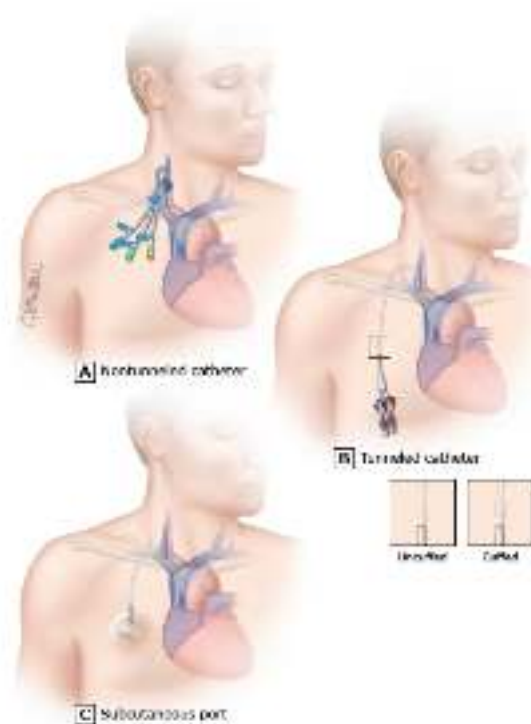
Hastanın antibiyotik tedavisi 10 güne tamamlandı.



Hasta taburcu edildi.

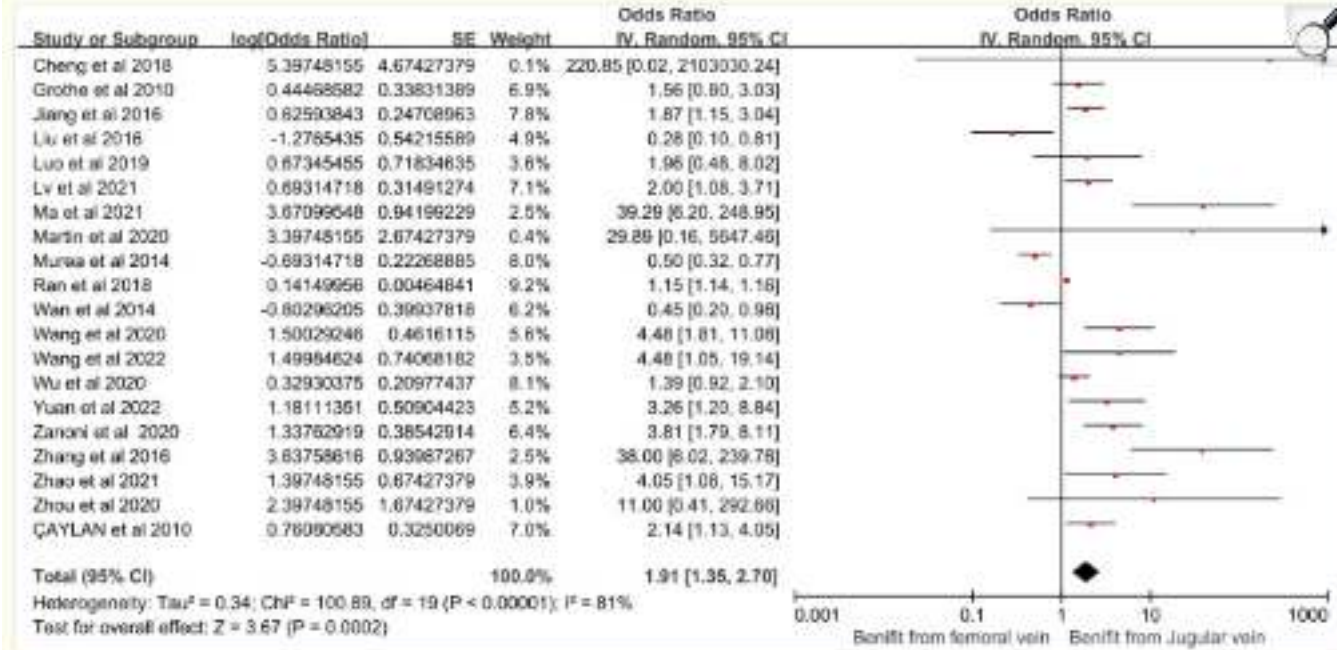
- ❑ Hemodializ kateterleri akut ihtiyaç olduğunda uygundur (Ör: akut böbrek hasarı, tromboz AV, intoksikasyon vb).
- ❑ Akut ihtiyaç durumunda tünelsiz (geçici) kateterler sıklıkla kullanılır
- ❑ Ancak hemodiyaliz süresinin iki haftayı aşması muhtemelse/ hastanın kronik diyaliz ihtiyacı olacaksa yerine tünelli kateter yerleştirilmeli
- ❑ İdeal olarak, hastanın anatomisi ve fizyolojisi buna uygunsa AV fistül oluşturularak kateter çıkarılmalı
- ❑ AV fistül enfeksiyon oranı çok daha düşük!





Long-term tunneled central venous catheters typically include a cuff (B) located just above (cephalad) to the skin exit site. The cuff facilitates tissue ingrowth over a 2- to 3-week period to anchor the catheter and minimize bacterial migration from the exit site.

Şekil 10. HD hastalarında kateter bölgesi ile CRBSI oluşumu arasındaki ilişkinin orman grafiği.

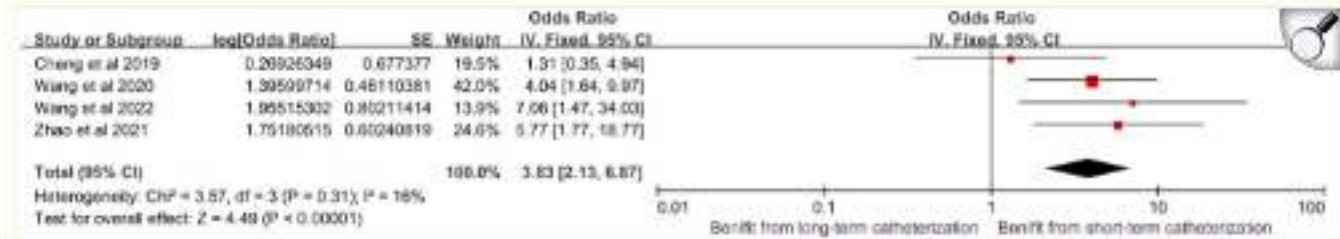


## Risk factors for catheter-associated bloodstream infection in hemodialysis patients: A meta-analysis

Huajie Guo <sup>1,A</sup>, Ling Zhang <sup>2,A</sup>, Hua He <sup>3,\*</sup>, Lili Wang <sup>2,\*</sup>

42 vaka-kontrol, 7 kohort  
49 çalışma dahil edilmiş  
22 risk faktörü incelenmiş

Şekil 13. HD hastalarında kateter tipi ile CRBSI oluşumu arasındaki ilişkinin orman grafiği.



# KATETERİN KORUNABİLEĞİ DURUMLAR



Uzun süreli kateter ve komplike olmaya



Uzun süreli kateter ihtiyacı ve damar gi



KNS

Antibiyotik  
kilit  
tedavisi

# Antibiyotik kilit tedavisi

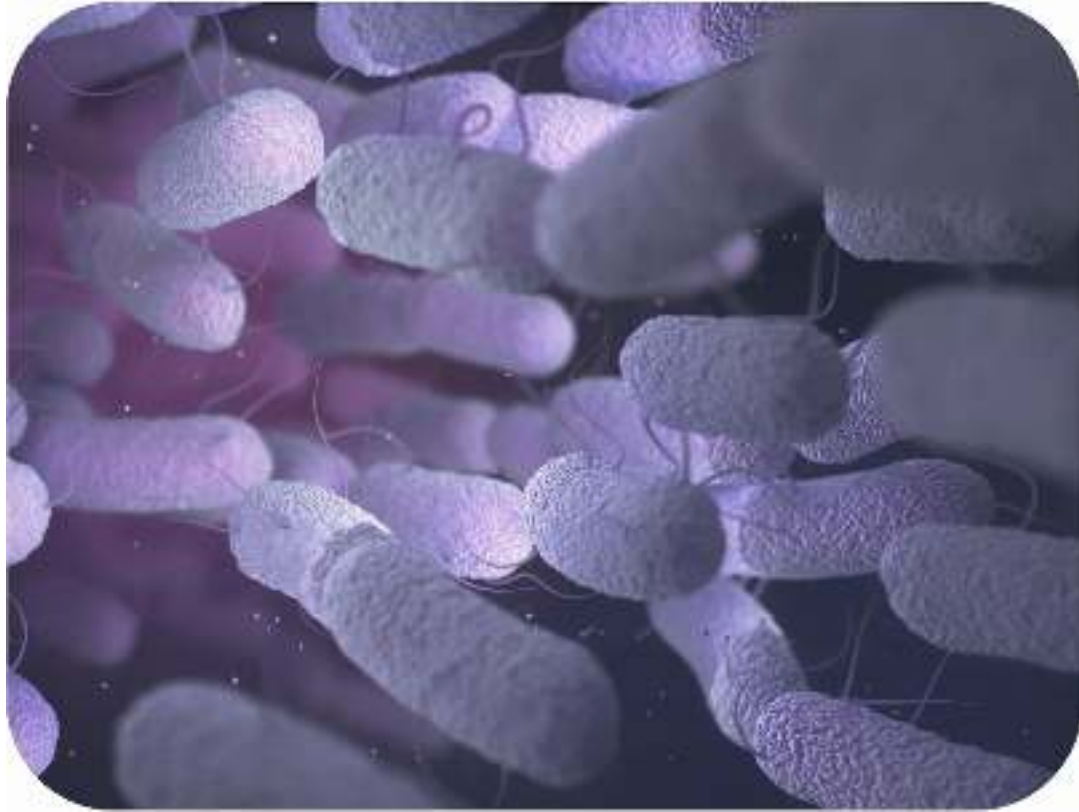
- Önerilmeyen durumlar
  - Ekstraluminal infeksiyonlar (<2 haftalık kateter )
  - *S.aureus*, *P.aeruginosa*, ilacadirençli Gram-negatif basil veya *Candida* spp. Etkense
  - Tekrarlayan enfeksiyonlar

# Antibiyotik kilit tedavisi

- ✓ Yoğun antibiyotik solüsyonu kateter lümenine verilip bir süre bekletilerek biyofilmdeki bakterilere de etki edebilecek yoğunluğa ulaşılması
- ✓ Sistemik tedaviye ek
- ✓ Amaç, biyofilmdeki mikroorganizmaları öldürebilmek



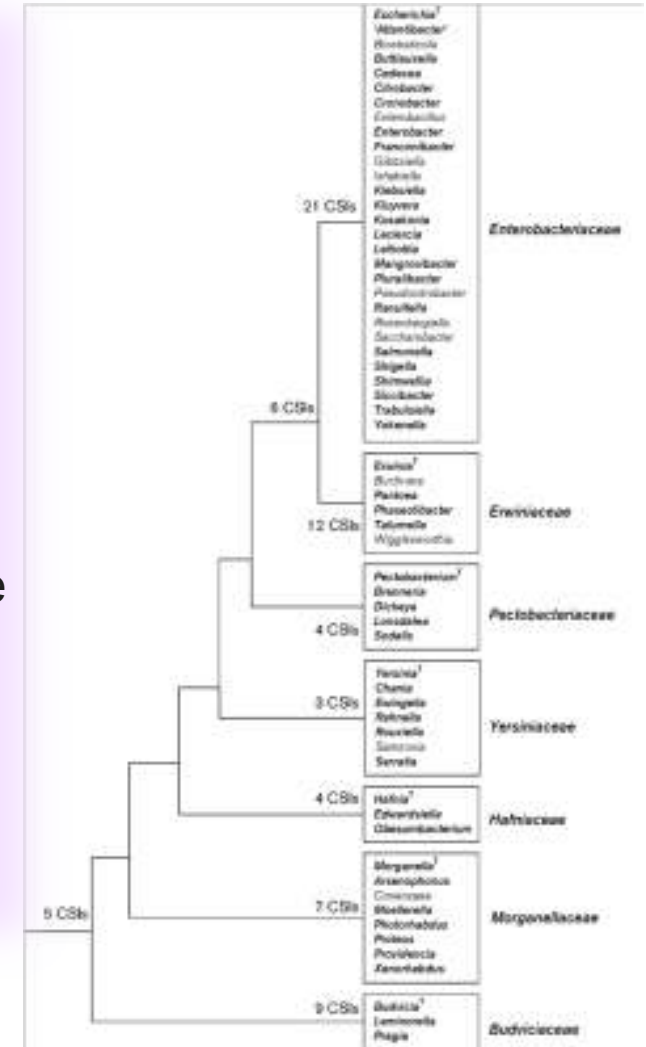
Başarı oranı KNS lerde *Staphylococcus aureus*'a kıyasla anlamlı yüksekti.



# ENTEROBACTERIACEAE



- Önceden "*Enterobacteriales*" olarak bilinen *Enterobacterales* takımı
- 250'den fazla belirlenmiş tür içeren > 60 cinsi kapsayan tek bir *Enterobacteriaceae* familyası
- Kapsamlı filogenomik ve karşılaştırmalı genomik analiz (16S rRNA)
- 7 farklı aile
- *Enterobacterales* takımının parçası olan *Enterobacteriaceae* hala en büyük aile
- Tüm bakteriyemilerin 1/3 ve üriner sistem infeksiyonlarının %70'inden sorumlu
- *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella enterica* vb.
- 28 cins ve > 75 tür





## ENTEROBACTERİACEAE

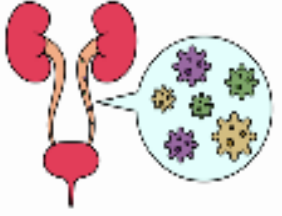
- Enterobacterales
  - — Enterobacteriaceae
    - | — Escherichia (E. coli)
    - | — Klebsiella (K. pneumoniae)
    - | — Salmonella (S. typhi, S. enteritidis)
    - | — Shigella (S. dysenteriae, S. flexneri)
    - | — Citrobacter (C. freundii)
    - | — Enterobacter (E. cloacae)
    - | — Diğerleri (Cronobacter, Kluyvera, Leclercia)
  - — Morganellaceae
    - | — Proteus (P. mirabilis, P. vulgaris)
    - | — Morganella (M. morganii)
    - | — Providencia (P. rettgeri, P. stuartii)
  - — Diğer Aileler
    - | — Serratia (S. marcescens)
    - | — Hafnia (H. alvei)
    - | — Yersinia (Y. pestis, Y. enterocolitica)

- Enterobacteriaceae insanlarda yaygın enfeksiyonlara neden olan en büyük ve önemli grup
- Gram negatif çomak
- Sporsuz
- Fakültatif anaerop
- Çevre, toprak, sular ve bitkilerde

*E.coli* başta, GİS florasının anaerop m.o. lar dışında kalan kısmının çoğunluğunu oluşturmakta

**'ENTERİK BAKTERİLER'**





Üriner Sistem enfeksiyonu



Sepsis



Menenjit



Pnömoni



Bakteremi

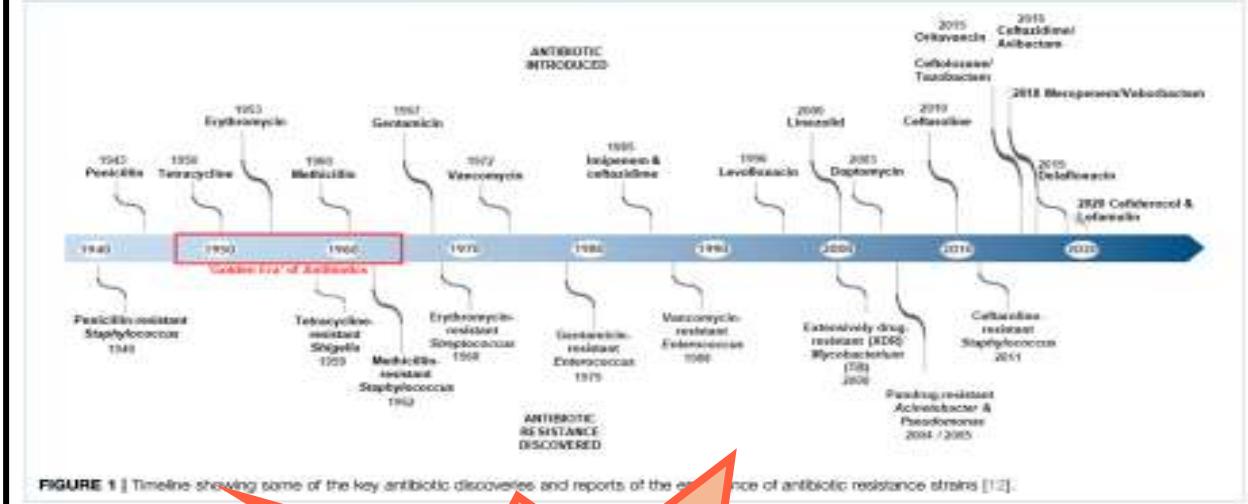


Tifo



Osteomyelit

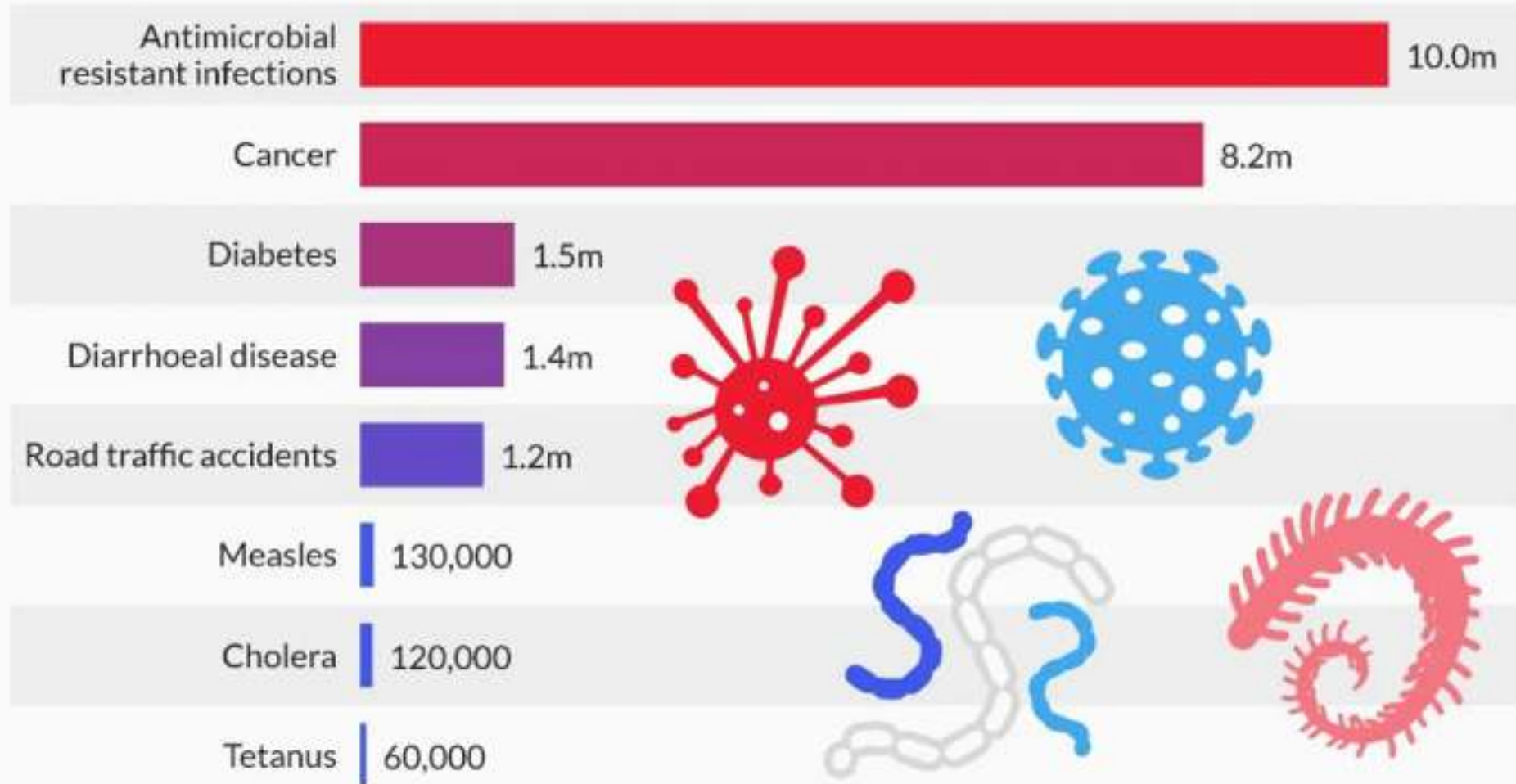
- Sir Alexander Fleming'in 1928'deki penisilinin keşfi  
→ 20.yy ın en büyük tıbbi ilerlemelerden
- Tıpta, tarımda ve hayvancılıkta kontrolsüz kullanımı  
→ Antimikrobiyal direnç (AMD) günümüzde çok ciddi bir problem



**'Sessiz salgın'**

- AMD Yılda 700.000 kişinin ölümüne neden olmakta
- Bilinçsiz antibiyotik kullanımı bu hızla devam ettiği takdirde 2050 yılına gelindiğinde dirençli bakteriler nedeniyle birçok tıbbi girişim yapılamaz hale geleceği öngörülmekte

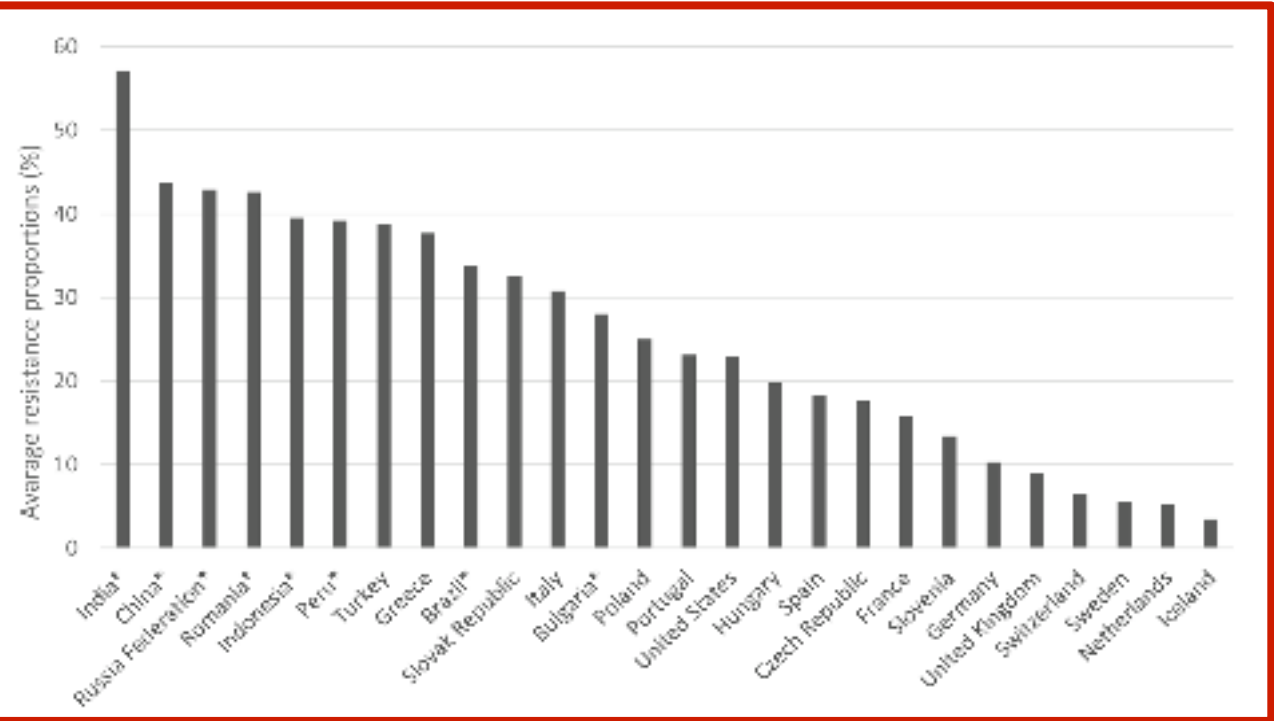
## Deaths from antimicrobial resistant infections and other causes in 2050





OECD raporu, 2015 yılında  
En yüksek AMD oranı %35  
Türkiye, Yunanistan, Kore  
(TR: %38.8)

- DSÖ 2014'teki raporunda → *E. coli* ulaştığı bildirilmiş
- Mayıs 2015'te → Etkili ve güvenli antimikrobiyal direnç (AMD) ve kullanım
- DSÖ 2017 yılı raporunda → Karba *Enterobacterales*; yeni antibiyotik geliştirme seviye patojenlerden biri olarak belir
- 2019'da → Dünya genelinde gerçekleştirilen 100 milyon gramdan fazla bakteriyel AMD'ye bağlı olduğu bildirilmiştir



World Health Organization (WHO). Publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Erişim adresi: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Erişim tarihi: 3.01.2025).

Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* (London, England), 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)

Sümer Ş, Kurt Azap Ö, Aygün G, Akalın H, Akova M, Köksal İ. Dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının yönetiminde sık karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri: Klinik pratiğe yönelik uzman görüşü: *FLORA* 2024;29(1):1-24.

B. Isler et al. / *Clinical Microbiology and Infection* 25 (2019) 651e653

- ❑ CR *K. pneumoniae* prevalansı 2000'de %1 > 2007'de %8
- ❑ Eylül 2012 itibariyle ABD'de 42 eyalette karbapenem dirençli *K. pneumoniae* bildirilmiş
- ❑ Bir Metallo-B-laktamaz (MBL) olan Yeni Delhi MBL (NDM-1), 2009 yılında keşfedildi ve daha sonra birçok başka ülkede tanımlandı
- ❑ 2013 itibariyle, ABD'deki 9 eyalette NDM-1 enfeksiyonu vakaları bildirmiş
- ❑ Ayrıca tipik olarak *A. baumannii*'de bulunan bir D Sınıfı karbapenemaz olan OXA-48, 2001'de Türkiye'deki bir hastada ilk kez *K. pneumoniae*'de tanımlanmış
- ❑ Ve ilk tanımlamadan sonra Mayıs 2006 - Ocak 2007 tarihlerinde OXA-48 *K. pneumoniae* salgını rapor edilmiş.

Fig. 2 *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, WHO European Region, 2021

## Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 –

2021 data

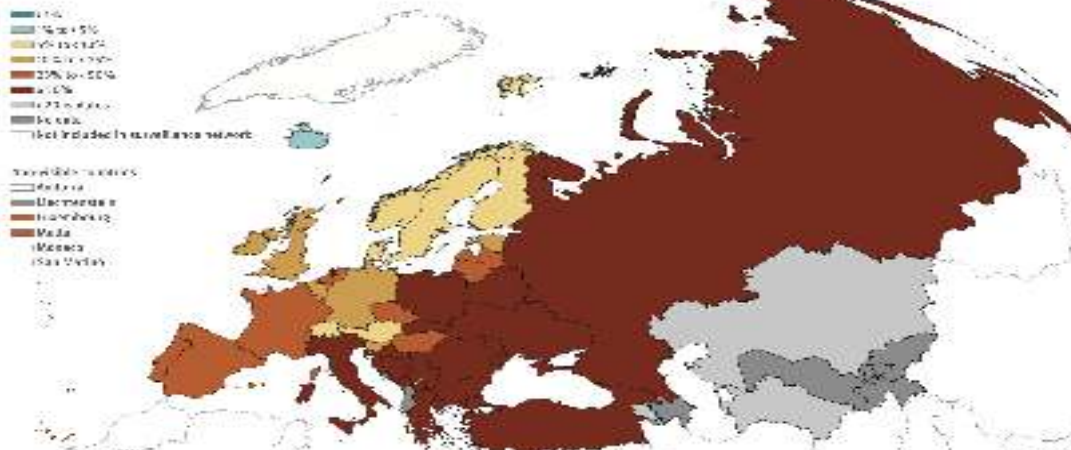
### ESBL *E.coli*



TR, Makedonya, Ukrayna, Rusya %50 üstü

Fig. 4 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, WHO European Region, 2021

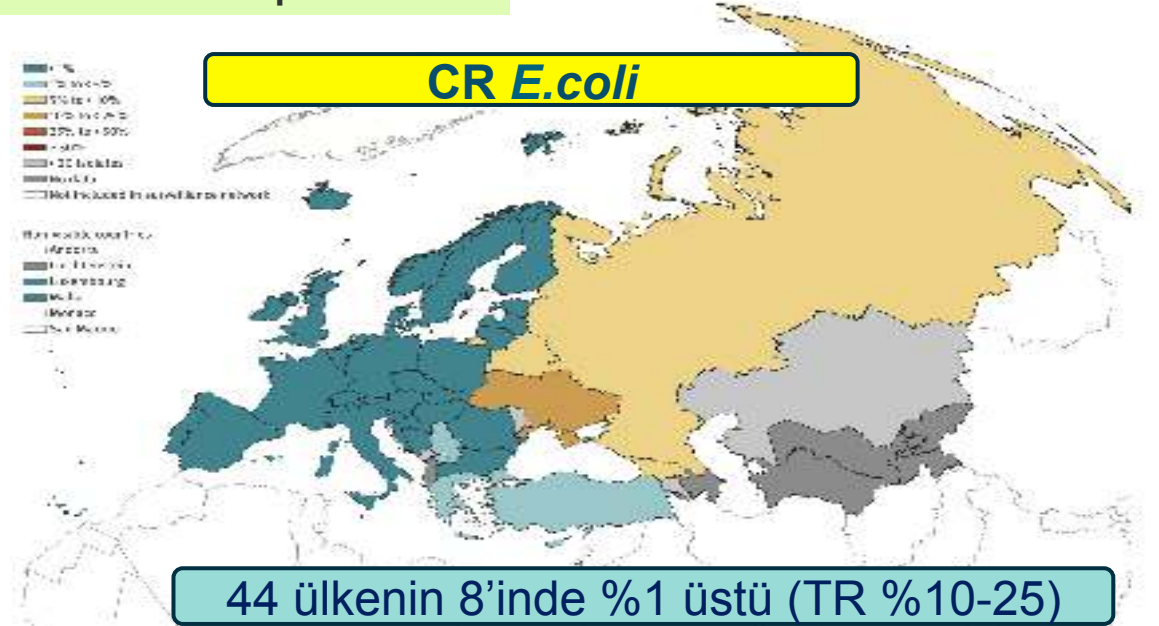
### ESBL *K. pneumoniae*



Güney ve doğu kesimlerde yer alan 19 ülkede AMR %50/ üstü

Fig. 3 *Escherichia coli*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

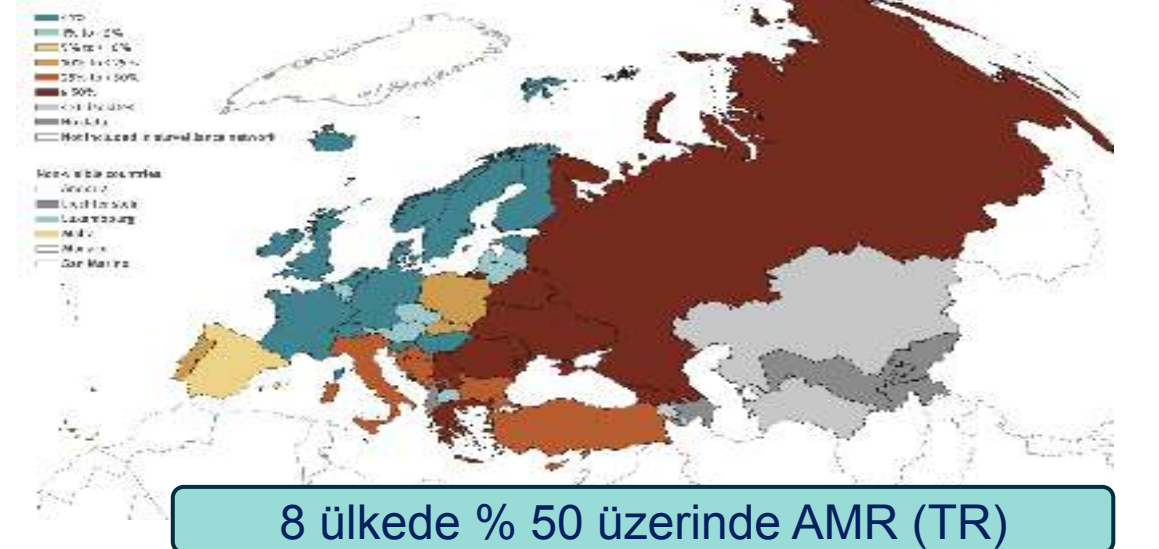
### CR *E.coli*



44 ülkenin 8'inde %1 üstü (TR %10-25)

Fig. 5 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021

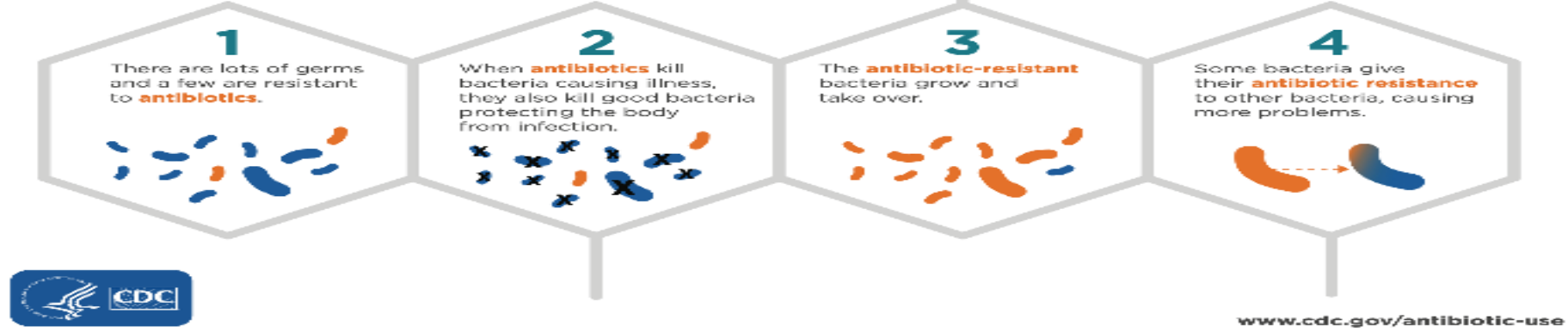
### CR *K. pneumoniae*



8 ülkede % 50 üzerinde AMR (TR)



## HOW ANTIBIOTIC RESISTANCE HAPPENS



- AMD gelişimi, infeksiyonların tedavisinde 1. basamak antibiyotiklerin yetersiz kalmasına ve 2. ve 3. antibiyotiklerin gereğinden erken kullanılmasına yol açmakta
- Bakterilerin yeni dirençler geliştirmesine ve bakteriler arasında direnç aktarımına
- Hastanede yatış/hastalık süresi uzar ve eradike edilemeyen infeksiyonlara bağlı komplikasyonlar ve mortalitede artış gelişebilir
- Hastalıkların tedavi maliyetini yükseltir ve toplumun ekonomik yükü artar.
- Ve mevcut güçlü antibiyotik havuzunun hızla tüketilmesine, organ nakli, kemoterapi ve büyük cerrahi müdahaleler gibi daha güçlü antibiyotiklerin kullanılmasını gerektiren tıbbi işlemlerin kısıtlanmasına neden olur

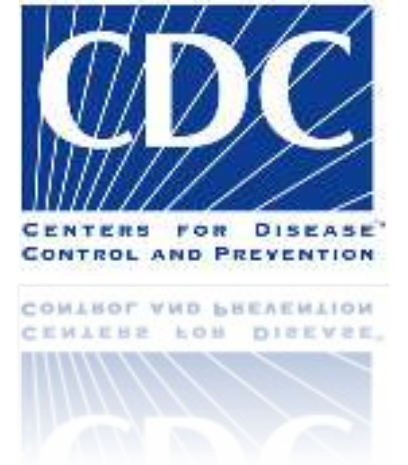


Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Hindler, J. F., Kahlmeter, G., Olsson-Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M. J., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(3), 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

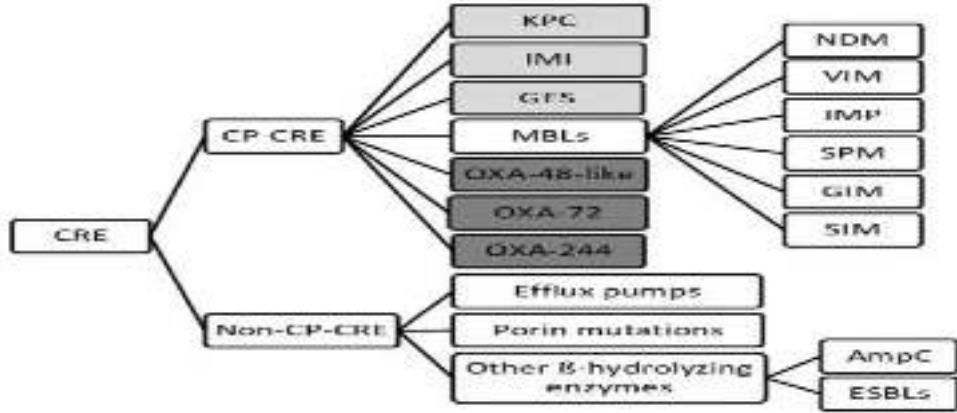


- Son yıllarda geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz üreten Enterobacterales infeksiyonlarının tedavisinde, son seçenek olarak karbapenemlerin kullanılması, bu ilaç grubuna karşı da direncin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

- Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'yi (CRE) herhangi bir karbapenem'e duyarlı olmayan (yani doripenem, meropenem veya imipenem için  $\geq 4$  mg/L veya ertapenem için  $\geq 2$  mg/L'lik bir MIC gösteren)
- Veya bir karbapenemaz ürettiği belgelenmiş enterobakteriler olarak tanımlar.



# Enterobacterales takımının karbapenemlere dirençli hale gelmesinin üç ana mekanizması



- Enzim üretimi (karbapenamazlar, ESBLs)
- Efluks pompaları
- Porin mutasyonları

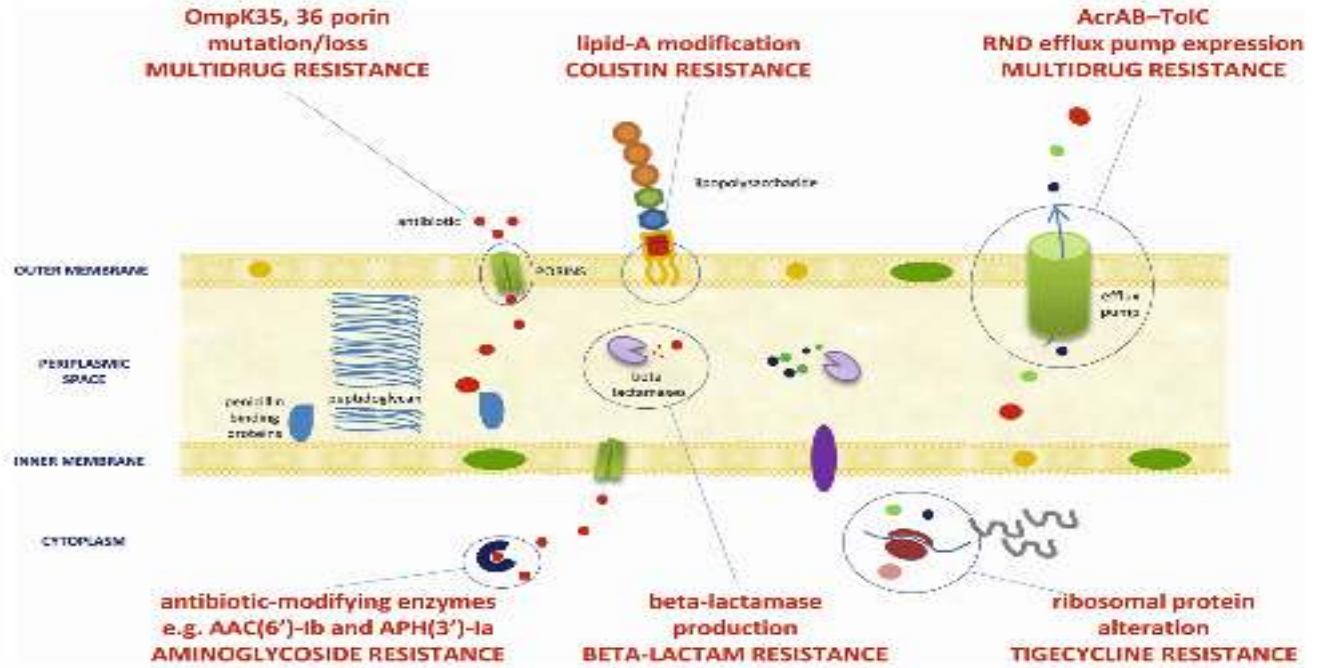


Fig. 1. Major mechanisms of antimicrobial resistance, including carbapenem resistance, in Enterobacteriaceae.

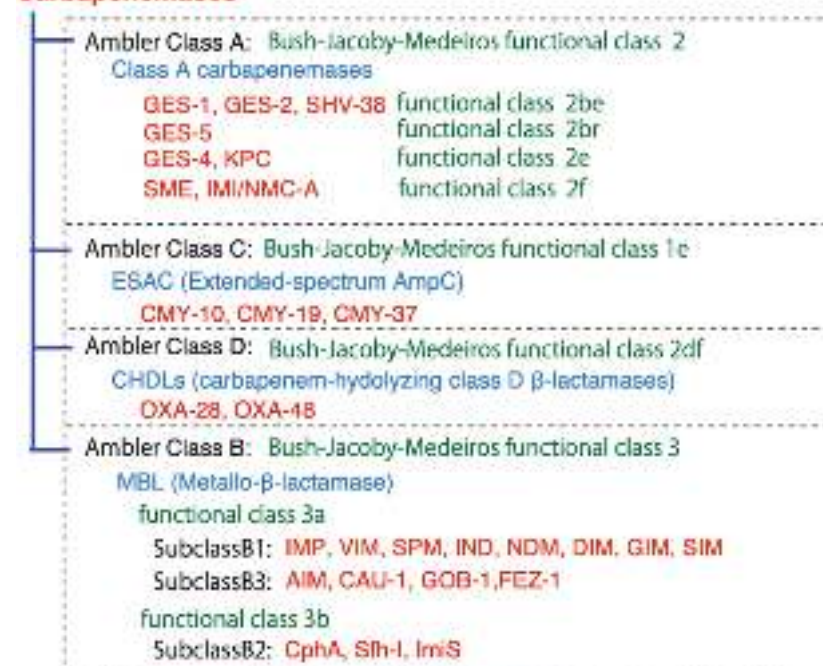


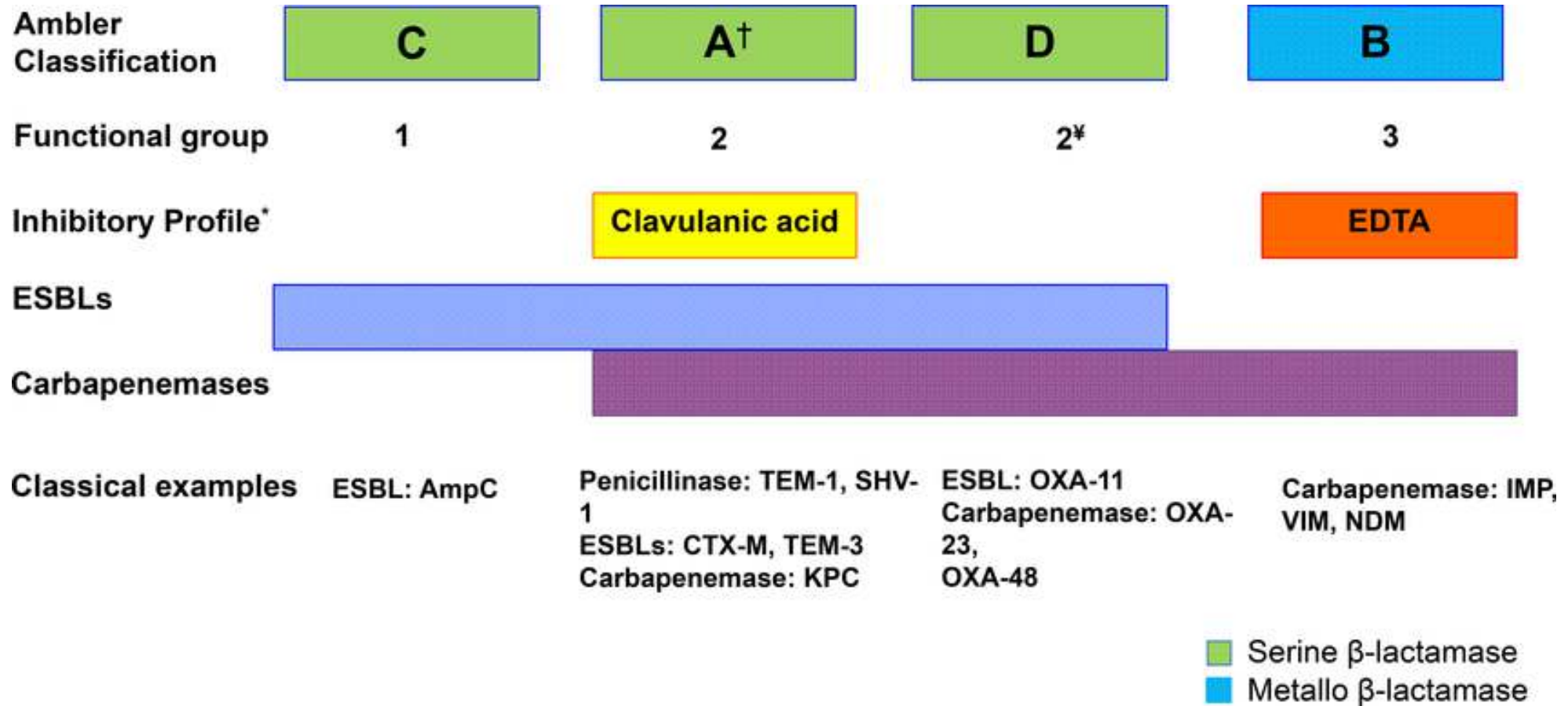
*Review*  
**Detection of Multidrug-Resistant *Enterobacteriales*—From ESBLs to Carbapenemases**

Janina Neuber <sup>1,2</sup>, Philipp Thelen <sup>1,2,3</sup> and Axel Hamprecht <sup>1,2,3,4</sup>



**Carbapenemases**





---

<b>Ambler Sınıf</b>	<b>Major enzimler</b>	<b>Aktif bölgesi</b>	<b>Primer coğrafi dağılım</b>
A	KPC**	Serin	ABD, Kolombiya, Yunanistan
B	VIM***	Çinko	İspanya, İtalya, Yunanistan
B	IMP****	Çinko	Japonya, Tayvan
B	NDM*****	Çinko	Hindistan, Pakistan, Romanya, Polonya
D	OXA-48*****	Serin	Türkiye, Akdeniz, Fas

---

## [Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey]

[Article in Turkish]

Aşlı Çakar<sup>1</sup>, Yakut Akyön, Deniz Gür, Onur Karatuna, Dilara Öğünç, Betül Özhak Baysan, Nilay Çöplü, Mustafa Çağatay, Abdullah Kılıç, Mehmet Baysallar, Zahir Bakıcı, Cem Çelik, Zeynep Gülay, Şöhret Aydemir, Alper Tünger, Hüseyin Kılıç, Barış Derya Erçal, Zülal Aşçı Toraman, Yasemin Zer, Ayşe Büyüktaş, Selma Ay, Zerrin Aktaş, Çiğdem Kayacan, Gülçin Bayramoğlu, Faruk Aydın, Devrim Dünder, Ufuk Hasdemir, Ramazan Ayaş, Keremettin Yanık, Murat Günaydin, Hüseyin Güllüoğlu, Mehmet Parlak

- EuSCAPE projesi kapsamında
- 18 merkezden
- Toplam 155 (en az bir karbapenem direnci+)
- *K.pneumoniae* n= 134, *E.coli* n= 21 izolatları
- Çalışılan karbapenemaz şüpheli izolatların %92.3 genotipik olarak en az bir karbapenemaz geni saptanmış (*E.coli* %90.5, *K.pneumoniae* %92.5 )
- Saptanan karbapenemaz enzimlerinin türlere göre dağılımı

**Tablo III.** Karbapenemaz Varlığı Saptanan *K.pneumoniae* ve *E.coli* İzolatında Karbapenemaz Tiplerinin Dağılımı (n= 143)

Karbapenemaz geni	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	Toplam
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
OXA-48	18 (94.7)	103 (83.1)	121 (84.6)
NDM	1 (5.3)	8 (6.5)	9 (6.3)
VIM	0	4 (3.2)	4 (2.8)
IMP	0	2 (1.6)	2 (1.4)
OXA-48 + NDM	0	3 (2.4)	3 (2.1)
OXA-48 + VIM	0	3 (2.4)	3 (2.1)
VIM + NDM	0	1 (0.8)	1 (0.7)
Toplam	19 (100)	124 (100)	143 (100)

%84 OXA-48



## [Investigation of carbapenemases in carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey]

[Article in Turkish]

Aslı Çakar<sup>1</sup>, Yakut Akyön, Deniz Gür, Onur Karatuna, Dilara Öğünç, Betül Özhak Baysan, Nilay Çöplü, Mustafa Çağatay, Abdullah Kılıç, Mehmet Baysallar, Zahir Bakıcı, Cem Çelik, Zeynep Gülay, Şöhret Aydemir, Alper Tünger, Hüseyin Kılıç, Barış Derya Erçal, Zulal Aşçı Toraman, Yasemin Zer, Ayşe Büyüktaş, Selma Ay, Zerrin Aktaş, Çiğdem Kayacan, Gülçin Bayramoğlu, Faruk Aydın, Devrim Dünder, Ufuk Hasdemir, Ramazan Ayaş, Keramettin Yanık, Murat Günaydın, Hüseyin Gündüçoğlu, Mehmet Parlak

## Türkiye’de 2019 Yılı İçinde İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Epidemiyolojisi

The Epidemiology of Carbapenemases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated in 2019 in Turkey

Scrap SÜZÜK YILDIZ<sup>1</sup> (ID), Hüsnüye ŞİMŞEK<sup>1</sup> (ID), Zekiye BAKKALOĞLU<sup>1</sup> (ID), Yasemin NUMANOĞLU ÇEVİK<sup>1</sup> (ID), Can Hüseyin HEKİMOĞLU<sup>1</sup> (ID), Selçuk KILIÇ<sup>1</sup> (ID), Emine ALP MEŞE<sup>2</sup> (ID), Ulusal Karbapenemaz Sürveyans Çalışma Grubu\*

Karbapenemaz	2013 (n:155)	2019 (n:207)
OXA-48	% 84.6	% 52.2
NDM	% 6.3	% 15
KPC	-	% 16.4

207 izolat

- OXA-48 hâkimiyeti
- MBL > NDM-1 oranında artış
- 2013 yılında tespit edilmeyen KPC’lerin oranının artık MBL ile benzer

- ❑ Ülkemizde CR enterik bakteriler, 2013 yılına kadar sporadik hastane salgınları şeklindeyken, 2014- 2015 yıllarından sonra tüm ülkede endemik hâle gelmiştir
- ❑ Ülkemizin de yer aldığı Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) çalışmasının 2020 raporuna göre ülkemizde *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnç oranı %39




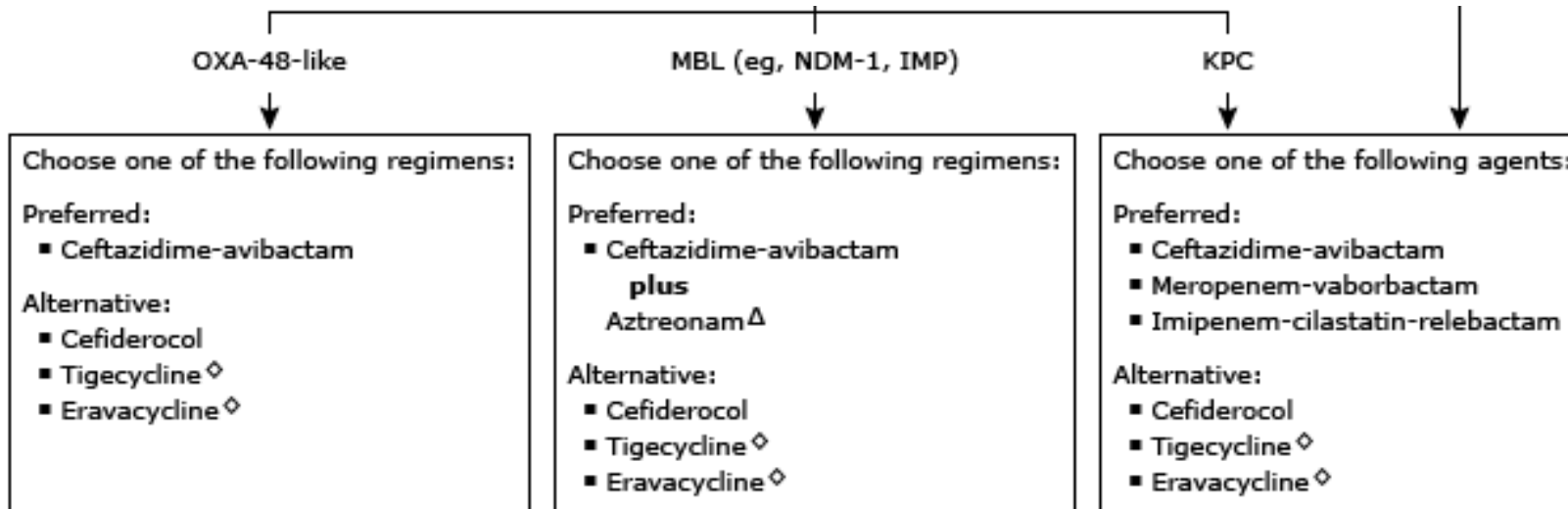
TEDAVI

	<i>Enterobacterales</i>		
	<b>Class A Carbapenemase (e.g. KPC)</b>	<b>Class B Carbapenemase (e.g. NDM)</b>	<b>Class D Carbapenemase (e.g. OXA-48)</b>
<b>Ceftobiprole</b>			
<b>Ceftolozane-tazobactam</b>			
<b>Ceftazidime-avibactam</b>			
<b>Cefiderecol</b>			
<b>Meropenem-vaborbactam</b>			
<b>Imipenem-relebactam</b>			
<b>Aztreonam-avibactam</b>			
<b>Plazomicin</b>			
<b>Eravacycline</b>			

# TEDAVİ

Ertapenem R- Meropenem S ( test sonucu bilinmiyor/ -  Meropenem

Ertapenem R- Meropenem R ( test sonucu bilinmiyor/ -/ türü bilinmiyor)  Seftazidim-avibaktam  
Meropenem-vabobaktam  
İmipenem-silastatin-vaborbaktam



**TABLO 5: KRE enfeksiyonlarının eski antibiyotiklerle tedavisi.\***

Klinik Tablo	Ağır enfeksiyonlar**	Ağır olmayan enfeksiyonlar
<b>Piyelonefrit veya Komplike ÜSE</b> Ertapenem dirençli-Meropenem dirençli ve Meropenem MİK ≤8 mg/L ise	Meropenem (YD,Uİ) + Kolistin Meropenem (YD,Uİ) + Aminoglikozid veya Fosfomisin veya Tigesiklin***	Aminoglikozidler**** Kolistin Tigesiklin***
Meropenem MİK >8 mg/L ise	Fosfomisin + Aminoglikozid Tigesiklin*** + Kolistin veya Gentamisin	
Seçenekler çok sınırlı ise	Çift karbapenem****	
<b>Kan Dolaşımı Enfeksiyonları</b> Meropenem MİK ≤8 mg/L ise	Meropenem (YD, Uİ) + Polimiksin Meropenem (YD,Uİ) + Fosfomisin***** veya Tigesiklin*****	
Meropenem MİK >8 mg/L ise	Polimiksin***** + Tigesiklin***** Polimiksin***** + Fosfomisin Tigesiklin***** + Aminoglikozid	
<b>İntraabdominal Enfeksiyonlar</b> Meropenem MİK ≤8 mg/L ise	Meropenem(YD,Uİ) + Tigesiklin	Tigesiklin
Meropenem MİK >8 mg/L ise	Polimiksin + Tigesiklin Fosfomisin + Tigesiklin Polimiksin + Fosfomisin***** Tigesiklin + Aminoglikozid*****	
<b>Hastanede Gelişen Pnömoni veya Ventilatörde İlişkili Pnömoni</b> Meropenem MİK ≤8 mg/L ise	Meropenem (YD,Uİ) + Polimiksin Meropenem + Fosfomisin*****	
Meropenem MİK >8 mg/L ise	Meropenem***** + Fosfomisin***** Fosfomisin + Tigesiklin (YD)***** Polimiksin + Tigesiklin (YD)*****	

## Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranfa D. Tamma,<sup>1,2</sup> Emily L. Hell,<sup>2</sup> Julie Ann Jesco,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> Michael J. Saffin,<sup>5</sup> and Robert A. Bonomo<sup>6</sup>

## European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul<sup>1</sup>, Elena Carrara<sup>2</sup>, Pilar Retamar<sup>2</sup>, Thomas Tangdén<sup>4</sup>, Roni Bitterman<sup>1</sup>, Robert A. Bonomo<sup>6</sup>, Jan de Waele<sup>6</sup>, George L. Daikos<sup>7</sup>, Murat Akova<sup>8</sup>, Stephan Harbarth<sup>9</sup>, Celine Pulcini<sup>10</sup>, José Garnacho-Montero<sup>11</sup>, Katja Seme<sup>12</sup>, Mario Tumbarello<sup>13</sup>, Paul Christoffer Lindemann<sup>14</sup>, Sumanth Gandra<sup>15</sup>, Yunsong Yu<sup>16</sup>, Matteo Bassetti<sup>17</sup>, Johan W. Mouton<sup>18</sup>, Evelina Tacconelli<sup>19</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>20</sup>

❑ Aslında IDSA kılavuzunda eğer meropenem direnci gösterilmişse eski tedaviler önerilmiyor

❑ ESCMID kılavuzunda yeni antibiyotiklere ulaşamadığı durumlarda eski antibiyotikler ve kombinasyon tedavileri söz konusu

- Daha etkili olması
- Karbapenem direncinden kaçınmak
- Nefrotoksisiteden kaçınmak





- ❑ Kültür sonuçları elde edildiğinde; sistit dışındaki tüm infeksiyon hastalıklarında; klinik iyileşme gözlenirse bile tedavi kültür sonucuna göre duyarlı bir antibiyotik tedavi ile değiştirilmeli (aktif ajanla başlangıç tarihi)
- ❑ Kombinasyon tedavileri (Beta laktam antibiyotik+aminoglikozit, florokinolon veya polimiksin kombinasyonu) KDE infeksiyonlarının tedavisinde rutin olarak önerilmemekte

## Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranfa D. Tamma,<sup>1,2</sup> Emily L. Hell,<sup>2</sup> Julie Ann Jusco,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> Michael J. Saffin,<sup>5</sup> and Robert A. Bonomo<sup>6</sup>

## European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul<sup>1</sup>, Elena Carrara<sup>2</sup>, Pilar Retamar<sup>2</sup>, Thomas Tängdén<sup>4</sup>, Roni Bitterman<sup>5</sup>, Robert A. Bonomo<sup>6</sup>, Jan de Waele<sup>6</sup>, George L. Daikos<sup>7</sup>, Murat Akova<sup>8</sup>, Stephan Harbarth<sup>9</sup>, Celine Pulcini<sup>10</sup>, José Garnacho-Montero<sup>11</sup>, Katja Seme<sup>12</sup>, Mario Tumbarello<sup>13</sup>, Paul Christoffer Lindemann<sup>14</sup>, Sumanth Gandra<sup>15</sup>, Yunsong Yu<sup>16</sup>, Matteo Bassetti<sup>17</sup>, Johan W. Mouton<sup>18</sup>, Evelina Tacconelli<sup>19</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>20</sup>

□ Tedavilerinde önerilen ajanların yan etki profilleri göz önüne alındığında, yeni kuşak beta laktam antibiyotiğe karşı duyarlılık gösterilmişse; tedaviye yalnızca yeni beta laktam antibiyotik ile devam edilmesi önerilmekte

→ NDM ve diğer MBL üreten infeksiyonlar için seftazidime- avibaktam tercih edilecekse aztreonam ile kombine edilmeli

□ Tigesiklin veya eravasiklin, kan dolaşımı veya idrar yolunu içermeyen KDE infeksiyonlarının tedavisi için alternatif seçeneklerdir

## Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections

Pranita D. Tamma,<sup>1,2</sup> Emily L. Hell,<sup>2</sup> Julie Ann Jesco,<sup>3</sup> Amy J. Mathers,<sup>4</sup> Michael J. Saffin,<sup>5</sup> and Robert A. Bonomo<sup>6</sup>

## European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul<sup>1</sup>, Elena Carrara<sup>2</sup>, Pilar Retamar<sup>2</sup>, Thomas Tängdén<sup>4</sup>, Roni Bitterman<sup>5</sup>, Robert A. Bonomo<sup>6</sup>, Jan de Waele<sup>6</sup>, George L. Daikos<sup>7</sup>, Murat Akova<sup>8</sup>, Stephan Harbarth<sup>9</sup>, Celine Pulcini<sup>10</sup>, José Garnacho-Montero<sup>11</sup>, Katja Seme<sup>12</sup>, Mario Tumbarello<sup>13</sup>, Paul Christoffer Lindemann<sup>14</sup>, Sumanth Gandra<sup>15</sup>, Yunsong Yu<sup>16</sup>, Matteo Bassetti<sup>17</sup>, Johan W. Mouton<sup>18</sup>, Evelina Tacconelli<sup>19</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>20</sup>

- ❑ Meropenem MİK değeri > 8 mg/L; KDE infeksiyonları için karbapenem bazlı kombinasyon tedavisinden kaçınmalı
- ❑ Yeni betalaktam antibiyotikler kullanılamıyorsa, kombinasyon tedavisinde yüksek doz uzun infüzyon meropenem (**MİK≤8 mg/L ise**) kullanılabilir
- ❑ KRE'nin neden olduğu ciddi infeksiyonların tedavisinde yüksek doz uzun infüzyon meropenem+polimiksin kombinasyon tedavisinin polimiksin monoterapisine göre avantajlı olduğuna dair düşük kesinlikte kanıt

# Özetlersek;



Dünyada kateterle ilişkili enfeksiyonlarda (KİE), gram (+) etkenler ön planda olduğu halde; ülkemizde (olgumuzda da olduğu gibi) gram (-) etkenler ön plandadır.



Bu nedenle KİE' in ampirik tedavisinde gram negatiflere de dikkat edilmeli



CRE enfeksiyonları gittikçe önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam ederek önemini korumakta



Akılcı antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direncine önem verilmeli



Teşekkür ederim..