



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARBAPANEMAZ DİRENÇLİ  
ENTEROBACTERİCEAE'LERİN ANTİBİYOTİK  
DUYARLILIKLARININ İKİ FARKLI PANNELLE  
(PHOENIX BD) KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hacer UĞURLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2021**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTCÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KARBAPANEMAZ DİRENÇLİ  
ENTEROBACTERİCEAE'LERİN ANTİBİYOTİK  
DUYARLILIKLARININ İKİ FARKLI PANNELLE  
(PHOENIX BD) KARŞILAŞTIRILMASI**

**Hacer UĞURLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Murat ARAL**

**Jüri Üyesi**

**Prof.Dr. K.Tülay Yalçınkaya**

**Jüri Üyesi**

**Prof.Dr. Tekin Karşılıgil**

**KAHRAMANMARAŞ-2021**

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Hacer UĞURLU



Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada Karbapanemaz Dirençli Enterobacteriaceae'lerin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Farklı Pannelle (Phoenix BD) Karşılaştırılması değerlendirilmiştir.

Yanında çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her zaman ilgi, anlayış ve desteğini gördüğüm, dürüstlüğü, yardımseverliği ve çalışma azmini örnek aldığım, üzerimde çok büyük emeği olan ve tez konusunun belirlenmesinden son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, çok değerli vaktini bana ayırarak bana destek olan, yardımlarını esirgemeyen, tecrübesiyle bana ışık tutan, bana çok büyük emeği geçen, benim için bir danışman hocadan çok öte olan, büyük saygı ve sevgi duyduğum başta saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Murat ARAL' a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Olumlu ve yapıcı eleştiriliyle beni yönlendiren jüri üyesi değerli hocam Prof. Dr. Kezban Tülay YALÇINKAYA'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez jürimde yer alarak tez çalışmamla ilgili katkı ve görüşlerini benden esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr. Tekin Karslıgil'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi okuyup gerekli düzeltmeleri yapmamda destek olan, Uzman Eczacı Hacer ARIKAN' a Biyolog Fatih BOZ' a ve Arş. Gör. Dr. Burak KÜÇÜK 'e Lab. Tek. Mehmet DAĞ'a,

Tezimin suşlarını temin etmemizde bizden yardımlarını esirgemeyen, Arş. Gör. Dr. Mehmet İlker TOSUN'a,

Deneyimlerini ve desteğini benden esirgemeyen hem dostum hem meslektaşım Biyolog Gülay BOLAT DÖNER'e,

Çalışmamın uygulanmasının yapılmasında desteklerini esirgemeyen beraber çalıştığım, mesai arkadaşlarıma ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte yanımda olup benden desteğini esirgemeyen, beni motive eden sabır ve özveriyle her zaman yanımda olan eşim İker UĞURLU'ya varlıklarıyla hayatıma sevinç ve güzellik katan Kızım Ece'ye, oğlum Berk'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak yaşamım boyunca her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim beni yetiştiren, maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olup elinden geleni yapan aileme minnettarım.

Hacer UĞURLU

Ocak -2021

**KARBAPANEMAZ DİRENÇLİ ENTEROBACTERİCEAE ‘LERİN ANTİBİYOTİK  
DUYARLILIKLARININ İKİ FARKLI PANELLE (PHOENIX BD)  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Hacer UĞURLU**

**ÖZET**

Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi, klinisyenler açısından büyük bir sorun oluşturmaktadır. Giderek artan direnç oranları tedavi seçeneklerini kısıtlı hale getirmektedir. Direnç mekanizmalarının belirlenmesi ve yeni antibiyotiklerin tedaviye katılması önemli bir hale gelmiştir. Son yıllarda Becton Dickinson (BD), antimikrobiyal duyarlılık testi (AST) panellerinin bir parçası olarak ilk otomatik karbapenemaz testini (BD Phoenix CPO Detect Test) tanıtmıştır. CPO testinin amacı karbapenemaz aktivitesini tespit etmek ve karbapenemaz üreticilerini Ambler sınıflamasına göre sınıflandırmaktır. Çalışmamızda CPO testinin performansının değerlendirilmesi, rutin iş akışlarına katma değerinin araştırılması, CPO ve BD Phoenix Otomatize Sistem karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma 01.01.2020-31.11.2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde gerçekleşmiştir. Çalışmaya çeşitli klinik örneklerden izole edilen 43 Klebsiella pneumoniae, dört Escherichia coli, iki Enterobacter aerogenes ve bir Klebsiella oxytoca olmak üzere karbapenem dirençli Enterobacteriaceae üyesi toplam 50 suş dâhil edilmiştir. Gelen örneklerin BD Phoenix Otomatize Sistem ile tanımlanması yapılmış, antimikrobiyal duyarlılık testleri belirlenmiştir.

İzolatların %56'sının dâhili birimlerden, % 44'ünün cerrahi birimlerden gönderilen örneklerden oluştuğu belirlenmiştir. Bu izolatların karbapenem dışındaki antimikrobiyal direnç durumları CPO paneli ve NMIC panelleriyle incelenmiş olup iki paneldede 50 Enterobacteriaceae izolatının antibiyotik duyarlılık ve direnç sonuçları oranlarının aynı olduğu saptanmıştır. En etkili antibiyotiklerin; Tigesiklin (% 34) ve Trimethoprim-Sulfamethoxazol (% 14) olduğu saptanmıştır.

CPO panelde, NMIC panelden farklı olarak yedi antibiyotik (Amoxicilin, Cefixime, Ceftazidime-Avibactam, Fosfomicin, Ofloxacin, Tobramycin, Cefotaxim) yer almaktadır. CPO panel sonuçlarına bakıldığında en etkili antibiyotiğin Ceftazidime-Avibactam (% 92 duyarlı) olduğu gözlemlenmiştir. 29 izolatın Fosfomicin'e (% 58) duyarlı olduğu, 17 izolatın

Tigecyclin'e (% 34) duyarlı olduğu gözlenmiştir. Karbapenemaz üreten suşlar sınıflandırıldığında incelenen suşların 4'ü Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri (% 8), 42'si sınıf D karbapenemaz üreten bakteri (% 84) olarak tespit edilmiştir. Sınıflandırma saptanamayan bakteri sayısı 4 olarak bulunmuştur.

Yaptığımız çalışmada Enterobacteriaceae üyelerinin direnç oranları, karbapenemaz sınıflandırılması, yurt içinde ve yurt dışındaki çalışmalarla kıyaslandığında benzer bulunmuştur. Sonuç olarak karbapenem direncinin Klebsiella pneumoniae suşlarında daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarının CPO paneliyle tanımlanmasıyla yeni antibiyotiklerin tedavide kullanımı kolaylaşacaktır. Bu nedenle CPO panel kullanımının yaygınlaşmasının ve bu konu hakkında daha fazla çalışma yapılmasının dirençli suşların tedavisine faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Antimikrobiyal Duyarlılık testi, CPO panel, Enterobacteriaceae, Karbapenem, Seftazidim Avibaktam.

**Sayfa Sayısı:** 121

**Danışman:** Prof. Dr. Murat ARAL

# **COMPARISON OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF CARBAPENEMASE RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE WITH TWO DIFFERENT PANELS**

**(Phoenix BD)**

**Master Thesis**

**Hacer UĞURLU**

**ABSTRACT**

Treatment of infections caused by members of the Enterobacteriaceae family poses a major problem for clinicians. Increasing rates of resistance make treatment options limited. It has become important to identify resistance mechanisms and to add new antibiotics to the treatment. In recent years Becton Dickinson (BD) has introduced the first automated carbapenemase test (BD Phoenix CPO Detect Test) as part of its antimicrobial susceptibility test (AST) panels. The purpose of the CPO test is to detect carbapenemase activity and classify carbapenemase producers according to the Ambler classification. In our study, we aimed to evaluate the performance of the CPO test, to investigate its added value to routine workflows, and to compare the CPO and BD Phoenix Automatized System.

The study was carried out between 01.01.2020-31.11.2020 in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Health Application and Research Hospital. A total of 50 carbapenem resistant Enterobacteriaceae strains, including 43 *Klebsiella pneumoniae*, four *Escherichia coli*, two *Enterobacter aerogenes* and one *Klebsiella oxytoca* isolated from various clinical specimens, were included in the study. The samples received were identified with the BD Phoenix Automatized System, and antimicrobial susceptibility tests were determined.

It was determined that 56% of the isolates consisted of samples sent from internal units and 44% from surgical units. The antimicrobial resistance status of these isolates except carbapenem was examined with the CPO panel and NMIC panels, and it was found that the antibiotic sensitivity and resistance results rates of 50 Enterobacteriaceae isolates were the same in both panels. The most effective antibiotics; Tigecycline (34 %) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 %).

CPO panel are included seven antibiotics (Amoxicilin, Cefixime, Ceftazidime-Avibactam, Fosfomicin, Ofloxacin, Tobramycin, Cefotaxim) unlike NMIC panel Looking at the CPO panel results, it was observed that the most effective antibiotic was Ceftazidime-Avibactam (92 % sensitive). It was observed that 29 isolates were susceptible to Fosfomicin

(58 %) and 17 isolates to Tigecyclin (34 %). 4 of the strains examined were Class B carbapenemase producing bacteria (8 %), and 42 were class D carbapenemase. producing bacteria (84 %). The number of bacteria that could not be classified was found to be 4.

In our study, resistance rates of Enterobacteriaceae members and carbapenemase classification were found to be similar when compared to studies in Turkey and abroad. As a result, it was determined that carbapenem resistance was seen at higher rates in *Klebsiella pneumoniae* strains. By identifying carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates with the CPO panel, the use of new antibiotics in treatment will be easier. Therefore, we think that the widespread use of CPO panels and further studies on this subject will be beneficial for the treatment of resistant strains.

**Key Words:** Antimicrobial Susceptibility test, CPO panel, Enterobacteriaceae, Carbapenem, Ceftazidime Avibactam.

**Page Number:**121

**Supervisor:** Prof. Dr. Murat ARAL



# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAY SAYFASI .....	I
TEZ BİLDİRİMİ .....	II
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Enterobacteriaceae Ailesi .....	4
2.1.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri .....	5
2.1.2. Kültür özellikleri.....	6
2.1.3. Bakteriyolojik tanı .....	6
2.1.4. Habitat.....	6
2.1.5. Konakçı-mikroorganizma etkileşimi ve hastalıklarla ilişkisi .....	7
2.1.6. Tedavi .....	8
2.1.7. Enterobacteriaceae ailesinin tıbbi açıdan önemli olan türleri.....	9
2.1.7.1. Escherichia coli.....	9
2.1.7.2. Klebsiella .....	10
2.1.7.3. Enterobacter .....	14
2.1.7.4. Morganella .....	14
2.1.7.5. Serratia .....	14
2.1.7.6. Proteus .....	15
2.1.7.7. Citrobacter .....	15
2.2. Beta Laktam Antibiyotikler .....	15
2.2.1. Penisilinler .....	17
2.2.2. Sefalosporinler .....	18
2.2.3. Monobaktamlar .....	18
2.2.4. Karbapenemler.....	18
2.2.4.1. İmipenem .....	19

2.2.4.2. Meropenem .....	20
2.2.4.3. Ertapenem .....	20
2.2.4.4. Doripenem .....	20
2.2.4.5. Karbapenemlerin sınır değerleri .....	21
2.2.4.6. Karbapenemlerin klinik kullanım alanları .....	21
2.2.4.7. Karbapenemlere direnç mekanizmaları .....	22
2.2.4.8. Karbapenemlere Antibakteriyel Etki Mekanizması.....	24
2.2.5. Beta laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları .....	24
2.2.6. PBP' de meydana gelen değişikliklerle oluşan direnç.....	25
2.2.7. Permeabilite değişimleriyle gelişen direnç .....	26
2.2.8. B-laktamaz enzimleriyle gelişen direnç.....	26
2.3. Beta Laktamazların Sınıflandırılması .....	27
2.3.1. Karbapenemazlar .....	28
2.3.1.1. Kromozomal karbapenemazlar .....	29
2.3.1.2. Kazanılmış karbapenemazlar .....	30
2.4. Karbapenemaz Üreten Enterobacterales Saptama Yöntemleri.....	35
2.5. Dünyada Ve Ülkemizde Karbapenem Direnç Epidemiyolojisi .....	36
2.6. Enterobacteriaceae' de Karbapenem Direnç Sorunu .....	39
2.7. Karbapenem Dirençli Bakteriler ile Gelişen Enfeksiyonların Kontrolü.....	39
2.8. Gelişen Tedaviler .....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
3.1. BD Phoenix Cihazının Analiz Prensibi .....	41
4. BULGULAR .....	49
5. TARTIŞMA .....	63
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	75
7. KAYNAKLAR.....	78
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	102
9. TABLOLAR DİZİNİ .....	104
10. EKLER DİZİNİ.....	105
11. EKLER .....	106
12. ÖZGEÇMİŞ .....	108

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>CAESAR</b>	: Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Denetimi
<b>CDC</b>	: Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri( Centers for Disease Control and Prevention)
<b>CRE</b>	: Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae
<b>CPO</b>	: Karbapenemaz üreten organizmalar
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EUCAST</b>	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration ABD Gıda ve İlaç Kurumu
<b>KDE</b>	: Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae
<b>KPC</b>	: Klebsiella pneumoniae Carbapenemase
<b>MBL</b>	: Metallo Beta Laktamaz
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
<b>NHSN</b>	: National Healthcare Safety Network
<b>NDM</b>	: New Delhi Metallo Beta-laktamaz
<b>OXA</b>	: Okzasilinaz
<b>PBP</b>	: Penisilin Bağlayan Protein
<b>VIM</b>	: Verona İntegron Kodlanmış Metallo-β-laktamazlar

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotiklerin kullanımı ile mikroorganizmaların direnç geliştirdiği yıllardır bilinmektedir. Her yeni antibiyotiğin kullanıma girmesinin ardından belli bir süre sonra bakterilerin direnç geliştirmesi kaçınılmaz bir son olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Günümüzde Enterobacteriaceae ailesindeki bakteriler, enfeksiyon etkeni olarak izole edilen tüm mikroorganizmaların % 50'sini, ayrıca klinik olarak önemli olan Gram negatif çomakların ise % 80'ini oluşturmaktadır. Bu bakteriler, septisemi olgularının %50'sinden üriner sisteme ait enfeksiyonların % 70'inden ve bağırsak enfeksiyonlarının önemli bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır. Bu grupta yer almakta olan başlıca patojenler; Citrobacter, Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Providencia, Hafnia, Morganella, Yersinia, Edwardsiella, Shigella ve Salmonella'dır (2).

Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi, klinisyenler açısından büyük bir sorun haline gelmiştir. Giderek artan direnç mekanizmaları ve buna bağlı olarak gelişen çeşitlilik, çok çabuk yayılması, bunlarla birlikte oluşan bu direnç biçimlerinin, farklı bakteriler arasında rahatlıkla aktarılmasından dolayı tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Direnç geliştiren Gram negatif basillerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde, karbapenem grubu antibiyotikler AmpC, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimlerine ve antibakteriyel spektrumlarının genişliği, dayanıklı olmaları sebebiyle ilk sırada tercih edilen ve kullanılan antibiyotiklerdir (3).

Son yıllarda tüm dünyada, hastanede yatmakta olan hastalarda Antimikrobiyal direncin, anlamlı derecede artış gösterdiği gözlenmiştir. Direnç gelişmesinin en önemli nedenlerinden birisi, antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz olarak kullanımınıdır (4).

Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), konunun halk sağlığı üzerine olan önemini vurgulamak için karbapenem dirençli Enterobacteriaceae'i önemli bir tehdit olarak nitelendirmiştir (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise, karbapenem dirençli Enterobacteriaceae ve karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii ile Pseudomonas aeruginosa'ya karşı antibiyotik geliştirilmesinin öncelikli olarak ele alınması gerektiğini belirtmiştir (6).

Yukarıda da bahsedildiği gibi etkin ajanların azlığı, toksisite, endikasyon sorunları ve direnç gelişimi nedeniyle yeni seçeneklerle ilgili araştırmalar devam etmektedir. Yakın zamanda seftazidim/avibaktam, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olarak kullanıma girmiştir. Avibaktam, non-beta-laktam yapısında, yeni bir beta-laktamaz

inhibitördür. Klasik beta-laktamazlardan daha geniş aktivite spektrumuna sahiptirler ve Ambler Sınıf A, sınıf C ve bazı sınıf D enzimlerine karşı aktivitesi olan inhibitördür. Ancak metallo-beta-laktamazlara etkili değildir (7-8). Global bir surveyans programı kapsamında 40 ülkeden toplanan klinik örneklerden izole edilen suşlarda yapılan çalışmada seftazidim/avibaktam, Enterobacteriaceae suşlarının(karbapenem duyarlı ve dirençli suşlar dahil edilmiştir) % 99.5'inde etkili bulunmuştur (9).

Enterobacteriaceae ailesinde dünyada en yaygın olarak saptanan karbapenemaz enzimleri; Ambler sınıfı A'da bulunan KPC, sınıf B'de bulunan metallo  $\beta$ -laktamazlar; çoğunlukla VIM, NDM ve IMP ve D sınıfında bulunan OXA-48 enzimleridir (10).

Karbapenem grubu antibiyotikler geniş etki spektrumları ile bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde halen en etkili antibiyotikler olmasına karşın, karbapenemlere karşı gelişen direnç, tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (11-12). Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında antimikrobiyal duyarlılık testlerinin hızlı ve doğru olarak yapılması, tedaviyi yönlendirme ve enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir (13-14).

Otomatize sistemlerle, antibakteriyel duyarlılık testlerinin yanı sıra bakteri tanımlanmasının da yapılabilmesi ve konvansiyonel yöntemlere göre daha kısa sürede sonuç verilebilmesi nedeniyle, bu sistemler yoğun iş akışı olan laboratuvarlarda daha yaygın kullanım alanı bulmuştur. Otomatize sistemler iş gücü tasarrufu ile birlikte hasta bakımının iyileşmesine de katkı sağlar. Ancak avantajlarının yanında, sistemlerin sınırlılıklarının da kullanıcılar tarafından bilinmesi gereklidir (15).

Kullanılan otomatize test formatları bize yüksek standartlarda test uygulamasıyla birlikte operatörlerden bağımsız yorumlama imkânı sunar. Bu şekilde testlerin tekrarlanabilirliği artmakta olup zaman tasarrufu da sağlanır. Son yıllarda Becton Dickinson (BD), antimikrobiyal duyarlılık testi (AST) panellerinin bir parçası olarak ilk otomatik karbapenemaz testini (BD Phoenix CPO Detect Test) tanıttı. CPO testinin amacı karbapenemaz aktivitesini tespit etmek ve karbapenemaz üreticilerini Ambler sınıflamasına göre sınıflandırmaktır (16). CPO Panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde, Ceftazidime-Avibactam, Fosfomicin, Tigecycline, Tobramycin, Ofloxacin gibi yeni tedavi seçenekleri sunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; K.S.Ü Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında bir yıllık süreçte izole edilen Karbapenemaz Dirençli Enterobacteriaceae 'lerin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Farklı Pannelle (Phoenix BD) Karşılaştırılması

değerlendirildi. Bu çalışmada CPO testinin performansının değerlendirilmesi ve rutin iş akışlarına katma değerinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Enterobacteriaceae Ailesi

Tanımlanan kırktan fazla cins, yüzlerce tür ve alttürleri bulunan ve gram negatif basillerin en büyük ve heterojen topluluğu olan Enterobacteriaceae ailesi, enterik bakteriler olarak da isimlendirilmektedir. Enterik bakteriler doğada su, toprak ve bitkilerde bulunabilmekte olup insan ve hayvanların florasında da mevcuttur (17). Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji disiplininin güncel ilgi alanını oluşturan ‘fırsatçı enfeksiyonlar’ ve ‘hastane enfeksiyonları’ etkenlerinin en önemlileri arasında yer almaktadırlar (18).

Enterobacteriaceae spp. özellikle hastanede yatan hastalarda oluşan enfeksiyon etkenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Enterobacteriaceae spp; üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık % 50’sinden, pnömonilerin % 30’undan, bakteriyemilerin % 25’inden, cerrahi alan enfeksiyonlarının % 25’inden ve menenjitlerin ise yaklaşık % 50’sinden sorumludur (19).

Enterobacteriaceae spp’ nin özellikleri;

- Gram negatif basillerdir.
- Aerob veya fakültatif anaerob etkilidirler.
- Çoğunlukla gaz üretimi ile beraber glukoz fermentasyonu yaparlar.
- Oksidaz negatif, katalaz ise pozitif olup nitrata nitrite indirgerler.
- Sporsuzdurlar ve en iyi Mac Conkey agarda ürerler (20).

**Tablo 1.** Enterobacteriaceae Ailesinin Sınıflandırılması (21).

<b>Familiya</b>	<b>Cins</b>	<b>Tür</b>
<b>I. Escherichieae</b>	Escherichia	E. coli, E. blatae, E. vulneris, E. Hermannii, E. fergusonii
	Shigella	S. dysenteriae, S. Boydii, S. flexneri, S. sonnei
<b>II. Edwardsiellae</b>	Edwardsiella	E. tarda, E. ictaluri, E. hoshina
<b>III. Salmonelleae</b>	Salmonella	S. typhi, S. choleraesuis, S. paratyphi A, S. enteridis, S. Pullorum, S. gallinarum
<b>IV. Citrobacteriaceae</b>	Citrobacter	C. freundii, C. Amalonicus, C. diversus
<b>V. Klebsielleae</b>	Klebsiella	K. pneumoniae, K. ozanae, K. oxytoca, K. rhinoscleromatis, K. terrigena, K. Omithinolytica, K. planticola
	Enterobacter	E. aerogenes, E. cloacae, E. agglomerans, E. amnigenus, E. sakazakii, E. dissolvens, E. gergoviae, E. taylorae, E. nimipressuvali, E. asburiae, E. Hormaechei, E. nimipressuvalis
	Hafnia	H. alvei
	Serratia	S. marcescens, S. lique, S. liquefaciens, S. Odorifera, S. rubidaea, S. fonticola, S. Ficara, S. plymuthica,
<b>VI. Proteaceae</b>	Proteus	P. mirabilis, P. Myxofaciens, P. vulgaris, P. pennei
	Morganella	M. morganii
	Providencia	P. alcalifaciens, P. stuartii, P. Rustigianii, P. rettgeri,
<b>VII. Yersinieae</b>	Yersinia	Y. pseudotuberculosis, Y. pestis, Y. enterocolitica, Y. kristensenii, Y. frederiksenii, Y. intermedia, Y. ruckeri, Y. aldovae
<b>VIII. Erwinieae</b>	Erwinia	, E. Carotovora, E. amylovora
<b>Herhangi bir aile içine yerleştirilmemiş cinsler</b>	Arsenophonus	Leclercia Pragia
	Budvicia	Leminorella Rahnella
	Buttiauxella	Moellerella Tatumella
	Cedecea	Obesumbacterium Xenorhabdus
	Kluyvera	Pantoea Yokonella

### **2.1.1. Morfoloji ve boyanma özellikleri**

Enterik bakteriler gram negatif olup sporsuz ve boyutları 0,5-3 µm arasında değişen basillerdir. Hareketli olanlarda peritriş kirpik mevcuttur. Bu özellikleri ile kutupsal kirpiği olan Vibrio ve Pseudomonas'lardan ayrılırlar. Yersinia pestis, Salmonella cinsindeki bazı serovarlar ile Klebsiella ve Shigella cinsleri hareketsizdirler. Yersinia enterocolitica ve Yersinia pseudotuberculosis 25°C'de hareketlidir fakat 37°C'de hareketsizdirler.



Enterobacteriaceae ailesinin bazı cinslerinde, belirgin bir kapsül ya da slime tabakası bulunurken bazı cinslerinde ise olmayabilir (18).

### **2.1.2. Kültür özellikleri**

Enterobakteriler, fakültatif anaeropturlar. En iyi 35-37°C'de ve ortamda ürerler. Serratia ve Yersina gibi bazı türler düşük ısılarda da üreyebilirler. Koloniler 18-24 saat sonra görünür hale gelirler.

Birçok laboratuvarıda enterobakterlerin üretimi için, kanlı ve çukolata agar gibi selektif olmayan besiyerleri ve Mac Conkey agar gibi selektif besiyerleri kullanılır. Kanlı veya çukolata agarda gri, büyük ve düzgün koloniler yaparlar. Çoğu suşlar kanlı agarda hemoliz yapmaz fakat E.coli'nin bazı suşları, kuvvetli bir hemolizin ürettiği için kanlı agarda hemoliz yaparlar. Mac Conkey agarda laktozu fermente eden türler Laktoz negatifler Mac Conkey' de temiz, renksiz koloniler oluştururlar (20).

### **2.1.3. Bakteriyolojik tanı**

Enterik bakterilerin neden oldukları enfeksiyonlar, çok geniş bir spektrum gösterdiği için bakteriyolojik tanıda incelenen örnekler de yöntemler de çeşitlidir.

Bağırsak dışı enfeksiyonlarda yerleşim yerine göre uygun örneklerden; bakteriyemi ile seyreden enfeksiyonlarda ise kandan, etken patojen bakteriler soyutlanabilir. Enterobacteriaceae ailesine ait bir bakterinin etken olma olasılığı durumundaysa elde edilen klinik örnekler kültür için kanlı agar ve ayırt edici ve/veya seçici besiyerlerine ekim yapılmalıdır. Tanımlamada koloni morfolojileri, antijen yapıları, faj duyarlılıkları, seçici besi yerlerinde üremeleri ve biyokimyasal özelliklerinden yararlanılır (18).

### **2.1.4. Habitat**

Enterobacteriaceae ailesine ait birçok üye, hayvanların ve insanların bağırsak mikroflorasının ortak üyesidir. Bağırsak, Escherichia coli'nin birincil rezervuarıdır. Takriben tüm insanların ve hayvanların dışkılarında bulunmakla birlikte insan bağırsağından en çok izole edilen fakültatif anaerob bakteridir. Çevrede E. Coli'ye daha az sıklıkta rastlanır, besin kaynaklarında ve suda bulunmasının nedeni ise genellikle fekal kontaminasyondan kaynaklanmaktadır. Klebsiella pneumoniae nispeten daha fazla yerde bulunmakla birlikte, sağlıklı bireylerin dışkı örneklerinin yanı sıra topraktaki ve sudaki çevresel rezervuarlarda sıklıkla bulunur (22). Hastanede yatan hastalarda taşıyıcı oranları, anlamlı derecede yüksek

olmakla birlikte dışkıda tespit edilme oranları özellikle kişinin hastanede yatış süresi ile antibiyotik kullanımına bağlı olarak değişiklik gösterir (% 5-38) (23).

### **2.1.5. Konakçı-mikroorganizma etkileşimi ve hastalıklarla ilişkisi**

National Healthcare Safety Network (NHSN) 2009-2010 raporlarına göre; Enterobacteriaceae familyası, nozokomiyal enfeksiyonlara en çok neden olan etkenler arasında gösterilmektedir. Gram negatif nozokomiyal bakteriyel enfeksiyonlarda en çok izole edilen türler: Klebsiella spp.(% 8), E. coli (% 11,5), Enterobacter spp. (% 4,7)'dir (24).

Bu familyada yer alan bakterilerin neden olduğu hastalıklar, enterik enfeksiyonlar ve bağırsak dışı enfeksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir;

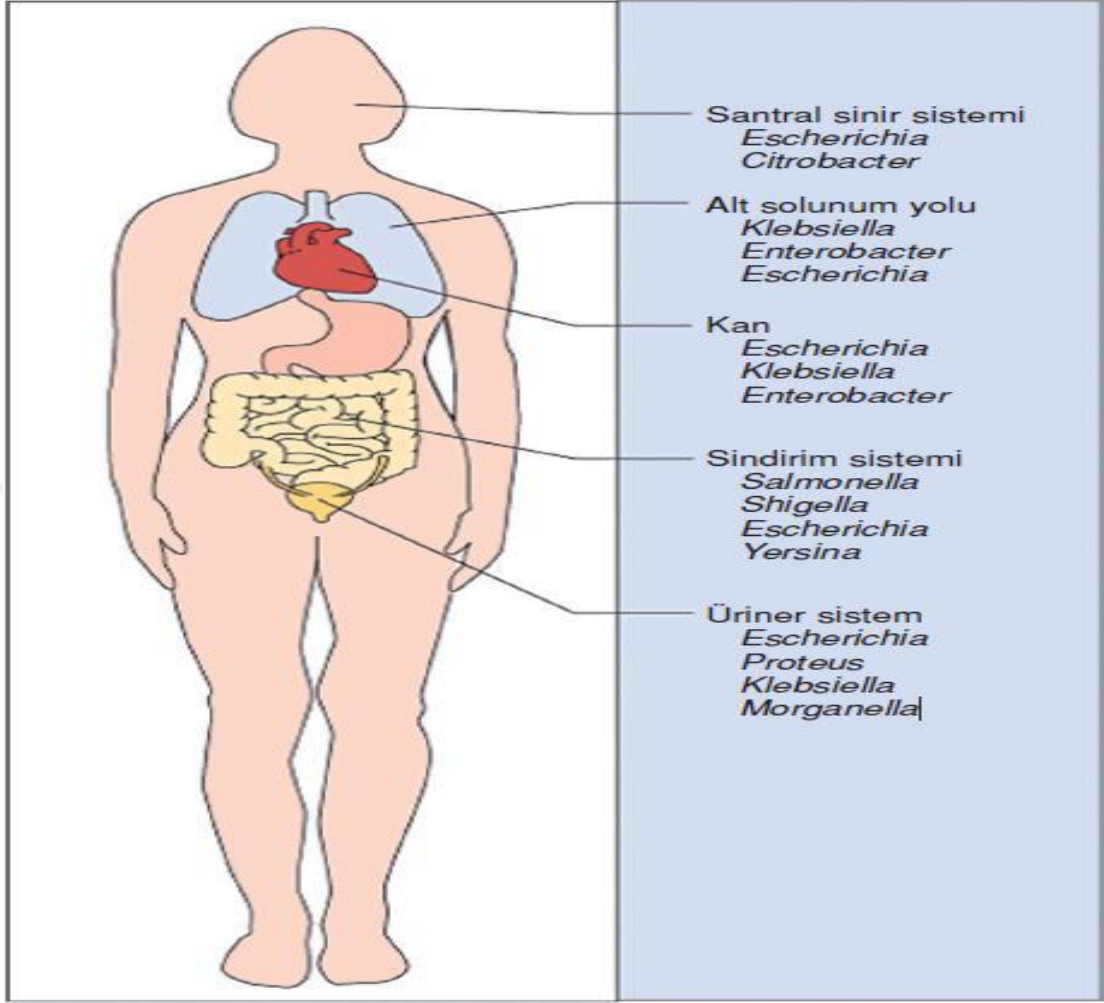
Enterik enfeksiyonlar: Escherichia, Shigella, Yersinia ve Salmonella türleri enterik patojenler olarak tanınmaktadır. Bunların dışında; Citrobacter, Edwardsiella, Hafnia, Morganella, Klebsiella, Proteus, Serratia ve Enterobacter türleri de nadir olarak enterik enfeksiyonlardan sorumlu tutulmuştur.

Bağırsak dışı enfeksiyonlar: Shigella haricinde Enterobacteriaceae ailesi türleri, gastrointestinal sistem dışında enfeksiyon etkeni olarak sık sık karşımıza çıkmaktadır. E.coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Klebsiella oxytoca, Serratia, E.coli, Proteus mirabilis, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Enterobacter aerogenes ve Enterobacter cloacae bu enfeksiyonların büyük bir kısmından sorumludur. Ayrıca, Yersinia pestis vebaya, çeşitli Salmonella serotipleri ise tifo ve paratifo enfeksiyonlarına sebep olmaktadır (25).

Bu geniş ailenin insanlarda meydana getirdiği enfeksiyonlar şu şekilde özetlenebilir;

Salmonella cinsindeki bakteriler enterik, tifoid, lokal ve sistemik enfeksiyonlara sebep olabilirler. Shigella cinsleri sadece bağırsakta enfeksiyona neden olduklarından diğer enterik bakterilerden farklılık gösterirler. Bağırsakta kommensal suşları daima bulunan Escherichia ve Klebsiella pneumoniae cinsleri; pnömoni 'ye, idrar yolu enfeksiyonuna, seröz zarlarda enfeksiyona, abseye, cerrahi alan enfeksiyonlarına, yenidoğanda septisemi ve menenjit gibi bir çok bağırsak dışı enfeksiyonlar ile birlikte kolit, ishal gibi enterik enfeksiyonlara neden olabilir. Böbrekte taş oluşumuna sebep olabilen Proteus cinsindeki bakteriler farklı dokularda ampiyem, peritonit, idrar yolu enfeksiyonlarına, septisemi, akciğer gangrenine neden olurlar. Yersinia cinsindeki Yersinia pestis farklı klinik tablolar oluşturabilen vebanın etkenidir. Buna ek olarak diğer Yersinia cinsleri; bağırsak enfeksiyonlarına, mezenterik lenfadenite, Reiter

sendromuna yol açabilir. Diğer potansiyel patojen *Enterobacter* spp. türleri özellikle hastane ortamında nozokomiyal enfeksiyonlarda izole edilebilir (26).



**Şekil 1.** Görülme sıklığına göre Enterobacteriaceae üyeleri ile gelişen enfeksiyon bölgeleri (27-28)

### **2.1.6. Tedavi**

Enterobacteriaceae familyası intestinal floranın önemli üyelerindedir. Ayrıca hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonların meydana gelmesinde de rol oynamaktadırlar. Bu bakteriler, insanlar arasında ellerle, kontamine sular ve yiyecekler yoluyla yada çevresel kaynaklarla kolayca yayılabilmektedir (29).

Enterobacterales üyeleri ile meydana gelen enfeksiyonların tedavileri, in vitro duyarlılık test sonuçları ve klinik deneyimlere göre yönlendirilmelidir. Daha önceki dönemlerde karbapenemlerin (ör: İmipenem, ertapenem, meropenem) kullanımı tedavinin esasını oluştururken, özellikle son yıllarda karbapenemaz oluşturan bakterilerin saptanması ile

bazı bölgelerde ve ülkelerde bu antibiyotik grubunun ampirik tedavide kullanımı kısıtlanmıştır (30).

Enterobacterales' lerin karbapenem direnci farklı mekanizmalarla olabildiğinden bu bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde farklı yaklaşımlar mevcuttur. Kombinasyon tedavileri, antibiyotiklerin kullanılması ve yeni beta laktamaz inhibitörleri ve yeni antibiyotikler bu tedavi seçenekleri içerisinde yer almaktadır (31).

### **2.1.7. Enterobacteriaceae ailesinin tıbbi açıdan önemli olan türleri**

#### **2.1.7.1. Escherichia coli**

Escherichia familyasında tıbbi açıdan önemli olan tür Escherichia coli'dir. Escherichia coli, 1885 yılında Escherich tarafından Bacterium coli commune adı ile tarif edilmiştir. İlerleyen yıllarda bağırsak dışı enfeksiyonlar için de patojen olarak tanımlanmıştır. Castellani ve Chalmer tarafından 1919'da, Escherichia cins adı önerilinceye kadar Bacterium coli adı kullanılmıştır (32). Bağırsak florası içerisinde bulunan, en yaygın fakültatif anaerop türü Escherichia coli'dir. Diğer koliform bakteriler gibi doğada bulunmazlar. Bu nedendir ki su ve besin maddeleri gibi çevreden elde edilen örneklerde Escherichia coli'nin izole edilmesi, test edilen maddenin dışkıyla kontaminasyonun bir işareti olarak bilinmektedir. Escherichia coli, toplum kaynaklı enfeksiyonlar oluşturabildiği gibi nozokomiyal enfeksiyonlara da yol açtığı bilinen fırsatçı bir patojendir (33).

#### ➤ Morfolojisi ve boyanma özellikleri

E.coli 2-6 µm boyunda, 1-1,5 µm eninde, düz, uçları ise yuvarlak gram negatif basillerdir. Granül içermezler ve homojen boyanırlar. Mikroskopik incelemede kapsül oluşumu nadirdir ancak birçok suşta, polisakkarit yapıda M antijeni içeren bir mikrokapsül yada polisakkarit yapıda K antijeni içeren slime tabaka bulunabilir. Bunlar mikroskopta farkedilemeyen fakat bu antijenlere karşı hazırlanmış bağışık serumlar ile yapılan serolojik deneylerde saptanabilen yapılardır (32). E.coli suşlarında çoğunlukla fimbria bulunur. Fimbrialar protein yapıda olup hücrelere tutunma özelliği ile yardımcı virülans faktörü olarak rol oynarlar. Çoğu suş peritriş kirpikleri ile hareketlidir (33).

#### ➤ Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri

Escheria coli genel üretim besiyerlerinde üreyebilir. Optimal üreme; 37°C'de, nötral ortamda oksijen varlığında olur. Fakat 20°C - 44°C aralığında üreyebilirler. Buyyonda homojen bir bulanıklık oluştururlar. Basit besiyerlerinde, 18 - 24 saatte 3-4 mm çapında S tipi

koloni, kapsüllü olanlar ise M tipi koloni yaparlar. Bazı suşlar kanlı agarda  $\beta$  hemoliz yaparlar. Mac Conkey agarda, etrafında safra tuzlarının oluşturduğu pembe alanlarla çevrili laktoz pozitif koloniler şeklinde gözlenirler. Eozin Metilen Blue (EMB) agarda ise suşların çoğu, metalik refle veren yeşil-siyah koloniler oluşturur (33).

Metabolik olarak aktif bir bakteri olan *Escherichia coli*, glukoz ve diğer karbonhidratlara etki etmek suretiyle asit ve gaz oluştururlar. Bununla birlikte laktoz, mannitol, maltoz, sorbitol, ksiloz, trehaloz, mannoz ve arabinozu fermente ederken; inositol, sellobioz, arabitol ve adonitol fermentasyonunu gerçekleştirir. *Escherichia coli* suşlarının indol, lizin dekarboksilaz, O-nitrophenyl-beta-D-galactoside (ONPG), metil-red testi, ve hareket testi pozitif iken, sitrat kullanımı, Voges-Prauskauer reaksiyonu, H<sub>2</sub>S oluşumu, fenilalanin deaminaz, üre ve jelatin hidrolizi, DNaz, lipaz, KCN'de üreme ve malonat kullanımı negatiftir. *Escherichia coli*'nin laktozu fermente etmeyen, hareketsiz, glukozdan gaz oluşturmayan suşları, inaktif *Escherichia coli* olarak tanımlanmaktadır (34).

#### ➤ *Escherichia coli* 'nin Yaptığı Enfeksiyonlar

Üriner Sistem Enfeksiyonu; Toplum kökenli ya da nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Flora üyesi olan *Escherichia coli* suşları üretrayı kontamine eder, asendan yolla mesaneye yayılır, böbreğe ya da prostata ulaşabilir.

Septisemi; *Escherichia coli*'ye bağlı septisemiler genellikle idrar yolu ya da gastrointestinal kanal kökenlidir. İmmün yetmezliği olan kişilerde ve primer enfeksiyonu abdomende veya Santral Sinir Sistemi (SSS)'de oluşan vakalarda *Escherichia coli* septisemisinin mortalitesi yüksektir (35).

Neonatal Menenjit; 1 aydan küçük infantlarda Santral Sinir Sistemi (SSS) enfeksiyonlarının çoğunun etkeni *Escherichia coli* ve grup B streptokoklardır. *Escherichia coli* suşlarının çoğu K1 kapsüler antijenine sahiptir. Bu serogrup hamile bayanlarda ve yeni doğmuş infantların gastrointestinal sistemlerinde sık görülür. Fakat bu serogrubun yenidoğanlarda nasıl hastalık yaptığı henüz anlaşılmamıştır (33, 35).

#### 2.7.1.2. Klebsiella

Klebsiella cinsi ismini, 19.yy'ın sonlarına doğru yaşamış olan Alman mikrobiyolog Edwin Klebs'den almıştır. Araştırmacı Carl Friedlander ilerleyen dönemlerde, *K. pneumoniae*'nin neden olduğu ve mortal seyreden pnömونيي ayrıntılı bir şekilde tanımlamış ve bu bakteri yıllar boyunca 'Friedlander basili' olarak isimlendirilmiştir (36).

➤ Morfolojisi ve boyanma özellikleri

Kısa, hareketsiz, uçları yuvarlak, sporsuz, gram-negatif çomaktırlar. Tek tek veya ikişerli olarak bulunurlar. Bazı Klebsiella türlerinin, polisakkarit yapıda geniş kapsülleri vardır. Bu kapsül sayesinde besiyerinde mukoid ve büyük koloniler oluşturabilmektedirler. Koloni morfolojileri, koklara benzer şekillerde veya uzun filaman şekillerde (özellikle eski kültürlerde) vs. değişiklik gösterebilirler. Genellikle iyi boyanırlar. Bazı türlerde bulunan kapsüller Gram boyama yöntemiyle, hücre duvarı dışında boyanmamış (bazen de düzgün boyanmamış) şekilde görülür (37-38).

➤ Üreme ve Biyokimyasal Özellikleri

Genel besiyerlerinde 37°C'de ve pH 7'de iyi ürerler. Aerop ve fakültatif anaeropturlar. Sıvı besiyerlerinde homojen bir bulanıklık ve dipte müköz bir çökelti yaparak ürerler ve ortama bol kapsül maddesi salarlar. En iyi kapsüllenme glikozlu ve kanlı besiyerinde olur. Katı besiyerindeki kolonileri tipik mukoid, büyük sarımtırak gri renkte ve akışkan özelliktedir. Uygunsuz koşullarda R ve S koloni oluşturabilirler. Klebsiella'lar belli sıcaklık derecelerinde üreme özelliklerine göre de ayırt edilebilirler. Kültür için kanlı jeloz, jeloz ve gram-negatif ayırt edici besiyerlerine (EMB agar, Endo) ekim yapılır. Tipik kolonilerde biyokimyasal testlerle ve antiserumlarla (aglutinasyon kapsül şişme reaksiyonu gibi) tanımlamaya gidilebilir. Biyokimyasal özelliklerin araştırılması için ticari hazır yöntemlerden de yararlanılabilir (37-38).

Bu cinsteki bakterilerin bazı biyokimyasal özellikleri;

- ✓ Hidrojen sülfid oluşturmazlar.
- ✓ Simmons sitrat ve potasyum siyanid broth'da ürerler.
- ✓ Voges Proskauer pozitif, Metil red negatiftir.
- ✓ Ornitin dekarboksilaz bulundurmazlar.
- ✓ Ornitinden dekarboksilatoluşturmazlar (39).

➤ Klebsiella pneumonia'nın Yaptığı Enfeksiyonlar

Enterobacteriaceae ailesi içinde yer alan Klebsiella cinsi, çevreden de izole edilebilen, saprofit mikroorganizmalardır. Bu familyanın insanlarda oluşturduğu enfeksiyonların yaklaşık % 70'inden K. pneumoniae sorumludur (40). K. pneumoniae deride, gastrointestinal sistemde ve nazofarinkste kolonizedir. Nekrotizan pnomoni, endojen endoftalmit, piyojenik karaciğer absesi gibi ciddi toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır (41-42).

İdrar yolu enfeksiyonu: K.pneumoniae, idrar yollarında herhangi bir patolojisi olmayan sağlıklı kişilerde de enfeksiyon nedeni olmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonuna bağlı olarak bakteriyemi gelişen hastalarda, Escherichia coli'den sonra en sık enfeksiyon etkenidir. K. pneumoniae'ya bağlı olarak meydana gelen idrar yolu enfeksiyonlarında izlenen klinik özellikler, diğer bakteriyel patojenlerle meydana gelen enfeksiyonlardan farklı değildir (43).

Pnömoni: K. pneumoniae'nın neden olduğu pnömoni, bazı özellikleri sebebiyle ve ilk bulan kişiye yapılan atıfla 'Friedlander hastalığı' olarak isimlendirilmiştir. Tipik K. Pneumoniae pnömonisinin özellikleri arasında hastalığın çok şiddetli seyretmesi, alkolik hastalarda sıklıkla görülmesi, kırmızı jole şeklinde hemoptizi olması, özellikle alt lobları tutması, odematöz lobar konsolidasyona bağlı olarak radyografik fissürlerin belirginleşmesi ve ayrıca abse oluşması olarak sayılabilmektedir. Ancak bu klinik bulgular tek başına tanı için yeterli değildir. Yapılan balgam kültürlerinde, anaerobik etkenlerin de bu klinik bulgulara neden olduğu gösterilmiştir (44).

Karaciğer absesi: K. pneumoniae'nın neden olduğu toplum kaynaklı karaciğer absesi özellikle Asya kökenlilerde daha sık görülmekte olup K1 serotipi karaciğer abselerinde daha sık izole edilmektedir (45).

K. pneumoniae'ya bağlı olarak; yara enfeksiyonları, kateter enfeksiyonları, bakteriyemi, menenjit, endoftalmit, peritonit oluşabilmektedir (46).

#### ➤ Tedavi

K. pneumoniae kaynaklı enfeksiyonların tedavisi, özellikle 1980'lerden itibaren antibiyotiklere karşı direncin ortaya çıkmasıyla çok daha komplike bir hal almıştır. Sefalosporinler, Trimetoprim-sulfametoksazol (SXT), florokinolonlar, çoğunlukla K. pneumoniae'nın sebep olduğu toplum kaynaklı enfeksiyonlar da kullanılmaktadır. Ancak bu antibiyotiklere karşı son yıllarda direnç gelişmesi ile birlikte ampirik tedavide başarısızlık artmıştır (47).

Yapılan farklı surveyans çalışmalarında K. pneumoniae'nın % 20-80 oranında birinci kuşak sefalosporinlere, aminoglikozidlere ve florokinolonlara dirençli olduğu gösterilmiştir (48-49). Çoklu ilaç direncinde transpozonlar, plazmidler ve integronlar gibi hareketli genetik elemanlar çok önemli rol oynamaktadır. Transpozon plazmidlerin, ve integronların yayılması birlikte kromozomal mutasyonların oluşması ile toplum kaynaklı K. pneumoniae enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri oldukça azalmıştır. Geçtiğimiz yıllarda sıklıkla kullanılan florokinolonlara karşı da direnç gelişmesi ile son tercih olarak karbapenemler kullanılmaya başlanmıştır (50-51).

Fakat zamanla karbapenem direncinin de yaygınlaşması ile birlikte farklı tedavi protokolleri uygulanmaya başlanmıştır. Karbapenem grubu antibiyotikleriyle birlikte yüksek doz kolistin, tigesiklinyada aminoglikozid grubu antibiyotikler kullanılmak suretiyle kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır. *K. pneumoniae*'nın neden olduğu ve çoklu ilaç direnci görülen ciddi enfeksiyonlarda kombinasyon tedavi protokolleri uygulanmaktayken, daha basit ve lokalize kalan enfeksiyonlarda ise monoterapi tercih edilmektedir (52).

Tercih edilen antibiyotikler, enfeksiyon bölgesine göre çeşitlilik göstermektedir. Tablo 2'de enfeksiyonların yerleşim alanına göre ilk tercih edilen ve ikincil olarak kullanılabilen antibiyotikler gösterilmektedir (53).

**Tablo 2.** Karbapenem direncli *K.pneumoniae* enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi algoritması (53).

Enfeksiyon bölgesi	Birinci tercih antibiyotikler	İkinci tercih antibiyotikler	
Kanyolu	-Yüksek doz meropenem/doripenem -Ve polimiksin B	-Aminoglikozid -Fosfomisin -Tigesiklin -Rifampin	Meropenem/doripenem: MİK $\leq$ 16 $\mu\text{g/mL}$ ise yüksek doz devam edilir  MİK > 16 $\mu\text{g/mL}$ ise in vitro duyarlı alternatif antibiyotik verilir Polimiksin B/colistin: MİK $\leq$ 2 $\mu\text{g/mL}$ ise devam edilir
Akciğer	-Yüksek doz meropenem/doripenem -Ve polimiksin B	-Tigesiklin -Fosfomisin -Aminoglikozid -Rifampin	MİK > 2 $\mu\text{g/mL}$ ise in vitro duyarlı alternatif antibiyotik verilir Tigesiklin: MİK $\leq$ 1 $\mu\text{g/mL}$ devam edilir. MİK > 1 $\mu\text{g/mL}$ in vitro duyarlı alternatif antibiyotik verilir Aminoglikozid: MİK $\leq$
Gasrointestinal sistem/ bilier trakt	-Yüksek doz meropenem/doripenem -Ve polimiksin B -Ve yüksek doz tigesiklin	-Rifampin  -Fosfomisin	2 $\mu\text{g/mL}$ gentamisin/tobramisin ve $\leq$ 4 $\mu\text{g/mL}$ amikasin ise aminoglikozid tercih edilir. MİK > 2 $\mu\text{g/mL}$ gentamisin/ tobramisin
İdrar	-Yüksek doz meropenem/doripenem -Ve fosfomisin -Veya aminoglikozid	-Aminoglikozid  -Kolistin	> 4 $\mu\text{g/mL}$ amikasin in vitro duyarlı antibiyotik



### 2.1.7.3. Enterobacter

Son yıllarda, Enterobacter cinsi özellikle hastane enfeksiyonları içerisinde önemi giderek artan bir bakteri türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Enterobacter türleri suda, toprakta, süt ürünlerinde, bitkilerde ve ayrıca hayvanların ve insanların kalınbarsağında bulunmaktadır. Enterobacter cinsinde bulunan türler içerisinde insanlarda enfeksiyona neden olan türler E. aerogenes ve E. cloacae'dır. Besiyerlerinde üremeleri kolaydır. Laktoz içeren besiyerlerinde ortası koyu olan pembe renkli ve hafif mukoid koloniler oluştururlar.

Enterobacter cinsleri genel olarak kapsülsüz olup peritriş kirpikleri ile hareket ederler. Başta glukoz olmak üzere şekerleri, asit ve gaz oluşturmak suretiyle parçalarlar. İndol ve metil red testi negatifken, Voges Proskauer testi ise çoğunda pozitifdir. H<sub>2</sub>S üretmezler. E. cloacae ısıya dirençli enterotoksin üretebilir (54).

Bakteriyemi, sepsisemi, alt solunum yolu enfeksiyonları, yumuşak doku ve cilt enfeksiyonları, endokardit, idrar yolu enfeksiyonları, karın içienfeksiyonları, göz enfeksiyonları septik artrit ve osteomyelitide kapsayan farklı enfeksiyonlardan sorumlu nozokomiyal patojenlerdir (55).

Bakteriyemi için en önemli risk faktörü, altta yatan ciddi bir hastalığın olmasıdır. Bu konuda yapılan çeşitli çalışmalarda tüm araştırmacılar, önceden antibiyotik kullanımının bakteriyemiye eğilim yaratan bir faktör olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu antibiyotiklere örnek olarak aminoglikozitler ve β-laktam grubu verilmiştir (18).

### 2.1.7.4. Morganella

Morganella morganii bu cinsin tek türüdür. Fırsatçı bir patojen olarak idrar yolu enfeksiyonları ile çeşitli nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabilir. Fakültatif anaerob olup hareketlidir. Metilen kırmızısı ve indol pozitif, Voges-Prauskauer reaksiyonu ise negatiftir. Sitratı kullanmazlar. H ve O antijenlerine göre serovarlara ayrılır (18).

### 2.1.7.5. Serratia

Doğada yaygın olarak sularda, bitkilerde, yosunlarda, mantarlarda, insan ve hayvanların florasında bulunurlar. Bu cinsin yaygın temsilcisi S. Marcescensdir. 0,5-0,8 µm eninde, 0,9-2,0 µm boyunda, kapsülsüz, peritriş kirpikleri ile hareketli ve kırmızı renkli koloniler meydana getiren gram negatif kokobasillerdir (18).

Metil-red testi ve İndol negatif, Voges-Prauskauer reaksiyonu ve sitrat kullanımı ise pozitifdir. Laktoz negatiftir (17). Marcescin adı verilen bakteriyosin ile H ve O antijenleri bulunur. Özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde bakteriyemilere, sepsisemilere ve hastane enfeksiyonlarına yol açarlar. Enterobacter, indol pozitif Proteus ve Serratia gibi mikroorganizmalar, indüklenebilir  $\beta$ -laktamaz ürettikleri için tedavide sorun yaşanmaktadır (18).

#### 2.1.7.6. Proteus

Proteus cinsindeki bakteriler Gram negatif, kapsülsüz, sporsuz, pleomorfik ve hareketli yapıda bakteriler olup Enterobacteriaceae familyası üyesine ait bakterilerin genel özelliklerini yansıtmaktadırlar. Genellikle insan barsak florasında, kirli sularda, lağım sularında ve kokmuş organik maddelerde bulunurlar. Başta üriner sistem enfeksiyonları ve kronik enfeksiyona ve çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirler. Ayrıca tek başlarına ya da başka bakteriler ile birlikte hastane enfeksiyonlarına neden olabildiğinden dolayı önemli patojenlerden biridir. Pnömoni, sepsisemi yara yeri enfeksiyonları ve organ apseleri olgularından sıklıkla izole edilirler (56-57).

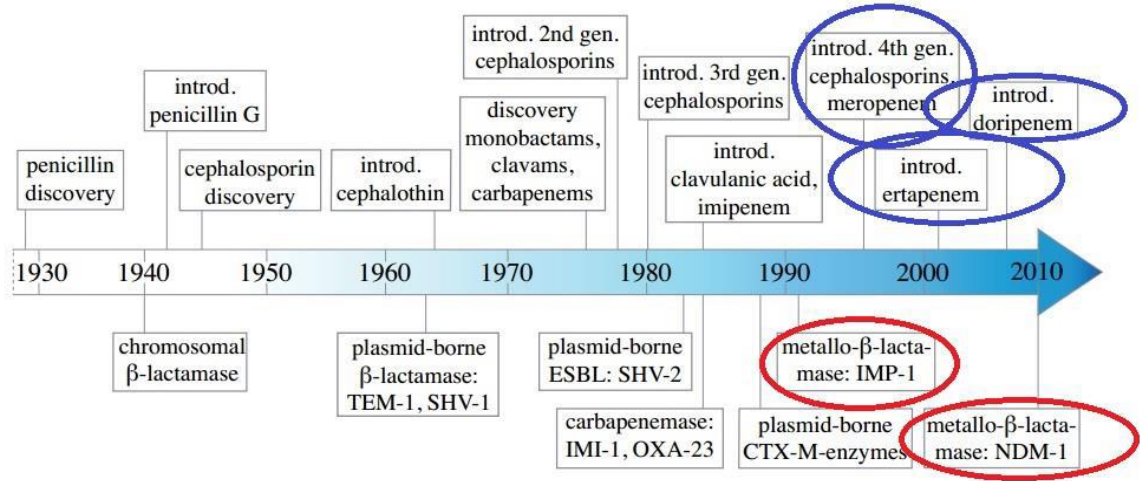
#### 2.1.7.7. Citrobacter

İnsan dışkıında flora elemanı olarak bulunan bu bakteri fırsatçı enfeksiyonlara neden olur. Hareketli, oksidaz negatif, katalaz pozitif olan gram negatif bakteridir. Biyokimyasal olarak sitrat pozitif ve İndol ise negatiftir. Türlerin ayırımında kullanılan H<sub>2</sub>S, Citrobacter freundii de pozitifdir (18).

## **2.2. Beta Laktam Antibiyotikler**

1928 yılında Alexander Fleming tarafından penisilinin bulunması ve ardından Oxford'ta bulunan Sir William Dunn Patoloji Okulu'nda, Florey ve diğer bilim insanları tarafından saflaştırılması ve en nihayetinde Kuzey Amerika'daki kurumsal seri üretim yöntemlerinde elde edilen başarılarla birlikte, bulaşıcı hastalıkların geleceği kalıcı şekilde değişime uğramıştır (58).

İkinci Dünya Savaşı sırasında, Penisilinin ne kadar önemli olduğu, bu mucizevi ilacın iltihaplı yaraları tedavi edebildiği, böylece milyonlarca insanın hayatının kurtarabildiği ortaya çıkmıştır. İlk sefalosporin, 1945 yılında Giuseppe Brotzu tarafından keşfedilmiş ve bu keşif onlarca değişik sefalosporin gelişimine zemin hazırlamıştır (59).



**Şekil 2.**  $\beta$ -laktam antibiyotikler ve  $\beta$ -laktamaz enzimlerinin tarihçesi (60).

Beta-laktam antibiyotikler; kimyasal yapıları, antibakteriyel etki alanları ve farmakokinetik özellikleri ile farklı pek çok antibiyotiğin yer aldığı geniş bir gruptur. Bu gruba ait üyelerin ortak özellikleri; etki mekanizmaları, hepsinin yapısında bir beta-laktam halkası bulunması ve kendilerine karşı gelişen direnç yollarıdır. Bu grup içerisinde yer alan antibiyotikler başlıca 5 grup altında toplanırlar:

1. Penisilinler
2. Karbapenemler
3. Monobaktamlar
4. Sefalosporinler
5. Beta-laktamaz inhibitörleri (tazobaktam, klavulanik asit, sulbaktam,)

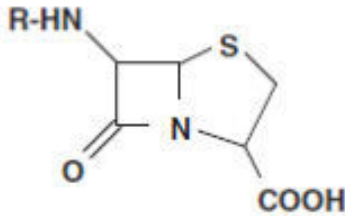
Tüm beta-laktam antibiyotikler, bakterilerin sitoplazmik membranları üzerinde bulunan ve bakteri hücre duvarında peptidoglikan sentezinden sorumlu olan Penislin Bağlayan Proteinler (PBP) olarak adlandırılan hedef proteinlere bağlanmak suretiyle etkilerini göstermektedirler. PBP'leri Beta-laktam antibiyotikler tarafından inhibe edilen bakterilerde, peptidoglikan sentezlenemeyeceği için hücre duvar yapısı bozulmaktadır. Bu durum bakterinin ozmotik direnç kaybına ve ölümüne neden olmaktadır (61-62).

**Tablo 3.** Beta-laktam grupları ve örnekler (63).

BETA LAKTAM GRUPLARI	ANTİMİKROBİYAL AJANLARA ÖRNEK
Penisilinler	Penisilin G, penisilin Penisilinaz dirençli penisilinler (metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin) Karboksipenisilinler (karbenisilin, tikarsilin) Aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin) Üreidopenisilinler (mezlosilin, piperasilin)
Sefalosporinler	1. kuşak (sefazolin, sefaleksim, sfalotin,) 2. kuşak (sefuroksim, sefamandol sefaklor, sefamisinler) 3. kuşak (sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, sefpodoksim, seftazidim sefooperazon,) 4. kuşak (sefpirom sefepim,)
Monobaktamlar	Aztreonam
Karbapenemler	İmipenem, ertapenem, meropenem,

### 2.2.1. Penisilinler

Terapötik olarak kullanılan ilk beta-laktam antibiyotikler penisilinlerdir. Şekil 1’de penisilinlerin moleküler ana iskelet yapısı verilmiştir. Bazı bir bisiklik yapı olan 6-aminopenisillanik asit veya 6-APA’dır. Penisilin G ve V karışımları, genellikle fermantasyonla üretilen doğal penisilinlerdir. Bakteriler penisilinaz adı verilen ve  $\beta$ -laktamları inaktive eden bir enzim grubu üretilip evrim geçirinceye kadar penisilinler, bakteri kaynaklı enfeksiyonlara karşı etkili bir şekilde kullanılmışlardır. Bu sorunun ortadan kaldırmak için 6-APA ile yüzlerce sentetik ve yarı sentetik penisilin üretilmiştir.



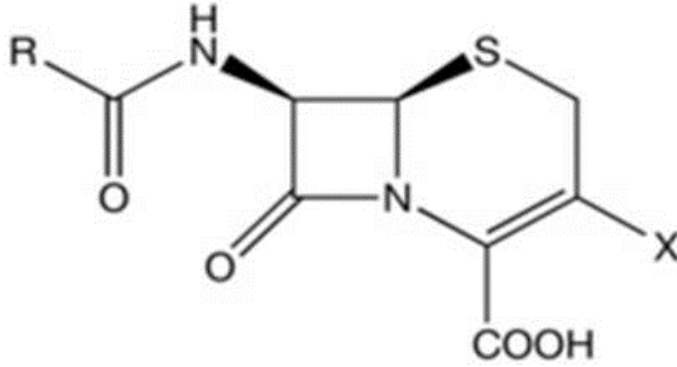
**Şekil 3.** Penisilin molekül yapısı (64).

İlk sentetik molekül olan metisilin, benzen halkasının 2 've 6' pozisyonlarındaki doğal penisilinden farklılık göstermektedir. Metisilinın ardından Nafacillin, Ancillin ve Quinacillin üretilmiştir. Oksasilin ise 5' pozisyonunda metil grubunun süstitüsüyonu ile üretilmiştir. Benzer

şekilde, 2' pozisyonunda bir klor atomunun ve 2' ve 6' pozisyonlarında iki flor atomunun girilmesiyle sırasıyla Kloksasilin ve Dikloksasilin üretilmiştir. Ayrıca 6' pozisyonuna bir flor atomunun girdirilmesi ile de Floksasilin üretilmiştir. Moleküllerin stabilitesini arttırmasına neden olan benzen halkasındaki bu değişiklikler ana moleküle kıyasla güçlerinin azaltmasına neden olmuştur. Tüm bunlara rağmen bakteriler bu antibiyotiklere karşı zamanla direnç geliştirdi. Bu dirençli bakteriyel izolatları kontrol etmek için sefalosporinler verildi (64).

### **2.2.2. Sefalosporinler**

Sefalosporinler ve sefamisinler birlikte sefam olarak adlandırılır. Sefemler ise antimikrobiyal aktivite spektrumlarına göre beş kuşağa ayrılmışlardır. Herbir kuşak sefalosporin,  $\beta$  - laktamazlara karşı stabilitesi, metabolizmaları, absorpsiyonları ve yan etkileri bakımından farklılık göstermektedir. Sefalosporinin genel molekül yapısı Şekil 2' de verilmiştir (64).



**Şekil 4.** Sefalosporin molekül genel yapısı (64).

### **2.2.3. Monobaktamlar**

İlk kez doğal yolla bakterilerden elde edilen Monobaktamlar, daha sonra sentetik olarak üretilmişlerdir. Tabtoksin, nokardisin A ve Tigemonam sentetik monobaktamlar, aerobik Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir.  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri olarak kullanılan Monobaktamlar, çoğunlukla daha az antibakteriyel özelliğe sahiptirler (65).

### **2.2.4. Karbapenemler**

Karbapenemler geniş antibakteriyel spektrumlara sahip olup aerop ve anaerop pek çok mikroorganizma tarafından meydana getirilen enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (66).

Ülkemizde kullanılmakta olan imipenem, ertapenem ve meropenem ile şu an onay aşamasında olan doripenem; Japonya'da kullanılmakta olan faropenem, panipenem, biapenem, karbapenem grubunda yer almaktadır (68).

Karbapenemler *Streptomyces cattleya* tarafından ilk olarak 1976 yılında üretilmiştir. Thienamycin adı verilen bileşiğin üzerinde, amino ve hidroksil gruplarında yapılan değişiklikler ile elde edilmiştir. Karbapenemler B-laktam grubu antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu olan ailedir. Diğer  $\beta$ -laktamlardan karbapenemleri ayıran özellikleri ise Sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren 5 üyeli halka yapısında bir metilenin yerine bir sülfürün geçmesidir. Pepdidoglikan biyosentezinin durdurulmasına yönelik etki mekanizmaları vardır. Etki ettikleri spektruma mikobakteriler, mikoplazmalar, *Aeromonas* ve nadir non-fermentatifler dışındaki Gram negatif, Gram pozitif ve anaerob mikroorganizmalar dahildir. En büyük avantajları özellikle GSBL etkinliği olan veya AmpC enzimi sentezleyebilen gram negatif bakterilere karşı etkinliğini korumasıdır (69). İmipenem ilk bulunan karbapenem ajanıdır. Meropenem ise ikinci olarak kullanıma sunulmuştur. İmipenemin halkasına 1- $\beta$ -metil grubu eklenmesi ile Meropenem elde edilmiştir ve dihidropeptidaz enziminden etkilenmez (70).

#### 2.2.4.1. İmipenem

Gram negatif, Gram pozitif, anaerob ve aerob mikroorganizmaları içine alacak şekilde geniş etki spektrumu bulunmaktadır. Farklı antibiyotik kombinasyonlarıyla kıyaslandığında ciddi çeşitli enfeksiyonların tedavisinde son derece etkin monoterapötik bir ajandır. İn vitro olarak imipenem, klinik olarak önemli olan bakterilerin çoğuna etkilidir. Dirençli Gram negatif etkenler veya polimikrobiyal enfeksiyon düşünüldüğünde, kritik hastalığı bulunan kişilerde dirençli kültür ve antibiyogram sonuçlarını beklemeden ampirik olarak başlanabilir (71).

İmipenem beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak bir beta-laktam halkası içermekle birlikte diğer sis konfigürasyonundaki açıl amino yan zincirinin yerine trans konfigürasyonunda hidroksietil yan zinciri içerir. İmipenemin beta-laktamaz dayanıklılığını bu trans konformasyonu sağlar. Sefalosporinlerden ve Penisilin den farklı olarak 1. pozisyondaki karbon atomu sülfür ile değişmiştir. Karbapenemlerin bakteri hücreindeki hedef proteinlere bağlanmasını bu yapı artırır. Buda antibiyotiğin, etki spektrumunu genişletir ve bununla birlikte antibakteriyel gücünü artırır. Molekül ağırlığının düşük olması ise bakterinin hücre membranından girişini kolaylaştırır (72). Beta-laktamaz direncine ve bu geniş etki spektrumuna karşın İmipenemin böbrekte ileri derecede enzimatik yıkıma uğrar.

Metaboliti nefrotoksik bir ajandır. Bu nedenle imipenem teavi sırasında tek başına kullanılamaz bir dehidropeptidaz-1 (DHP-1) inhibitörü olan silastatin ile 1/1 oranında birleştirilerek kullanılmaktadır (73-74).

#### 2.2.4.2. Meropenem

Karbapenem grubun ikinci üyesi olarak Meropenem 1996 yılında kullanıma girmiştir. Klinik olarak önemli olan anaerobik ve aerobik bakterilere karşı etkili bit antibiyotik olan meropenem, gram negatif bakterilerdeki karbapenemazlar dışında diğer tüm beta-laktamazların hidrolizine karşı oldukça dayanıklıdır. Farmakolojik özellikleri ve spektrumuyla imipeneme benzer fakat dipeptidazlarla inaktive olmaz, bu nedenle tedavi sırasında silastatinle kombine edilmeden tek başına kullanılır (75-76).

Menenjit enfeksiyonunda kullanımı onaylanan tek karbapenem meropenemdir, bunun sebebi meninkslere mükemmel bir şekilde nüfuz etmesidir (77).

#### 2.2.4.3. Ertapenem

Kimyasal olarak ertapenem imipenem'den daha stabildir. DHP-1'e stabil olmasından dolayı ertapenem tek ajan olarak uygulanır. İnsan plazmasında diğer karbapenemlerle kıyaslandığında en uzun eliminasyon yarılanma ömrüne sahiptir (59). Bu avantajından dolayı günde iki doz olarak kullanılan diğer karbapenemlerin aksine, günde tek bir doz olarak kullanılır.

Enterobacteriaceae, Gram-pozitif türler ve anaerop bakterilere karşı ertapenem, imipenem ve meropenem gibi geniş spektrumunlu etkiye sahiptir. Ertapenem, Acinetobacterspp ve P. aeruginosa 'ya karşı etkili değildir (78).

#### 2.2.4.4. Doripenem

ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) 2007 yılında, komplike üriner sistem enfeksiyonları ve komplike karın içi enfeksiyonlarının tedavisi için doripenemi onaylamıştır (79).

Birçok dirençli patojene karşı, en etkin antibiyotik sınıfı olan karbapenemlerin en yeni üyesi Doripenemdir. Etkinlik spektrumu meropenem ve imipenemin etkinlik mekanizmasına benzemektedir (80).

#### 2.2.4.5. Karbapenemlerin sınır değerleri

Karbapenemaz taranması için uygun sınır değerler Tablo 4’de gösterilmiştir (81).

**Tablo 4.** European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre karbapenemaz üreten Enterobacterales için klinik sınır değerler ve tarama eşik değerleri (81).

Karbapenem	MİK (mg/L)		Disk difüzyon zonları (mm) (10 µg disklerle)	
	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri
Meropenem <sup>1</sup>	≤2	>0.125	≥22	<28 <sup>2</sup>
Ertapenem <sup>3</sup>	≤0.5	>0.125	≥25	<25 <sup>1</sup>

#### 2.2.4.6. Karbapenemlerin klinik kullanım alanları

Hayatı tehdit eden polimikrobiyal enfeksiyonlarda ve beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında ilk kullanılması gereken antibiyotik karbapenem grubudur. Alt solunum yolu enfeksiyonları, bakteriyel menenjit (özellikle pediatrik hasta grubunda), intraabdominal enfeksiyonlar, jinekolojik enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, kemik- eklem enfeksiyonları, endokardit, bakteriyel sepsis, cilt-yumuşak doku enfeksiyonları karbapenemlerin Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından onay almış ve kullanım alanlarını oluşturmaktadır (25).

Ayaktan parenteral tedavide kullanılabilmesi sebebi ile Ertapenem önemli bir avantaj sağlamaktadır. Özellikle gram negatif mikroorganizma kaynaklı, kinolon ve sefalosporin direnci gösteren osteomyelit tedavisinde; düşük risk gurubunda sayılabilecek nötropenik hastalarda, ayaktan parenteral tedavide yararlı olduğu gösterilmiştir (68).

<sup>1</sup>Duyarlılık ve özgüllük dengesi en iyi olan

<sup>2</sup>25-27 mm'lik izolatlar, piperasilin-tazobaktam ve / veya temosiline dirençliyse karbapenemaz üretimi için araştırılmalıdır(temosilin özgüllüğe daha fazla katkıda bulunur). Meropenemin zonçapı <25 mm ise, karbapenemazların araştırılması mutlaka önerilir.

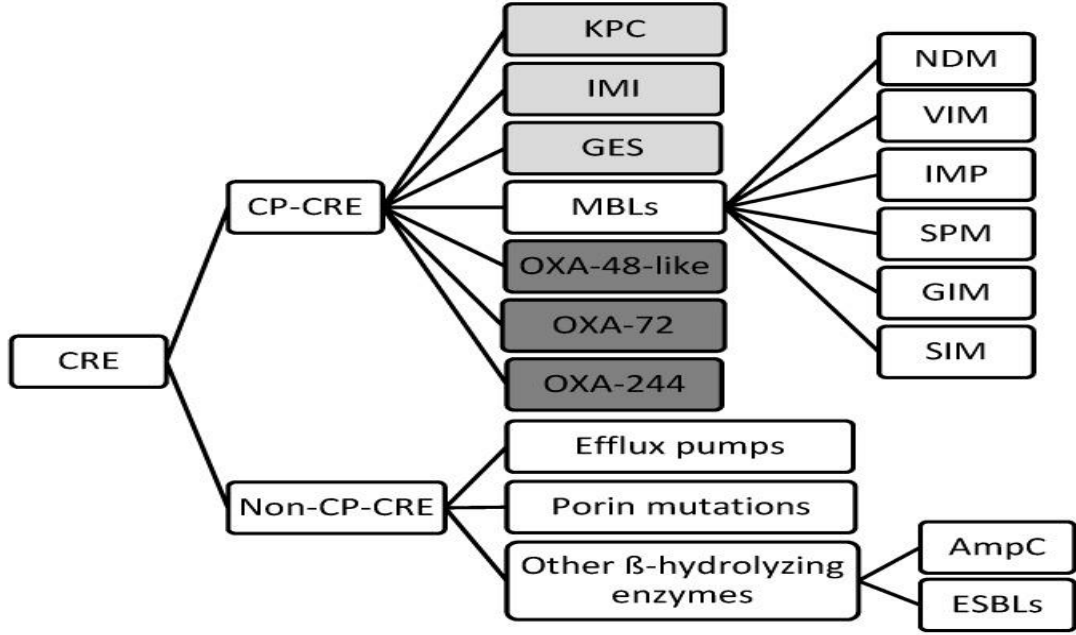
<sup>3</sup>Yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllük. Alternatif bir tarama ajanı olarak kullanılabilir, ancak ESBL ve AmpC taşıyan izolatlar karbapenemazlar olmadan da dirençli olabilirler.



#### 2.2.4.7. Karbapenemlere direnç mekanizmaları

Enterobacterales üyelerinde karbapenem direnci genellikle karbapenemleri hidrolize eden beta-laktamazlara (karbapenemazlar) bağlıdır. GSBL'nin, ülkemiz hastanelerinde ve tüm dünyada, > % 50 prevalans seviyesine ulaşması karbapenem kullanımını arttırmış ve karbapenem direnci gelişiminde çok etkili olmuştur. Enterobacterales üyelerinde karbapenem direnci, yüksek düzey GSBL veya AmpC yapımı ve porin kaybı gibi birleşik reaksiyonlar ile görülebileceği gibi, son yıllardaki esas sorun karbapenemaz yapımıdır. Enterobacterales üyelerinde karbapenemazlar A, B, D sınıfı görülebilmektedir. Bunlar arasında en ünlüleri A sınıfından KPC, B sınıfından metalloenzim NDM ve ülkemiz için de D grubundan OXA-48'tir (82).

Enterobacteriaceae'nin karbapenemlere direnç kazandıran üç ana mekanizma vardır: akış pompaları, enzim üretimi ve porin mutasyonlarıdır (83). Bu mekanizmalardan enzim üretimi ana direnç mekanizmasıdır. Gram negatif bakterilerde direnç gelişimi genellikle  $\beta$ -laktam hidrolize edici enzimlerin üretilmesinden kaynaklanır (84). Başta, bu enzimler penisilini inaktive etti, ancak enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde farklı tip antibiyotikler kullanıldığından, spektrumları genişledi. Böylece sefalosporinazlar, ESBL'ler, metallo-  $\beta$ -laktamazlar (MBL'ler) ve diğer karbapenemazlar ortaya çıkmıştır (85). Genel olarak CRE iki ana alt gruba ayrılır: karbapenemaz üreten CRE (CP-CRE) ve karbapenemaz üretmeyen CRE (CP-CRE olmayan) (Şekil 5).



**Şekil 5.** CRE'de farklı ilaç direnci mekanizmalarının sınıflandırılması.

(Açık gri: Ambler sınıf A, Beyaz: Ambler sınıf B, Koyu gri: Ambler sınıf D) (CRE: Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae; CP: karbapenemaz üreten; KPC: Klebsiella pneumoniae karbapenemaz; IMI: Imipenem-hidrolize  $\beta$ -laktamaz; GES: Guiana geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz; MBL'ler: Metallo- $\beta$ -laktamaz; OXA: oksasilin; NDM: Yeni Delhi metallo- $\beta$ -laktamaz; VIM: Verona integron-kaynaklı metallo- $\beta$ -laktamaz; IMP: Imipenem-dirençli Pseudomonas karbapenemaz; SPM: Sao Paulo metallo- $\beta$ -laktamaz; GIM: Alman imipenemazı; SIM: Seul imipenemazı; AmpC: Tip C ampisilin; ESBL'ler: Genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz).

Birçok antibiyotiğe dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında Karbapenemler yaygın olarak son aşamada kullanılan  $\beta$ -laktam grubu ilaçlardandır. ESBL ve AmpC  $\beta$ -laktamazlara karşı direnç göstermelerine karşın bu durum günümüzde hem nonfermenter (*Acinetobacter baumannii*, *P.aeruginosa*), hem de fermenter (Enterobacteriaceae) gram negatif bakterilerde karbapeneme direnç oluşmaya başlamasıyla değişmiştir (86).

Enterobacteriaceae'larda karbapenem direnci başlıca üç mekanizmayla meydana gelir:

- Eflüks pompa sistemi aracılığıyla, antibiyotiğin bakteri dışına atılması,
- Karbapenemlere karşı zayıf etki gösteren  $\beta$ -laktamazların sentezlenmesine ek olarak, porin ekspresyonunda kalitatif veya kantitatif eksiklik meydana gelmesi sonrasında karbapenemlerin hücre içine girişinde azalması,
- Karbapenemleri yıkabilen enzimleri kodlayan karbapenemaz genlerinin kazanılmasıdır (87).

#### 2.2.4.8. Karbapenemlere Antibakteriyel Etki Mekanizması

Diğer beta-laktam grubu antibiyotikler gibi karbapenemler, peptidoglikan hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bakterilerdeki hücre duvarı yapımında önemli rol oynayan penisilin bağlayıcı proteinler (PBP)'e bağlanıp, bunları etkisiz hale getirerek peptidoglikan yapımını engellerler.

Karbapenemlerin karın içi enfeksiyonlarda da en uygun tedavi seçeneğini oluşturmasının sebebi olarak, karın içi enfeksiyonların polimikrobiyal olması ve tüm etkenler gözönüne alındığında, bunların çoğuna etkili olması sebebiyledir. Cerrahi Enfeksiyonlar Derneğinin (Surgical Infection Society, SIS) yayınladığı kılavuzda önerilen tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (25).

Ayaktan parenteral tedavide kullanılabilmesi sebebi ile Ertapenem önemli bir avantaj sağlamaktadır. Özellikle gram negatif bakteri kaynaklı, kinolonlara ve sefalosporinlere direnç gösteren osteomyelit tedavisinde; düşük risk gurubunda sayılabilecek nütropenik hastalarda, ayaktan parenteral tedavide faydalı olduğu gösterilmiştir (68).

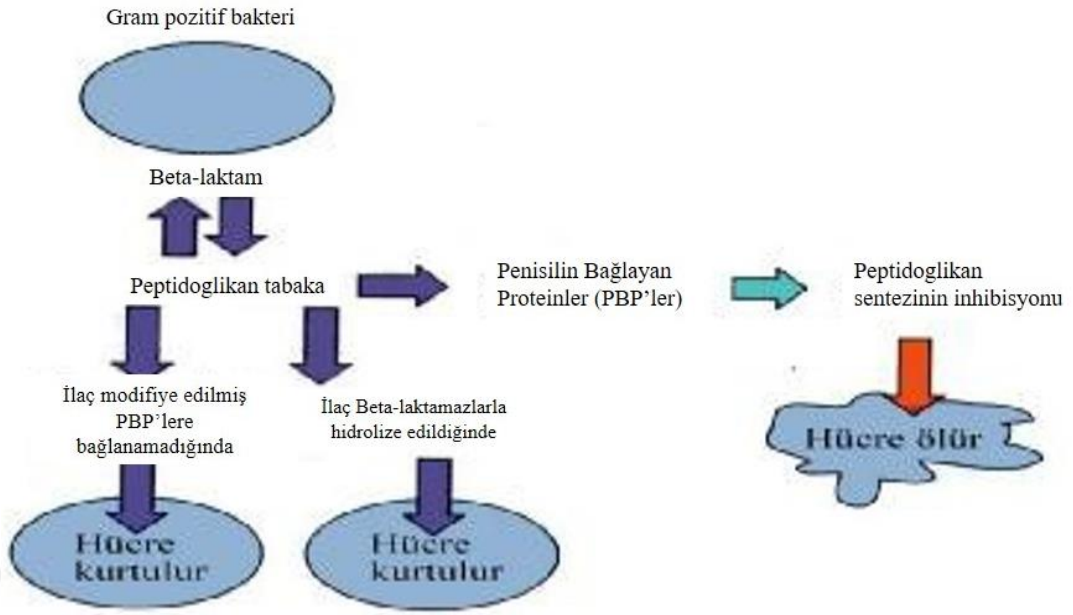
#### **2.2.5. Beta laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları**

Enterobacteriaceae grubu bakteriler hem hastane kaynaklı enfeksiyonlarda hemde toplum kaynaklı en önemli etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bakterilerde geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve AmpC enzimlerinin üretimi direnç gelişmesinde başlıca sebep olarak kabul edilmektedir. Karbapenemlerin etki spekturumun çok geniş olması, bakteriyal hücre duvarından hızlıca geçebilmesi, AmpC ve GSBL enzimlerine karşı toleranslı olması gibi özellikler nedeniyle kompleks ilaç direnci görülen gram negatif bakterilerin tedavisinde ilk sırada tercih edilmektedirler (88-89). Fakat karbapenemlerin yoğun kullanılmaları nedeniyle bu ilaçlarda da giderek artan düzeyde olmak üzere direnç görülmeye başlanmıştır (90).

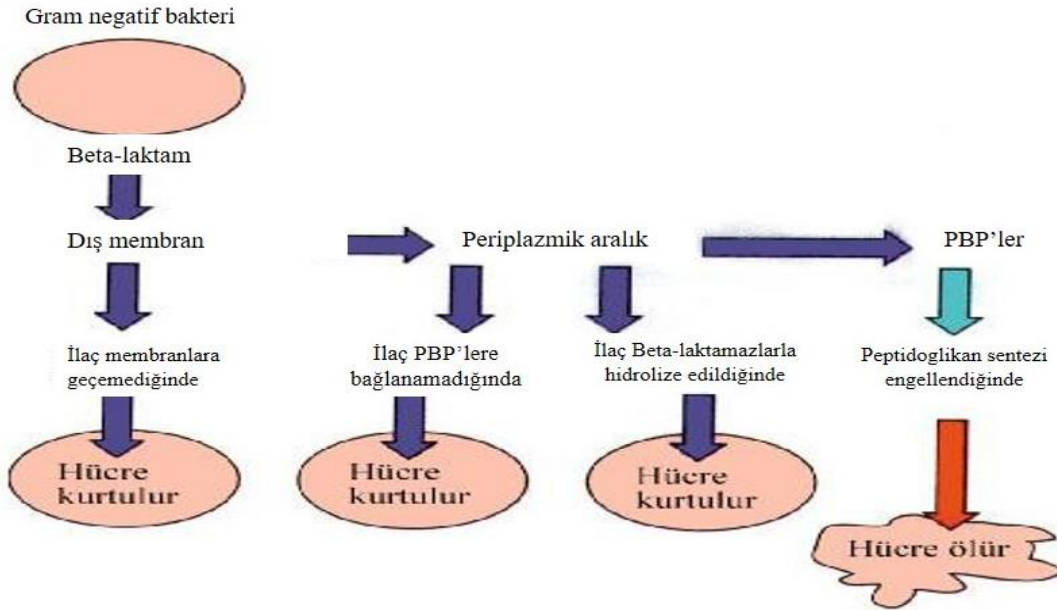
Bakteriler beta laktam antibiyotiklere 3 mekanizmayla direnç geliştirebilirler. Bunlar:

- Permeabilite Değişimleriyle Gelişen Direnç
- Beta-laktamaz Enzimleriyle Gelişen Direnç
- PBP' de Oluşan Değişikliklerle Oluşan Direnç

Beta laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişen direncin major mekanizması bakteriler tarafından üretilen Beta-laktamaz enzimidir (91).



Şekil 6. Gram pozitif bakterilerde  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin Mekanizması (92).



Şekil 7. Gram negatif bakterilerde  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin Mekanizması (92).

### **2.2.6. PBP`de meydana gelen değişikliklerle oluşan direnc**

Bu direnc kromozomlardaki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu ya PBP`nin  $\beta$ -laktam antibiyotiğe bağlanma yeteneğinin azalması yolu ile ya PBP miktarında azalma olması ya

da $\beta$ -laktam antimikrobiyallara düşük afinite gösteren yeni PBP'nin sentezlenmesiyle olur (92).

Bakterilerde iki farklı grup PBP belirlenmiştir. Birincisi, yüksek molekül ağırlıklı PBP (transpeptidaz ve transglikolizas), ikinciside düşük molekül ağırlıklı PBP'dir (DD-karboksi-peptidazlar) (93).

Yüksek molekül ağırlıklı PBP'deki değişime bağlı oluşan penisilin direnci gram pozitiflerde gram negatiflere oranla daha fazladır (94).

Gram pozitif koklarda PBP modifikasyonu ve by-pass edilmesi en önemli direnç mekanizmalarıdır (95).

### **2.2.7. Permeabilite değişimleriyle gelişen direnç**

Gram negatif bakterilerde  $\beta$ -laktam molekülleri periplazmik alana geçişi OMP olarak tanımlanan ve porin proteinlerinden oluşan porlar yoluyla geçer. Porinlerin sayıları, porinlerin özellikleri, ve antibiyotiğin yük, büyüklük ve çözünürlük, gibi özellikleri hücre içine giriş hızını ve antibiyotiğin reseptöre ulaşarak etkinliğini gösterebilmesini belirler (96).

$\beta$ -laktam antibiyotikler dış membrandan Porin C ve Porin F olarak tanımlanan iki kanal aracılığı ile geçerler. Dış zardan geçişte İmipenem, ayrıca D2 porini adı verilen özel bir porinide kullanır. Bu sebeple Gram-negatif bakteri Porin F ve Porin C proteinlerini mutasyona uğratarak tüm  $\beta$ -laktamlara direnç geliştirse bile imipenem duyarlı kalır (97).

E. coli suşlarında  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin minimal inhibisyon konsantrasyon (MIC) değerleri önce Porin C sonra da Porin F'nin kaybı sonucu gelişmektedir. Porlarının büyük olması nedeni ile Porin F en büyük etkiye sahiptir (98).

Gram pozitif bakterilerde ise dış zar bulunmadığından dolayı bu tarz mekanizma ile direnç gelişmesi söz konusu değildir. Pek çok zaman bir bakteride birden çok mekanizma dirençten sorumlu olabilir (97).

### **2.2.8. B-laktamaz enzimleriyle gelişen direnç**

Bakterilerde antibiyotikleri etkisiz hale getiren,  $\beta$ -laktamazlar  $\beta$ -laktam antibiyotiklerdeki  $\beta$ -laktam halkasının amid bağlarını parçalayan enzimlerdir (98).

Beta laktam antibiyotiklerde en sık gözlenen direnç, bakterilerin bu antibiyotikleri inaktive edecek beta laktamaz enzimlerini sentezlemeleri ile oluşmaktadır. Bu enzimler

tamamen bakteriyel kaynaklı olup gram negatif bakterilerde dış membran ile sitoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunurlar (99).

1940 yılında ilk kez, penisilinin  $\beta$ -laktam halkasını hidrolize edebilen bir enzim tespit edilmiş ve bu  $\beta$ -laktamazlar olarak bilinen bir grup enzimin ilk üyesiydi (100).

Şu an 200 farklı  $\beta$ -laktamaz enzimi bildirilmiştir. Bu  $\beta$ -laktamazlardan bazıları sefalosporinlere(sefalosporinazlar) bazıları penisilinlere (penisilinazlar) spesifik etki gösterirken, diğer bazıları ise özellikle geniş spektrumlu sefalosporinler olmak üzere çoğu beta laktam antibiyotiği inaktive edebilme yeteneğine, yani daha geniş spektrumlu (G.S.B.L.) aktiviteye sahiptir. G.S.B.L.'ler sıklıkla plazmidler üzerinde kodlanır ve organizmalar arası mobilite yeteneği olduğu için kısa sürede türler arasında yayılma eğilimi gösterir (101).

İlk başta,  $\beta$ -laktamazlar temelde stafilokoklar (102) ve Bacillus spp.(103) içinde bulunan penisilinazlardan oluşuyordu, ancak 1970'lerin sonunda, ampisilin de dahil olmak üzere daha geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamları hidrolize edebilme yeteneğine sahip  $\beta$ -laktamazlar yayılmaya başlamıştır. TEM-1, SHV-1 ve OXA-1 gibi plazmit kaynaklı  $\beta$ -laktamazlar Enterobacteriaceae ailesinde bulunan birçok izolatta saptandı (104).

Bu nedenle, yeni  $\beta$ -laktamazlara karşı daha dayanıklı olan yeni antibiyotiklerin bulunması gerekiyordu, yeni  $\beta$ -laktamazlara karşı dayanıklılık ilk kez sefuroksim tarafından gösterilmiştir (20). Ardından, sefuroksim, sefotaksim (105) ve seftazidim (106) gibi 3. kuşak sefalosporinler Gram negatif basillere karşı daha da güçlü bir etkinlik ile birlikte ilaç şirketleri tarafından piyasaya sunulmuştur.

S.aureus,  $\beta$ -laktamaz sentezleyen Gram pozitif bakteriler içinde en önemli patojendir. S. aureus enzimleri plazmide kodlanarak, bakteriyofajlar aracılığı ile diğer duyarlı hücrelere geçebilmektedir. Gram negatif bakterilerdeki  $\beta$ -laktamazlar ise kromozom ya da plazmid kontrolünde sentezlenmekte ve periplazmik alanda depolanmaktadır (98).

### **2.3. Beta Laktamazların Sınıflandırılması**

B-laktam antibiyotiklerin yaygın kullanılmaları sonucunda farklı substrat özgüllüğü gösteren pek çok çeşit ve sayıda  $\beta$ -laktamaz enzimi tespit edilmiştir. Bu enzimlerin sayısının artmasına bağlı olarak farklı zamanlarda farklı sınıflandırma şemaları kullanılmıştır. En yaygın kullanılan şema ise 1960'larda Richmond ve Sykes tarafından yapılmıştır. Zaman zaman bu şemada hatalar ve eksiklikler görülünce, 1989'da Karen ve Bush tarafından düzenlenmiştir.

Ancak Bush-Jacoby-Medeiros tarafından 1995 yılında yeni bir düzenleme ile yeni şema oluşturmuşlardır. Moleküler düzeyde olan mekanizmalara dayanan sınıflandırmanın ilk temelleri ise 1980 yılında Ambler tarafından atılmıştır. Aminoasit dizilerine dayanılarak yapılan bu moleküler sınıflandırmada  $\beta$ -laktamazlar A, B, C ve D olmak üzere dört grupta toplanmıştır. A, C ve D grupları serin enzimleri içermekte, B grubunda ise çinko enzimleri bulunmaktadır. Her dört sınıfında kromozomal ve plazmid temelli temsilcileri bulunmaktadır (107).

A sınıfı serin penisilinazları, B sınıfı metalloenzimleri C sınıfı serin sefalosporinazları ve D sınıfı oksasilini hidrolize eden serin  $\beta$ -laktamazları içermektedir (108).

Bush tarafından oluşturulan şemada ise, hemigenezik kromozomal hem de plazmid özellikli enzimler vardır. Bu sınıflandırmaya göre enzimler önceki sınıflandırmalarda kullanılan, inhibitör profili, substrat profili, molekül ağırlığı ve izoelektrik nokta gibi fiziksel özelliklere, oksasilin, sefoksitin, nitrosefin ve tazobaktam ile inhibisyon da eklenerek 4 grupta toplanmıştır.  $\beta$ -laktamazlarla sağlanan direnç Gram negatif bakterilerde  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere karşı gelişen dirençte sık görülür (109).

Penisilin, Sefalosporinler veya Karbapenem gibi  $\beta$ -laktam antimikrobikler infeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanıldığı için bu enzimlerin varlığı ve karakterinin anlaşılması tedavide son derece önemli bir basamaktır. B-laktamazların sınıflandırılmasında enzimlerin ya fonksiyonel karakteristiklerinden ya da primer yapılarından faydalanılır (108, 110).

Protein dizilerine göre yapılan ve  $\beta$ -laktamaz enzimlerinin 4 moleküler bölüme (Moleküler sınıf A, B, C ve D) ayrıldığı en basit sınıflandırma yöntemidir. A, C ve D sınıfı enzimler substratlarını serin aktif sitesinde bir açıl enzimi oluşturarak hidrolize ederken, B sınıfı enzimler bu hidrolizasyonu aktif sitesindeki çinko iyonu ile yapmaktadırlar. Yapısal sınıflandırma daha basit olmasına karşın, fonksiyonel sınıflandırma temel tedaviye yönelik ek fikirler sunması açısından daha etkilidir (109).

### **2.3.1. Karbapenemazlar**

Karbapenemazlar, karbapenemleri hidrolize etme yeteneğine sahip özel  $\beta$ -laktamazlardır. Ambler sınıfı A, B ve D' ye aitlerdir. Karbapenemler ya doğal olarak kromozomal üretilir ya da sonradan kazanılırlar.

Karbapenemleri hidrolize eden karbapenemazlar, karbapenem kullanımındaki artışa paralel olarak son yıllarda artan oranlarda bildirilmektedir. Karbapenemazlar kazanılmış (ekstrinsik) veya kromozomal kaynaklı (intrinsik) olarak bulunabilmektedirler (111).

**Tablo 5.** Karbapenemazların moleküler ve fonksiyonel sınıflandırılması (111).

Hidroliz profilleri <sup>a</sup> Inhibisyon profilleri <sup>b</sup>									
Moleküler sınıf	Fonksiyonel grup	ENZİM	Penisilinler	Darspek. SS	Geniş Spek.SS	Aztreonam	Karbapenemler	EDTA	Klavulanik asit
A	f	NMC	+	+	+	+	+	-	+
		IMI	+	+	+	+	+	-	+
		SME	+	+	±	+	+	-	+
		KPC	+	+	+	+	+	-	+
		GES	+	+	+	-	±	-	+
B	3	IPM	+	+	+	-	+	+	-
		VIM	+	+	+	-	+	+	-
		GIM	+	+	+	-	+	+	-
		SPM	+	+	+	-	+	+	-
D	d	OXA	+	+	±	-	±	-	±
<sup>a</sup> sembolleri: +;kuvvetli hidroliz, ±;zayıf hidroliz, -;hidroliz yok <sup>b</sup> sembolleri: +;inhibisyon mevcut, ±;değişken inhibisyon, -;inhibisyon yok									

### 2.3.1.1. Kromozomal karbapenemazlar

Fluoribacter (önceden Legionella) gormanii ( 112) tarafından üretilen FEZ enzimi, Elizabethkingae meningosepticum (113) tarafından GOB ve BlaB ve Stenotrophomonas maltophilia (114) tarafından L1 enzimleri kromozomal karbapenemazlardır. Stenotrophomonas maltophilia ve Elizabethkingae meningosepticum, düşük patojenite gösterirler ancak intrensek olarak multidrag dirençten dolayı tedavisi zor olan gerçek enfeksiyonlara nadiren neden olabilirler. Karbapenemaz geni kromozom üzerinde bulunduğundan dolayı epidemiyolojik olarak bir tehdit oluşturmazlar. Bireysel hasta



açısından ciddi bir durum olmasına rağmen bu kromozomal karbapenemazlar sınırlı bir küresel tehdit oluşturmaktadır.

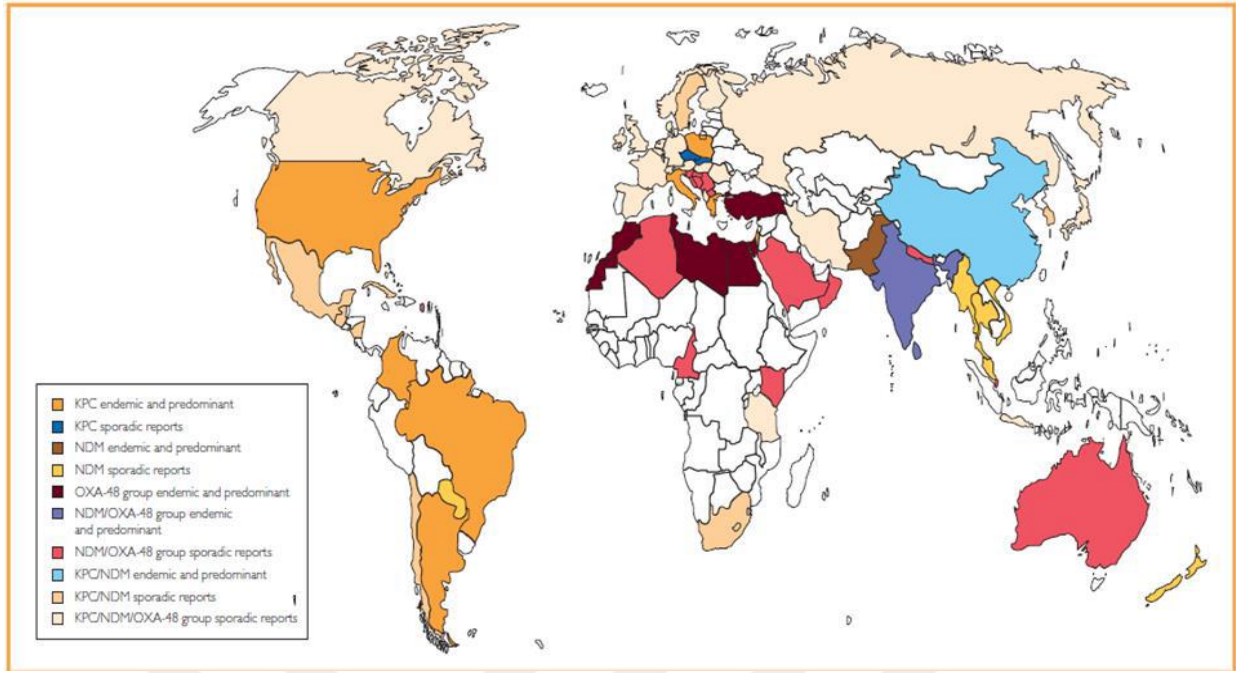
### 2.3.1.2. Kazanılmış karbapenemazlar

1994 yılında Japonya'da, ilk plazmit kaynaklı karbapenemaz tespit edilmiştir. Yine *Serratia marcescens*'de IMP-1 adlı B sınıfı bir enzim bulunmuş ve sonrasında *P. aeruginosa* arasında giderek yaygınlaştığı tespit edilmiştir (115). Daha sonra 1997 yılında Kuzey İtalya Verona kentinde plazmit kaynaklı B sınıfında bulunan enzimler *P. aeruginosa*'da tanımlanan VIM türü enzimlerdir (116).

A sınıfı enzimler ile ilgili olarak, ilk plazmitle ilişkili karbapenemaz aslında IMP ve VIM'den önce bulunmuştur; 1982 yılında Londra'daki (117) *S. marcescens*'den izole edilen SME-1 ve 1984 yılında Kaliforniya'daki bir hastanede izole edilen iki *E. cloacae*'den izole edilen IMI-1'dir (118).

Her ikisi de imipenem'in yaygın olarak üretilmesinden önce bulunmuştur. Ancak 1996 yılında, yeni bir plazmit ilişkili A sınıfı karbapenemaz, Kuzey Carolina, ABD'de *Klebsiella pneumoniae*'den izole edilmiştir. Bu enzim ilk başta KPC-1 olarak adlandırılmış fakat günümüzde KPC-2 olarak değiştirilmiştir (119).

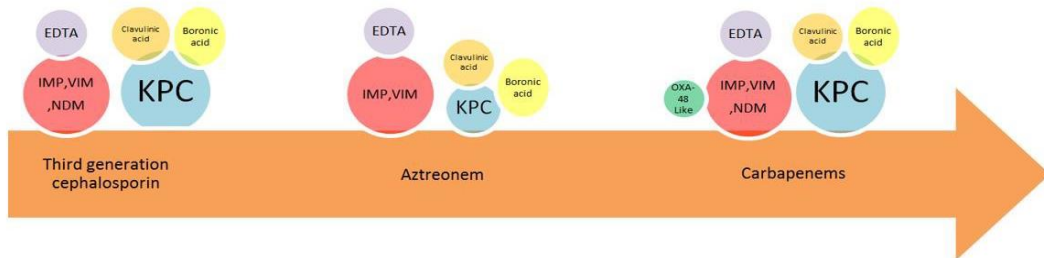
1993 yılında *Acinetobacter baumannii*'de Karbapenem hidrolize edici bir oksasilinazın ilk tanımlaması(120), ilk olarak 2003 yılında ise OXA-48 *K. pneumoniae*'de tanımlanmıştır (115-116).



**Şekil 8.** KPC, NDM ve OXA-48 tipi karbapenemazların dünya üzerinde dağılımı (116).

- **Sınıf A Karbapenemazlar;** 1980’li yıllarda, Grup 2f’de yer alan Sınıf A serin karbapenemazlar sporadik olarak saptanmıştır. KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase) enziminin 1996 yılında saptanmış ve 2000 yılı sonrasında tüm dünyada yayılım göstermesi ile büyük önem kazanmıştır (121).

Moleküler sınıf A karbapenemazlar, plazmidler (KPC, IMI-2 ve GES türevleri GES-1, GES-2, GES-4, GES-5 gibi) veya kromozomlar (IMI-1, NMC-A, SME, SFC-1 gibi) üzerinde bulunurlar. Sınıf A karbapenemazları SME, KPC, ve NMC/IMI enzimleri oluşturur. Fonksiyonel 2f grubunda yer alan beta laktamazlar, ederken tazobaktam ve klavulanik asit ile inhibe olurlar iken, karbapenem, penisilin, aztreonam, ve sefalosporin olmak üzere tüm beta laktam grubunu hidrolize eder (122).



**Şekil 9.** Karbapenemazların substratı, hidrolizi ve karbapenemaz inhibitörleri (122).

İlk olarak 1996’da Amerika’da (North Carolina) KPC (KPC-2), bir K. pneumoniae suşunda tespit edilmiştir. Daha sonra ise sonra İsrail’de (Tel Aviv) ve arkasından Avrupa’da

(İtalya ve Yunanistan) KPC üreten suşların sebep olduğu hastane salgınları bildirilmiştir (123-124).

Güney Amerika ve Çin’de rapor edilen vakalarda ise KPC küresel bir sorun haline gelmiştir (125).

- **Sınıf B Karbapenemazlar;** Metallo-beta-laktamazlar; Ambler sınıflamasına göre MBL'ler, Sınıf B'de, Bush sınıflamasına göre Grup 3'te bulunurlar. Serin bağımlı beta laktamazlardan farklı olarak, sınıf B beta laktamazlar metallo-enzimlerdir. Bu enzimler her iki yanda iki  $\alpha$  heliksi, santral  $\beta$  sandviç olmak üzere  $\alpha\beta\alpha$  şeklinde bir yapıya sahiptirler. Çinko atomu bir su molekülü ve üç histidin arasında yer alır. Bazı MBL'ler ise ikinci bir çinko bağlayıcı bölgeye sahiptir. Özetle MBL aktivitesi çinkoya bağımlıdır ve merkaptopropionik asit veya EDTA ile inhibe olabilmektedir. Bundan dolayı MBL tanımlama testlerinde bu enzimlerin EDTA ile inhibe olma özelliğinden faydalanılır. Metallo enzimler aztreonama etkisiz olmalarına karşın, imipenemi ve meropenemi iyi hidrolize ederler.

MBL'ler fonksiyonel olarak 3a, 3b ve 3c alt gruplarına ayrılır. Penisilinleri imipenemden daha hızlı olarak hidrolize eden enzimler genellikle Grup 3a'da bulunan enzimlerdir. *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. Pneumoniae*, *S. marcescens*, *Shigella flexneri*, gibi farklı türlerde saptanan IMP 1-8 ve *P. aeruginosa*'da saptanan VIM 1-3 enzimleri yine bu grupta yer alan enzimlerdendir. 3b enzimleri *Aeromonas* türlerinin, 3c enzimleri ise *Legionella gormanii*'nin metallo-enzimlerini kapsar (126).

Başlıca MBL'ler, NDM-1 (New Delhi metallo-betalaktamaz), VIM (Verona Imipenemase), IMP (Imipenemase), SPM-1 (Sao Paulo Imipenemase), SIM-1 (Seul Imipenemase) ve GIM-1 (German Imipenemase) olarak tanımlanmıştır. Bunlardan IMP ve VIM tipleri dünya çapında yaygındırlar daha çok rastlananlardır (127).

**IMP:** 1991 yılında Japonya'da ilk tanımlanan MBL olup bir *S. marcescens* izolatında tespit edilmiştir (128). IMP-1, diğer pek çok MBL de olduğu gibi genişlemiş spektrumlu sefalosporinleri (sefepimsefotaksim, seftazidim) ve karbapenemleri de kapsayacak şekilde geniş bir substrat profiline sahiptir. Yalnızca monobaktamları hidrolize edememektedir. IMP-1 geni, Enterobacteriaceae haricinde pek çok Gram negatif türünde saptanmıştır. IMP genleri sıklıkla büyük boyutta olan plazmitler üzerinde bulunmaktadır(129). IMP genleri İlk tanımlandığı andan günümüze kadar 50'nin üzerinde varyantı bildirilen yüksek prevalansta olmasa bile küresel çapta yayılım göstermiştir (130).

IMP tip  $\beta$  laktamazlar tüm dünyada yaygın görülmekle birlikte diğer karbapenemazlardan daha az görülmektedir. Özellikle Japonya, Tayvan ve Doğu Cin'de daha sık görülmektedir (131).

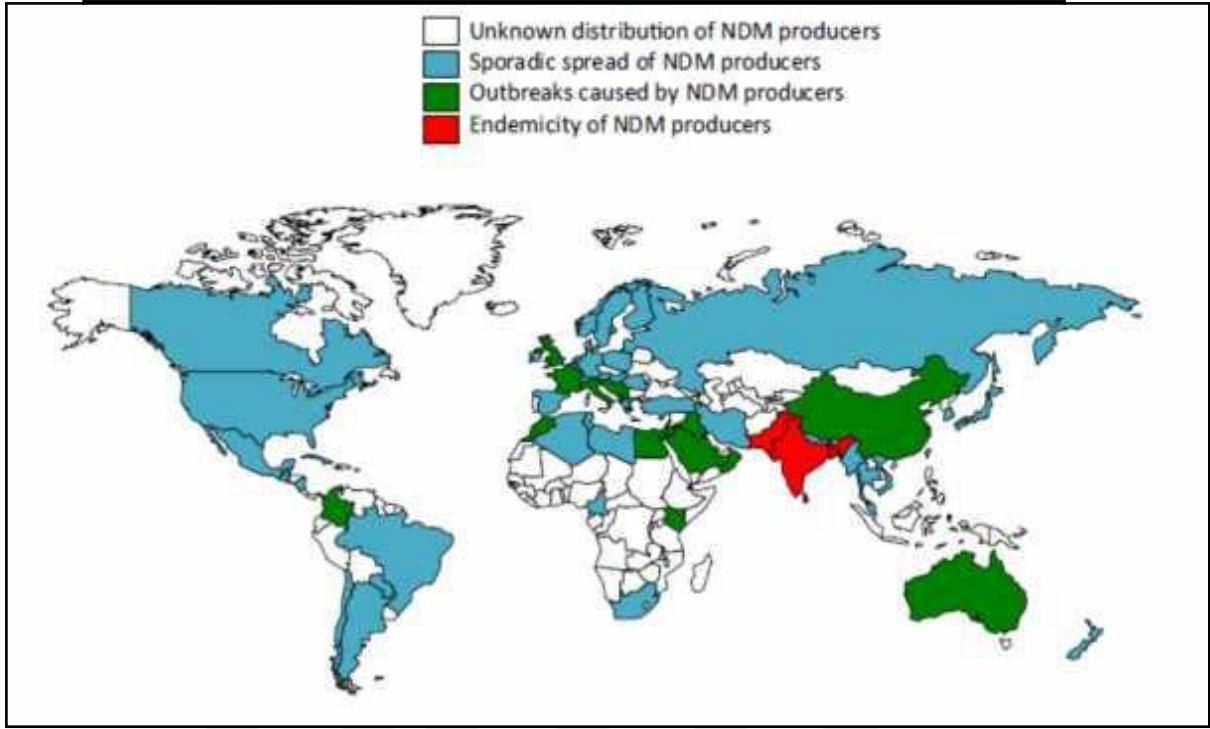
Ülkemizde ilk IMP-1 metallo beta laktamaz ureten *K.pneumoniae* suşu 2003'de izole edilmiştir (132).

**NDM (New Delhi Metallo beta laktamaz);** NDM enzimleri Günümüzde metallo beta laktamazlar içinde en önem verilen gruptur. 1998 yılında İsveç'te, ondan önce de Hindistan'ın New Delhi kentinde hastane yatışı yapılan bir hastada tespit edildiği için almıştır. NDM-1 plazmidi, bakteriler arasında doğal olarak taşınabilen ve karbapenemler dâhil tüm antibiyotiklere direnç kazandıran, ancak bulunduğu bakterinin sadece tigesiklin, fosfomisin ve kolistine sınırlı duyarlılık gösterdiği bir plazmidir (133).

Bu enzim, monobaktamlar haricinde tüm beta laktamlarda dirence neden olmaktadır. NDM geni barındıran suşların birçoğu Enterobacteriaceae'de tanımlanmıştır. *Acinetobacter* spp. ve daha nadir olarak *P. Aeruginosa* sepsis, peritonit pulmoner ve üriner sistem enfeksiyonların da dahil olduğu ağır nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmalarının yanında NDM genine sahip suşlar bildirilmiştir. Bu iki tür; Orta Doğu bölgeleri, Hindistan, Balkanlar ve NDM üreticilerinin ana rezervuarı olarak ön görülmüştür. NDM üreticilerinin neden olduğu toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavi etmek güç olmaktadır (134).

İlk olarak 2011 yılında Türkiyenin Kocaeli ilinde Bağdat'tan gelen bir hastanın kan kültüründen izole edilmiştir (135).

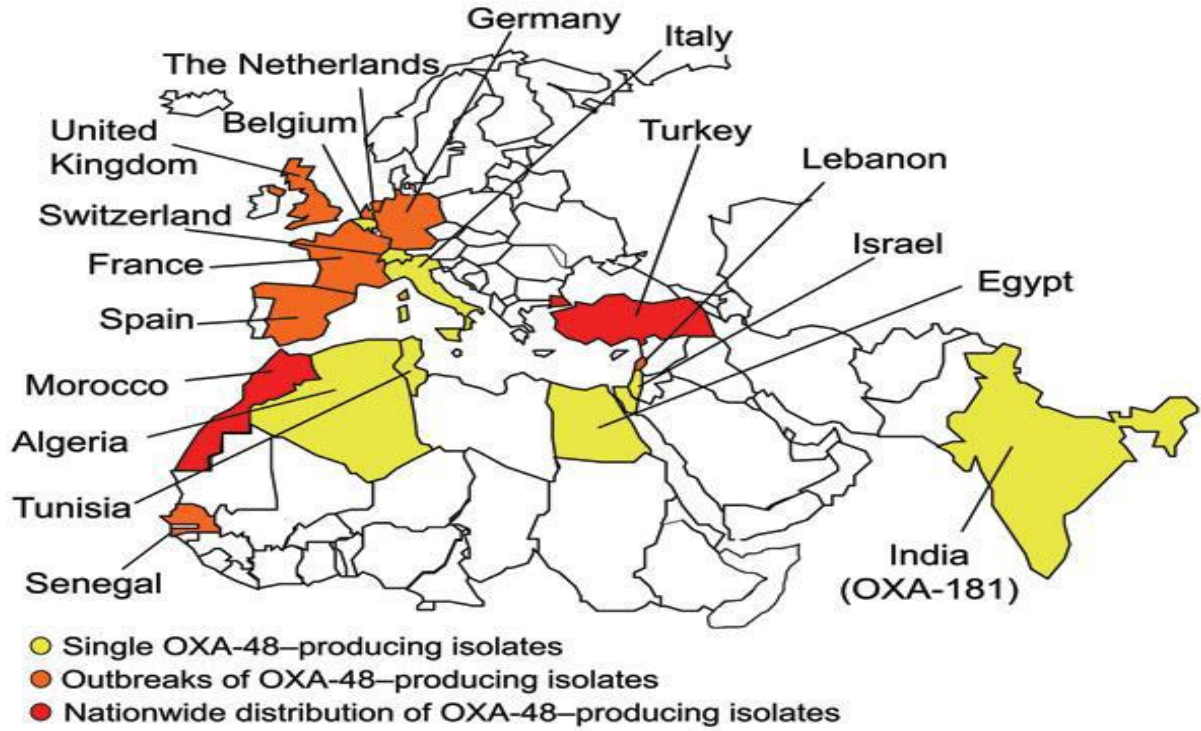
OXA-48 ve NDM-1 enzimlerinin her ikisini birden üreten *K. pneumoniae* suşu 2013 yılında Şanlıurfa'da yaşayan bir hastadan izole edilerek Türkiye'de OXA-48 ve NDM-1 pozitifliği gösteren ilk suş olma özelliğini taşımaktadır (136).



Şekil 10. NDM üreten izolatların dünyada coğrafik dağılımı (137).

- **Sınıf D Karbapenemazlar: Oksasilinazlar;** Oksasilinaz aktiviteleri dikkate alındığından, Moleküler sınıf D beta-laktamazlar, OXA tipleri olarak sınıflandırılır. En çok karşımıza çıkan temsilcileri OXA-1, -2, -10 (PSE-2)'dur. Tümünün karbapenemaz etkinliği yoktur. Sadece OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26,OXA-27 enzimleri karbapenemaz etkinliğine sahiptir. Bunlar karbapenemleri zayıf bir şekilde hidrolize ederler, 3. Kuşak sefalosporinlere ve aztreonama etkisizdirler. OXA-23 dışında klavulanik asitle inhibeolmaz(138-139).

Türkiye'de ilk kez 2001 yılında OXA-48'in hastanemizde bulunmasından sonra, birçok çalışma sonucunda Türkiye'de OXA-48 enzimini sentezleyen Enterobacteriaceae ailesine ait suşlar (*Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter cloacae*'de) birçok hastanede endemik hale geçmiştir (140-141).



Şekil 11. OXA-48 coğrafi dağılımı (142).

#### 2.4. Karbapenemaz Üreten Enterobacterales Saptama Yöntemleri

Enterobacterales izolatlarında karbapenemaz üretiminin saptanması ve tanımlanması, karbapenem tedavisine yanıt alınamayan ciddi enfeksiyonların tedavisinde yol gösterici olabilmektedir. Yine bu suşlarla kolonize hastaların tespiti ve izolasyonu gibi önlemler, oluşabilecek hastane enfeksiyonlarının önüne geçilmesi açısından önemlidir. Rutin mikrobiyolojik tanı uygulamalarında CRE izolatları karbapenemlere duyarlı, orta duyarlı ya da dirençli olarak karşımıza çıkabilmektedir. Karbapenemaz üretiminin saptanması için ilk olarak karbapenemlere azalmış duyarlılık gösteren suşların belirlenmesi gerekir. Dolayısıyla duyarlı olan suşlarda da yüksek minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri, disk difüzyon yönteminde küçük inhibisyon çapı gibi azalmış duyarlılık fenotipi ile karşılaşıldığında, karbapenemaz üretiminin sorgulanması gerekir. Bu durum beraberinde rutinin dışında özel laboratuvar disiplini ve prosedürü gerektirmektedir (143).

Karbapenemaz saptanmasında kullanılan yöntemler fenotipik ve genotipik yöntemler olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır (143).

**Tablo 6.** Karbapenemaz saptanmasında kullanılan başlıca yöntemler (143).

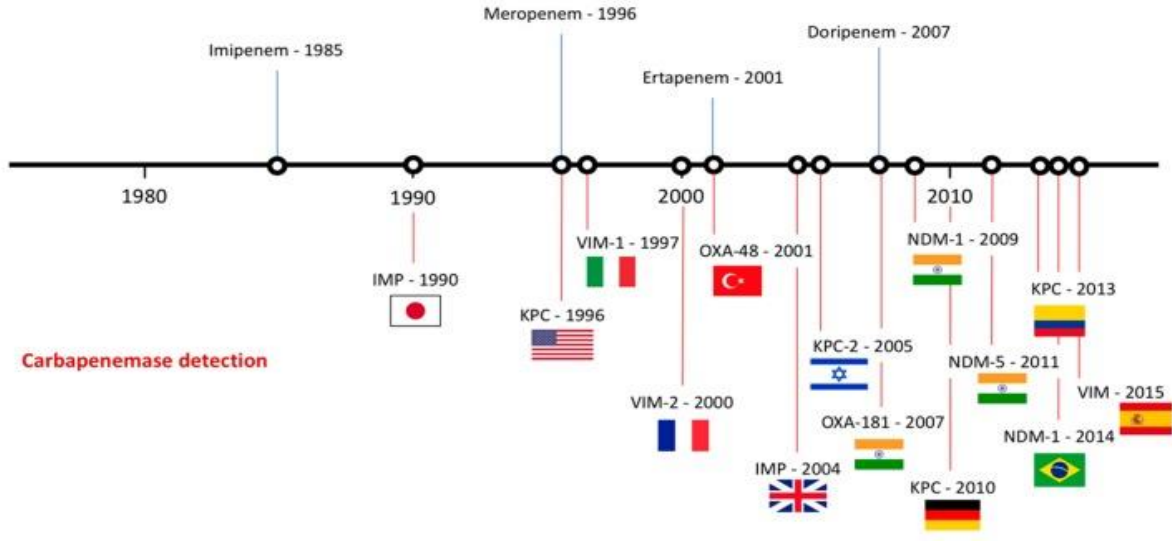
<b>Fenotipik Yöntemler</b>	<b>Genotipik Yöntemler</b>
Kromojenik besiyerleri	PZR
Modifiye Hodge Testi	Testi Klonlama ve sekanslama
İnhibitör bazlı yöntemler (çift disk sinerji,kombine disk testleri,kombine gradiyentlistripler, vs.)	Oligonükleotid hibridizasyonu
Biyokimyasal yöntemler	PGFE
MALDI-TOF MS	MLST
İmmünokromatografik yöntemler	

**PZR:** Polimeraz zincir reaksiyonu. **PGFE:** Darbeli alan jel elektroforezi. **MALDI-TOF MS:** Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon kütle uçuş spektrometresi.**MLST:** Çoklu bölge sekans tiplendirme.

## **2.5. Dünyada Ve Ülkemizde Karbapenem Direnç Epidemiyolojisi**

CRE suşunun ilk 1980'lerde aptanmasından bu yana (144) dünya çapında hızla yayılmıştır. Epidemiyoloji çalışmaları, dünyanın farklı bölgelerinde farklı karbapenemlerin etken olduğunu göstermektedir. Bu sebeble, NDM-1 Pakistan, Hindistan ve Sri Lanka'da ana karbapenemaz direnci üretiyor. Diğer taraftan, KPC üreten Enterobacteriaceae ABD, Kolombiya, Arjantin, Yunanistan ve İtalya'da endemikken OXA-48 benzeri enzim üreticileri Türkiye, Orta Doğu Malta ve Kuzey Afrika'da endemiktir (145).

## Carbapenem introduction



**Şekil 12.** Karbapenemlerin tanıtımını ve dünya çapında karbapenemazların görünümünü temsil eden zaman çizelgesi (145).

Daha önce de belirtildiği gibi, ilk CP-CRE vakası Japonya'da izole edildi ve IMP üreten *Serratia marcescens*'e tespit edildi (144). Bu suş, yedi Japon hastanesinde plazmid aracılı bir salgına sebep olmuş ve bunun ardından bla<sub>IMP-1</sub> üreten Enterobacteriaceae'nin Japonya genelinde yaygın bir şekilde yayılması sağlanmıştır. O zamandan beri 52 IMP geni varyantı tanımlanmıştır ve endemikleri Japonya ve Tayvan ile sınırlıdır (145). VIM tipi MBL'ler, *P. aeruginosa* suşlarında kısa bir süre sonra tanımlanmıştır (146). 2000'li yılların başlarında, VIM üreten Enterobacteriaceae vakaları zaten rapor edilmişti (147). VIM tipi karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarının Yunanistan'da endemiktir (148). Bununla beraber, MBL üreten Enterobacteriaceae'nin büyük tehdidi, Yeni Delhi, Hindistan'da sağlık hizmeti alan İsveçli bir hastadan NDM enzimini üreten bir ST14 *K. pneumoniae* suşunun keşfiyle ortaya çıkmıştır (149).

Bu enzimi üreten bakteriler Hint yarımadasında endemiktir ve genellikle dünyanın geri kalanında sporadik vakalar olarak görülür (150). NDM-1 üreten Enterobacteriaceae idrar yolu enfeksiyonları, pulmoner enfeksiyonlar, septisemi, peritonit, cihazla ilişkili enfeksiyonlar ve yumuşak doku enfeksiyonları dâhil olmak üzere hem hastane hem de toplum kaynaklı enfeksiyonlarda rapor edilmiştir (151). NDM üreten bakterilerle ilgili bir sorunda, düşük gelirli ülkelerin toplum ortamlarında çevresel kaynaklar ile yayılma yetenekleridir. Aslında, Hindistan'da yapılan çalışmalar içme suyunun % 4'ünün ve sızıntı örneklerinin % 30'unun NDM-1 üreten bakteriler içerdiğini tespit etmişlerdir (152).



KPC üreten Enterobacteriaceae, özellikle *K. pneumoniae* ST258 nedeniyle, Gram negatif bakteriler tarihindeki en başarılı pandemilerden biri olarak kategorize edilmiştir (153). Bu türün Yunanistan, İsrail, Latin Amerika ve Amerika Birleşik Devletleri'nde endemik olduğu bildirilmiştir (154). KPC üreten Enterobacteriaceae'nin endemik durumu şaşırtıcı değildir, 1996 yılında bir Kuzey Carolina hastanesinde bir hastada bu enzimi üreten *K. pneumoniae*'nin ilk vakası olarak görüldü (147). Sadece bunda beş yıl sonra, kuzeydoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatırılan hastalarda KPC üreten bakteri salgını meydana geldi (155). Diğer taraftan, Yunanistan dünya çapında en yüksek CRE oranlarından birine sahiptir. İlk başta bu direnç VIM enzimlerinden kaynaklanıyordu, fakat 2007'de KPC üreten bakterilerin hızla yayılması, KPC'yi ülkedeki karbapenemlere karşı ana direnç mekanizması haline getirdi (154). Kolombiya, Latin Amerika'da İsrail'e seyahat eden bir hastadan kaynaklanan KPC üreten *K. pneumoniae* salgını bildiren ilk ülke oldu (156). O zamandan beri Meksika Arjantin, Şili ve Brezilya da KPC üreten CRE'nin saptandığını bildirdiler (154).

CRE ile ilgili olarak OXA-48 benzeri, bu bakterilerin neden olduğu salgınlar çeşitli ülkelerde bildirilmiştir, ancak, sadece Türkiye, Tayvan ve Japonya endemiklik bildirmiştir (157).

Türkiye için KDKP'nin en sık görülme sebebi OXA-48 olmakla beraber artan oranda NDM-1 pozitifliği de saptanmaktadır(158).

Country	Epidemiological stage for the spread of CPE by type of carbapenemase									
	KPC		OXA <sub>48</sub>		VIM		NDM		IMP	
	2013 <sup>a</sup>	2014–2015 <sup>b</sup>	2013 <sup>a</sup>	2014–2015 <sup>b</sup>	2013 <sup>a</sup>	2014–2015 <sup>b</sup>	2013 <sup>a</sup>	2014–2015 <sup>b</sup>	2013 <sup>a</sup>	2014–2015 <sup>b</sup>
Spain	2b	3	3	4	3	4	1	2b	2b	1
Sweden	2a	1	1	2a	1	1	2a	1	0	1
The former Yugoslav Republic of Macedonia	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	NA
Turkey	2b	0	1	5	1	2b	1	3	1	1
United Kingdom	3	4 <sup>c</sup>	3	2b	3	2b	2b	2b	1	0

**Şekil 13.** Enterobacteriaceae'deki Karbapenemazların Ülke Ve Bölgelere Göre Küresel Dağılımı (159).

## **2.6. Enterobacteriaceae'de Karbapenem Direnç Sorunu**

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından 2013 yılında yayınlanan rapora göre Avrupa'da karbapenem direnci 2010 da % 4,6 iken 2013 de % 8,3'e yükseldi (160). Antibiyotik direnci bu oranda artmaya devam ederse Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre, Antibiyotiğe dirençli bakteri sorunu ve dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların dünya çapında en büyükleri bunlar olmak üzere üzere benzer özellikte birkaç adet milimetrik nodül büyük ölüm nedeni olacağı şekildedir (161).

Yeni antibiyotik geliştirmeye ihtiyaç duyulan antibiyotiğe dirençli bakterilerin 2017 yılında DSÖ bir listesini yayınladı (162). Bu listeye göre yeni antibiyotiklerin gerekli olduğu aciliyete bağlı olarak üç kategoriye ayrılmıştır. 3. kuşak sefalosporine ve karbapenem dirençli Enterobacteriaceae kritik öncelik grubundadır. Enterobacteriaceae' deki antibiyotik direncinin önemli klinik ve sosyoekonomik sonuçları vardır (163).

2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü-CAESAR 'nün yayınladığı yine bir raporda Avrupa ülkelerinde türlere göre KDE sıklığında belirgin farklılık olduğu gözlenmektedir. Genel olarak E. Coli invaziv izolatları için Avrupa ülkeleri ve Rusya'da karbapenem direncinin % 5'in altında olduğu dikkati çekmektedir. K. Pneumonia izolatları için ise bu oran % 50 lerin üzerine çıkmaktadır. Ülkemiz izolatlarının çoklu ilaç direnci oranları E. coli ve K. pneumoniae için sırasıyla % 18 ve % 35 karbapenem direnci oranları ise sırasıyla % 3 ve % 30 olarak belirlenmiştir. Karbapeneme orta duyarlı olan izolatlarda bu değerlendirmeye alındığında oranların sırasıyla % 5 ve % 41 olduğu dikkati çekmektedir. K. pneumoniae izolatlarında KDE sıklığının en fazla Yunanistan'da olduğu, ülkemizin ikinci fazla sıklık görülen ülkeler arasında olduğu anlaşılmaktadır (164).

## **2.7. Karbapenem Dirençli Bakteriler ile Gelişen Enfeksiyonların Kontrolü**

Ülkemizde son yıllarda yapılan araştırmalarda karbapeneme dirençli bakterilerin sıklığının arttığı görülmüştür. CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Denetimi) istatistikî sörveyans verilerine göre ülkemizde kan ve BOS numunelerinden izole edilen K.pneumoniae ve E.coli izolatlarında karbapenem direnci sırasıyla % 30 ve % 3 olarak saptanmıştır (165). Hastane enfeksiyonları ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olmalarının yanında sağlık harcamaları üzerinde de çok önemli bir yük getirmektedir. Sağlık harcamalarında görülen bu ek yük yıllık ABD'de 30 milyar ABD dolarını aştığı görülmüştür. Türkiye'de ise Bu miktarın 2 milyar liraya yaklaştığı düşünülmektedir. Dolayısı ile hastane enfeksiyonlarının önüne geçilmesi finansal açıdan da öncelikli hale gelmiştir. Hastane

enfeksiyonları, hastanede yatış sürelerini de ciddi ölçüde uzatabilmektedir. Sağlık hizmetleri faaliyetlerine göre bu etkenler konusunda çeşitli yaklaşımlar önerilebilmektedir (166-167).

2017 yılında DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), karbapeneme dirençli olan bu bakterilerin kontrolü için bir rehber hazırlamış ve temel yaklaşımları temas izolasyonu, tek kişilik odada hasta bakımı, el hijyeni, sürveyans, ve çevresel dekontaminasyon olarak belirlemiştir (168).

## **2.8. Gelişen Tedaviler**

Yukarıda da bahsedildiği gibi toksisite, etkin ajanların azlığı, direnç gelişimi ve endikasyon sorunları nedeniyle yeni seçeneklerle ilgili araştırmalar devam etmektedir. Kısa süre önce seftazidim/avibaktam, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları kullanıma girmiştir. Avibaktam, non-beta-laktam özelliğinde yeni bir beta-laktamaz inhibitördür. Süre gelmiş beta-laktamazlardan daha geniş aktivite spektrumuna sahiptirler ve Ambler Sınıf A, sınıf C ve diğer bazı sınıf D enzimlerine karşı aktivitesi olan bir inhibitördür. Buna karşın metallo-beta-laktamazlara etkin değildir (7-8).

In vitro çalışmalar, avibaktamla kombine edildiği takdirde üçüncü kuşak sefalosporin olan seftazidimin, birçok GSBL, AmpC, KPC ve OXA-48 üreten Enterobacteriaceae ve çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı etkili olabileceğini göstermiştir(169-170-171).

AB'de ve ABD'de, Seftazidim-avibaktam yetişkinlerde piyelonefrit dahil olmak üzere, komplike intra abdominal enfeksiyon, hastane kaynaklı pnömoni, komplike idrar yolu enfeksiyonu ve ventilatör ilişkili pnömonilerde gram-negatif mikroorganizmalar için onay almıştır(172).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.01.2020-31.11.2020 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalardan izole edilen suşlarda Karbapenemaz Dirençli Enterobacteriaceae 'lerin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Farklı Pannelle (Phoenix BD) Karşılaştırılması değerlendirilmiştir.

Çalışmamız KSÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından gerekli izinler alınarak yapılmıştır.

Hastalar ve örneklerinin bilgileri Hastane bilgi sistemi'ne kayıtlı veriler ve /veya dosya taraması ile tespit edildi. Gerekli veriler hasta dosyalarından ve laboratuvar kayıt arşivinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Araştırılan verileri eksik olan hastalar ve örnekleri çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalarla iletişim halinde bulunulmamıştır.

Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerin (Kan kültürü, Balgam kültürü, Trakeal Aspirat kültürü, Bronkoalveolar lavaj kültürü, Yara kültürü, Apse kültürü, İdrar kültürü) % 5 koyun kanlı agar, eozin metilen blue agar, çukulata agar besiyerlerine ekimleri yapılmış olup koyun kanlı agar ve eozin metilen blue agar besiyerleri 24-48 saat 37°C'de, çukulata agar ise 24-48 saat % 5 CO<sub>2</sub>'li koşullarda inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda üreyen mikroorganizmalar koloni morfolojisi incelenmiş olup gram boyama ve biyokimyasal özelliklerine göre identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 (Becton-Dickinson, ABD) otomatize sistem ile yapılmış olup The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. BD Phoenix 100 (Becton-Dickinson, ABD) otomatize sistem Phoenix NMIC/ID panelinin sonuçlarına göre karbapenem dirençli olarak sonuçlanan 50 hasta Phoenix CPO paneliyle çalışılmıştır. Karbapenem dirençli 50 Enterobacteriaceae izolat CPO paneliyle Ambler sınıfına göre A,B ve D ye göre sınıflandırılmıştır.

#### 3.1. BD Phoenix Cihazının Analiz Prensibi

Laboratuvarda izole edilen bakterilerin in vitro hızlı idendifikasyonunda ticari 'BD Phoenix Automated Microbiology System' kullanılmaktadır. Sistem Hastane Bilgi Yönetim Sistemine bağlı BD Phoenix cihazı ve panellerden oluşmaktadır.

Sistem bakteri tanımlamada, bakteri üremesinin kontrolü için oksidasyon-redüksiyon indikatörü ile birlikte türbidometrik yöntemi kullanmaktadır.

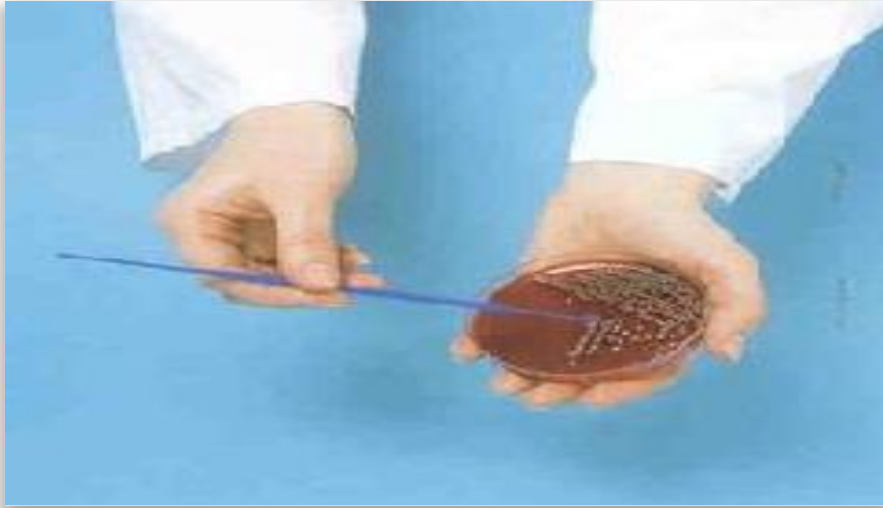
CPO Panelinde bulunan 9 kuyucukta Meropenem, Doripenem, Temosilin, Kloksasilin ve beta laktamaz inhibitörleri bulunmaktadır. Bu inhibitörlerin çeşitli kombinasyonlarıyla da sınıflandırma yapmaktadır.



**Şekil14.** BD Phoenix (Becton-Dickinson, ABD) otomatize sistem.

NMIC/ID 433 Panellerinin çalışma akışı aşağıdaki gibidir;

- Besiyerinden tek düşen koloniler izole edilir .(Maximum 24 saat inkübe edilen saf koloniler seçilmelidir)
- Taze pasajlanmış Mikroorganizma bulunan petriden eküvyon çubuğu alınır.



**Şekil 15.** Petriden eküvyon çubuğu ile mikroorganizmanın alınması.

- ID Broth /Buyyon tube(Cat No 246001) içerisine 0,5-0,6 arası Mc Farland bulanıklığa yetecek şekilde bakteri alınır, vorteks ile karıştırılarak homojenize edilir. Phoenix Spec cihazı ile bulanıklık ayarlanır.



**Şekil 16.** Mc Farland cihazı ile bulanıklığın ayarlanması.

- AST indikatör solüsyonu oda ısısına getirilir. Numaralandırılmış Phoenix AST broth tüpü (8 ml) içine, AST indikatör solüsyonundan bir damla, tüpün kenarlarına değmemesine dikkat edilerek eklenir; tüpün kapağı kapatıldıktan sonra solüsyonun karışması için, tüp bir-iki kez ters-düz edilir.
- ID tüp içindeki homojen bakteri süspansiyonundan otomatik pipet ve steril ucu yardımıyla 25 µl alınıp AST broth tüpü içine eklenir. Tüpün kapağı kapatıldıktan sonra karışmanın sağlanması amacıyla AST tüpü birkaç kez ters-düz edilir.
- Ambalajından çıkarılan paneller ve hazırlanan bakteri süspansiyonları (identifikasyon
- ve antimikrobiyal duyarlılık testi için) panel inokülasyon istasyonu üzerine yerleştirilir.
- ID tüp içindeki bakteri süspansiyonu, panelin ID tarafındaki (51 kuyucuklu taraf) deliğe tamamen boşaltılır ve sıvının panel boyunca aşağı doğru hareketi gözlemlenir.

- AST tüpü içindeki bakteri süspansiyonu, panelin AST tarafındaki (85 kuyucuklu taraf) deliğe tamamen boşaltılır ve sıvının panel boyunca aşağı doğru hareketi gözlemlenir. Tüplerin boşaltılmış olduğu delikler, plastik bir kapak vasıtası ile sıkıca kapatılır.



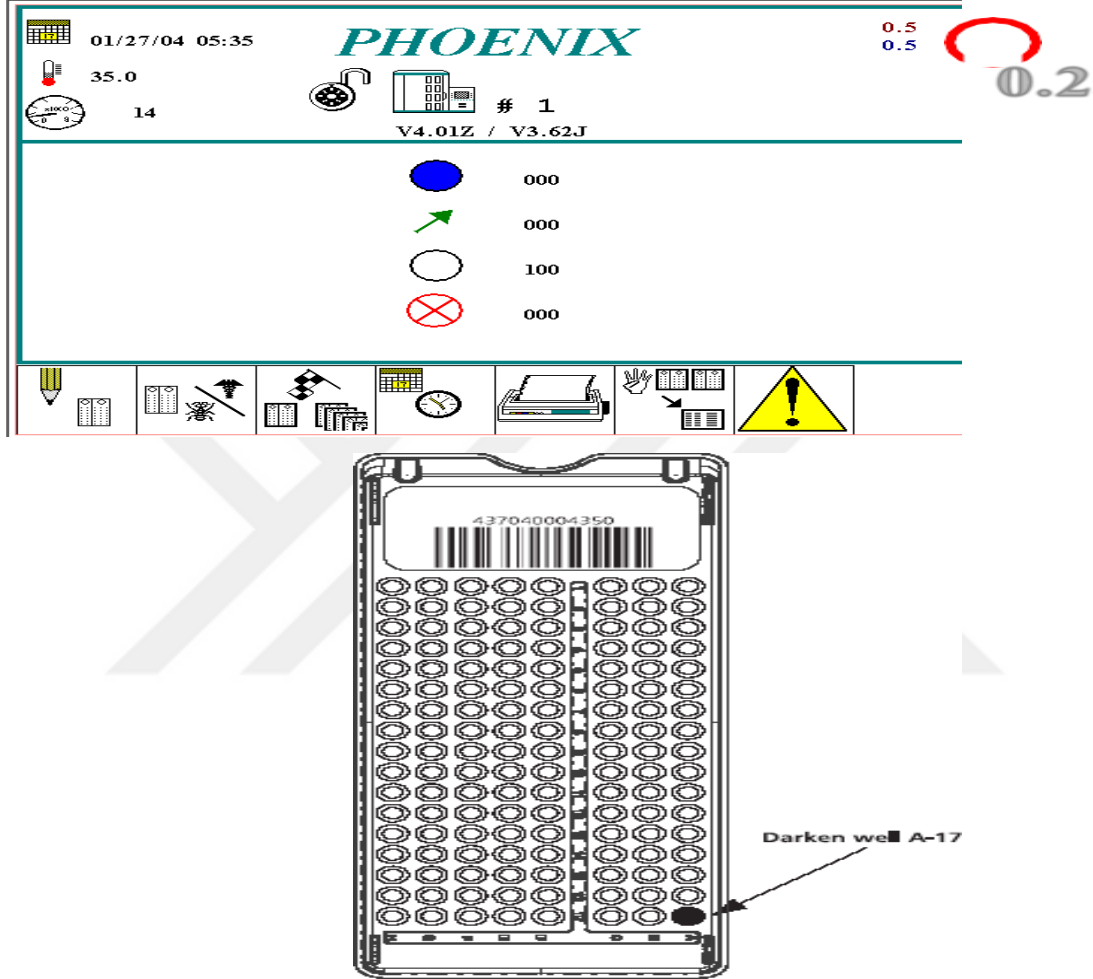
**Şekil 17.** AST indikatör solüsyonunun damlatılması.

- Kapak kapatıldıktan sonra panel üzerindeki her bir kuyucuğun dolup dolmadığı gözle kontrol edilir(ekil 18).
- Panellerin cihaza yüklenene kadar panel taşıyıcısı üzerinde vertikal pozisyonda tutulmasına özen gösterilir.



**Şekil 18.** Panellerdeki deliklere bakteri süspansiyon' unun boşaltılması.

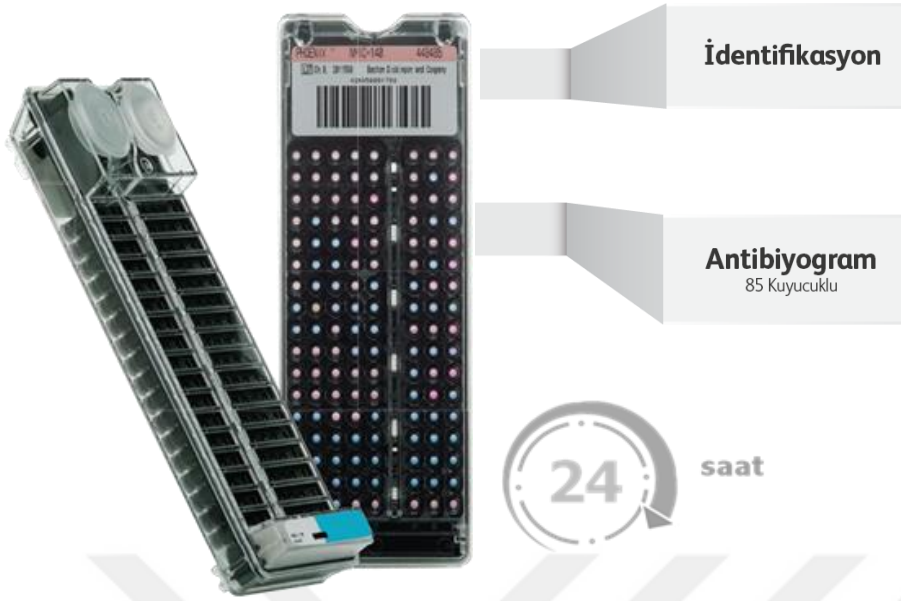
30 dakika içerisinde cihaza yerleştirilir. Ana ekran açıkken kayıt tuşuna basılır. Panelin barkodu barkod okuyucusuna okutulur. Numunenin kayıt numarası klavye ve barkod okuyucusuyla kaydedilir. Testin izolasyon numarası aşağı yukarı tuşu veya klavye ile ayarlanır. Kayıt tuşuna basılır. Diğer paneller için işlem tekrarlanır. Çıkış tuşuna basılarak ana ekrana dönülür.



Şekil 19. BD Phoenix cihazının ana ekran görüntüsü ve paneldeki deliklerin görüntüsü.

- Sonuçlar 18-24 saatlik inkübasyondan sonra cihazın çalışma menüsünden değerlendirilir.





**Şekil 20.** NMIC/ID 433 Paneli.

NMIC/ID 433 panelinin karbapenem dirençli olarak sonuçlandırdığı izolatlar CPO NMIC-505 Panelinde çalışılmıştır. CPO NMIC-505 panelinin çalışma akışı aşağıdaki gibidir;

- Taze pasajlanmış Mikroorganizma bulunan petriden eküvyon çubuğla alınır (Şekil 15).
- D Broth /Buyyon tube(Cat No 246001) içerisine 0,5-0,6 arası Mc Farland bulanıklığa yetecek şekilde bakteri alınır, vorteks ile karıştırılarak homojenize edilir. Phoneix Spec cihazı ile bulanıklık ayarlanır (Şekil 16).
- Panelin ID Kısmı için; AST Broth Tube (Cat No 246003, 8 ml) 1 damla AST İndikatörü eklenir, 25 uL ID Broth'dan transfer edilir ve alt üst edilerek karıştırılır. Daha sonra 3,5 ml'si pipet ile atılıp, geri kalan 4,5 ml ID Kısmına dökülür.
- Panelin AST Kısmı için AST Broth Tube (Cat No 246003, 8 ml) 1 damla AST İndikatörü eklenir, 25 uL ID Broth'dan transfer edilir ve alt üst edilerek karıştırılır (Şekil 17).
- Bu işlemlerden sonra kapaklar kapatılıp panel cihaza yerleştirilir.



**Şekil 21.** CPO NMIC-505 Paneli.

Phoneix ID /AST Süspansiyonu: Tüpler 100 tüplük paketler halindedir. Tüplerde çatlak, sızıntı vb. olup olmadığı incelenir. Sızıntı varsa tüp veya kapak hasarlıysa ya da kontaminasyon belirtisi varsa (bulanıklık) kullanılmaz. Phoenix ID tüpleri 2-25°C saklanır. Son kullanma tarihi, tüp etiketlerinde belirtilmiştir.

Phoneix Panelleri: Paneller, 25 adet panel içeren bir kutuda ayrı ayrı paketler içindedir. Paneller oda sıcaklığında (15-25 °C ) açılmamış şekilde saklanır. Paketlerde delik veya yırtılma olup olmadığı kontrol edilir. Hasarlı görünen paketler kullanılmaz. Kurutucu madde yoksa veya kurutucu maddenin poşeti yırtılmışsa panel kullanılmaz. Panellerin son kullanma tarihleri paketlerde belirtilmiştir.

NMIC/ID 433 paneli 85 kuyucukdan oluşup 20 antibiyotiği ( Amikasin, Amoxicillin - Clavunate, Ampicillin, Ampicillin –Sulbactam, Cefazolin, Cefepime, Ceftazidime, Ceftalozane –Tazobactam, Ceftriaxone, Cefuroxime, Ciprofloxacın, Colistin, Ertapenem, Gentamisin, İmipenem, Levoflaxacin, Meropenem, Piperacillin – Tazobactan, Tigecycline, Trimethoprim – Sulfamethoxazole) değerlendirebilirken, NMİC 505 CPO paneli 135 kuyucukdan oluşup 27 antibiyotiği (Amikasin, Amoxicillin - Clavunate, Ampicillin, Ampicillin –Sulbactam, Cefazolin, Cefepime, Ceftazidime, Ceftalozane –Tazobactam, Ceftriaxone, Cefuroxime, Ciprofloxacın, Colistin, Ertapenem, Gentamisin, İmipenem, Levoflaxacin, Meropenem, Piperacillin – Tazobactan, Tigecycline, Trimethoprim –

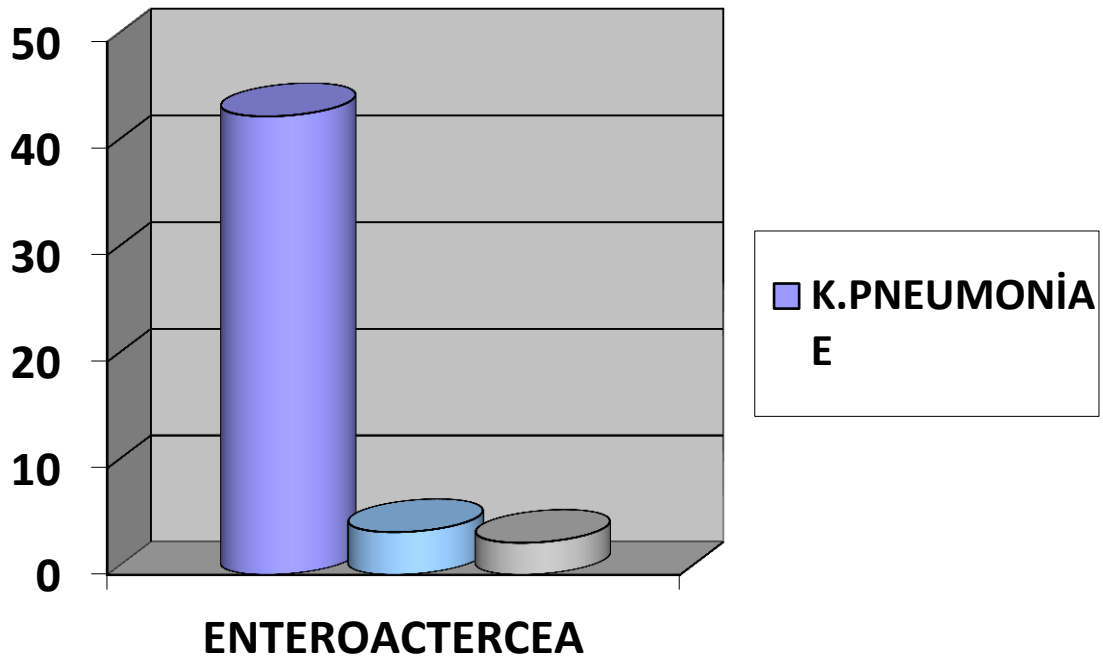
Sulfamethoxazole, Amoxicilin, Cefixime, Ceftazidime-Avibactam, Fosfomicin, Ofloxacin, Tobramycin, Cefotaxim) değerlendirir. NMİC 505 CPO paneli Ambler Sınıflandırmasına (A, B ve D ) göre izolatları sınıflandırır.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarından izole edilen 50 karbapenem dirençli Enterobactercea suşu değerlendirilmiştir. İzolatların 28'i (% 56) erkek hastalardan, 22'si (% 44) kadın hastalardan izole edilmiştir.

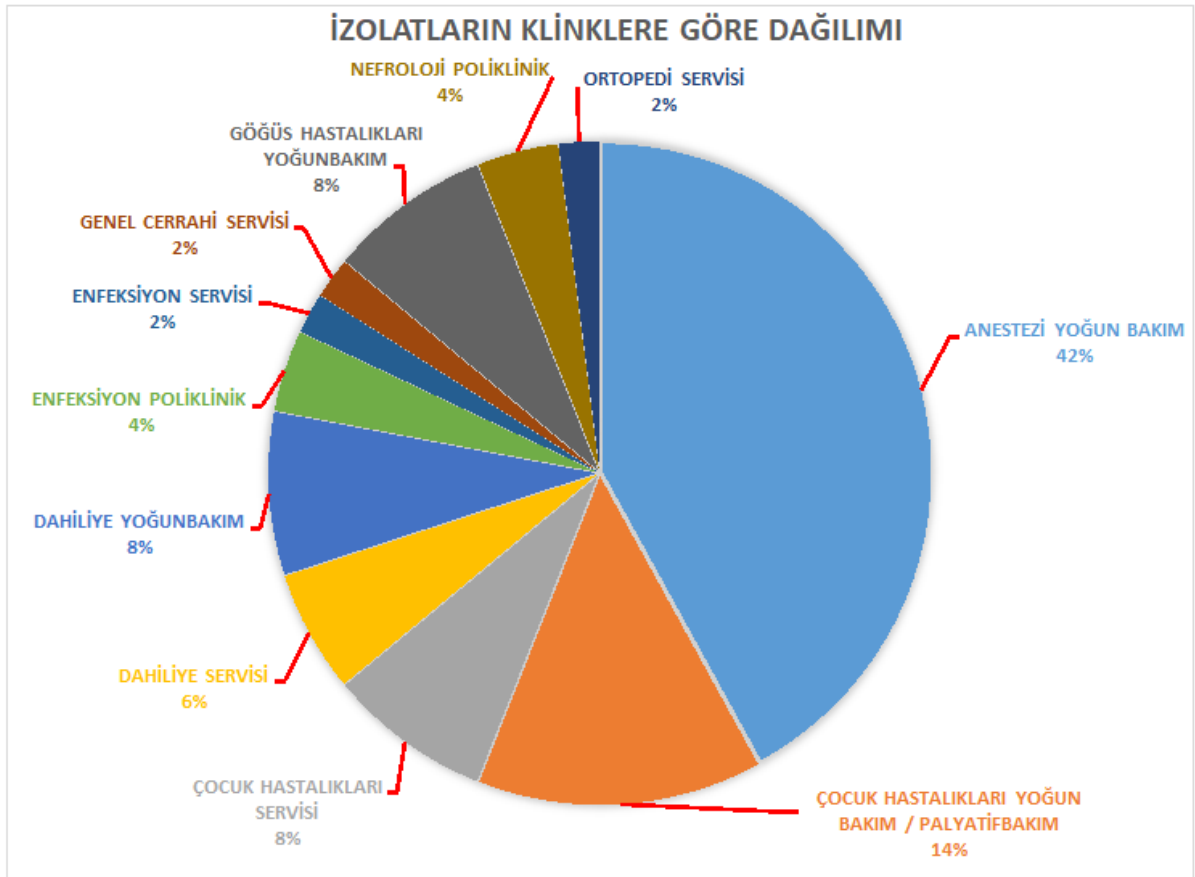
Karbapenem dirençli 50 Enterobactercea izolatının antibiyotik duyarlılık testleri Phoenix otomatize identifikasyon ve duyarlılık test sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu izolatların karbapenem dirençleri, imipenem, meropenem ve ertapenem direncine bakılarak, The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. NMIC 433 panelinde Karbapenem dirençli Enterobactercea saptanan 50 izolatın tamamı 'i NMİC 505 CPO paneliyle karbapenemaz üreticisi suş olarak fakat 4 izolat Ambler sınıflandırılmasına göre sınıflandırılmayan izolat olarak tespit edilmiştir. Karbapenem dirençli Enterobactercea suşlarının 43'ü (% 86)'i Klebsiella pneumoniae izolatına, 4'ü(% 8)'i Escherichia coli izolatına, biri Klebsiella oxytoca izolatına, iki de Enterobacter aerogenes izolatına aittir. Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının bakteriler göre dağılımı şekilde gösterilmiştir (Şekil 22).



Şekil 22. Karbapenem dirençli enterobactercea izolatlarının bakteriler göre dağılımı.

İzolatların 46'sı (% 92)' yatarak tedavi gören hastalardan, 4 'ü (% 8) polikliniğe başvuran hastalardan izole edilmiştir.

İzolatların kliniklere göre dağılımına bakıldığında ise; 21'i anestezi yoğun bakımdan çocuk hastalıkları yoğun bakım ve palyatif bakım kliniklerinden 7, çocuk hastalıkları servisinden 4, göğüs hastalıkları yoğun bakımdan 4 ve dahiliye yoğun bakımdan 4, dahiliye servisinden 3, enfeksiyon servinden 1, genel cerrahi servisinden 1, ortopedi servisten 1, nefroloji polklinikinden 2 ve enfeksiyon polikliniğinden 2 örnek olduğu saptanmıştır. İzolatların % 56 'sının çocuk hastalıkları kliniği başta olmak üzere dahiliye ve göğüs hastalıkları gibi dâhili birimlerden, % 44' ünün anestezi yoğun bakım ünitesi ağırlıklı olmak üzere cerrahi birimlerden gönderilen örneklere ait olduğu gözlenmiştir. İzolatların kliniklere göre dağılımı şekilde gösterilmiştir (Şekil 23).



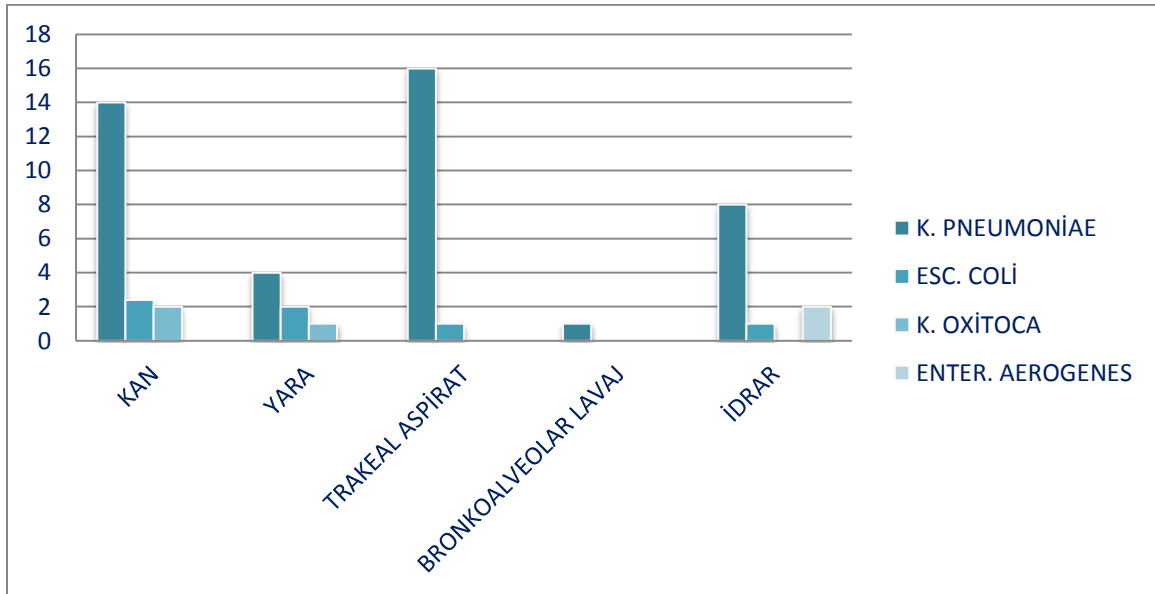
Şekil 23. İzolatların kliniklere göre dağılımı.

50 Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatınının 17'si (% 34 ) trakeal aspirat, 14'ü kan (% 28),11 'i idrar (% 22), 7 si yara (% 14) ve bir tanesi Bronkoalveolar lavaj örneğinden izole edilmiştir.

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarının % 32.5' i kan örneklerinden , % 9.3' ü yara örneklerinden ,% 18.6' sı idrar örneklerinden ve % 37.2 si TA (Trakeal Aspirat kültürü), ve bir tanesinde BAL (Bronkoalveolar lavaj) örneğinden izole edilmiştir. Karbapenem dirençli *Escherichia coli* suşlarının % 50 'sı yara örneklerinden, bir tanesi idrar örneğinden ve bir tanesinde Trakeal Aspirat örneğinden izole edilmiştir. Karbapenem dirençli *Klebsiella oxytoca* suşu bir tanedir ve yara örneğinden izole edilmiştir. Karbapenem dirençli *Enterobacter aerogenes* suşu 2 tanedir. 2 side idrar örneğinden izole edilmiştir. Bakteri türlerinin izole edilen örneklere göre dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

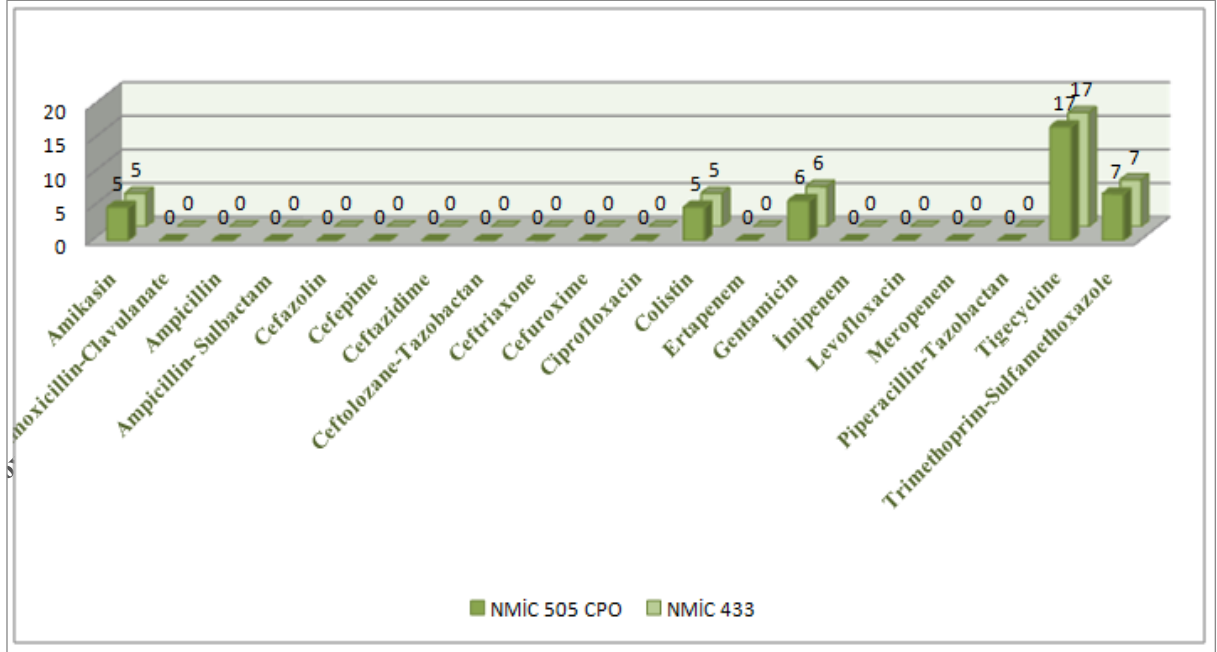
**Tablo 7.** Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının klinik örneklere göre dağılımı.

Gönderilen Klinik Örnekler	KLEBSİELLA PNEUMONİAE n:43	ESCHERİCHİA COLİ n:4	KLEBSİELLA OXYTOCA n:1	ENTEROBACTER AEROGENES n:2	TOPLAM
Kan	14	-	-	-	14
Yara	4	2	1	-	7
TA	16	1	-	-	17
BAL	1	-	-	-	1
İdrar	8	1	-	2	11



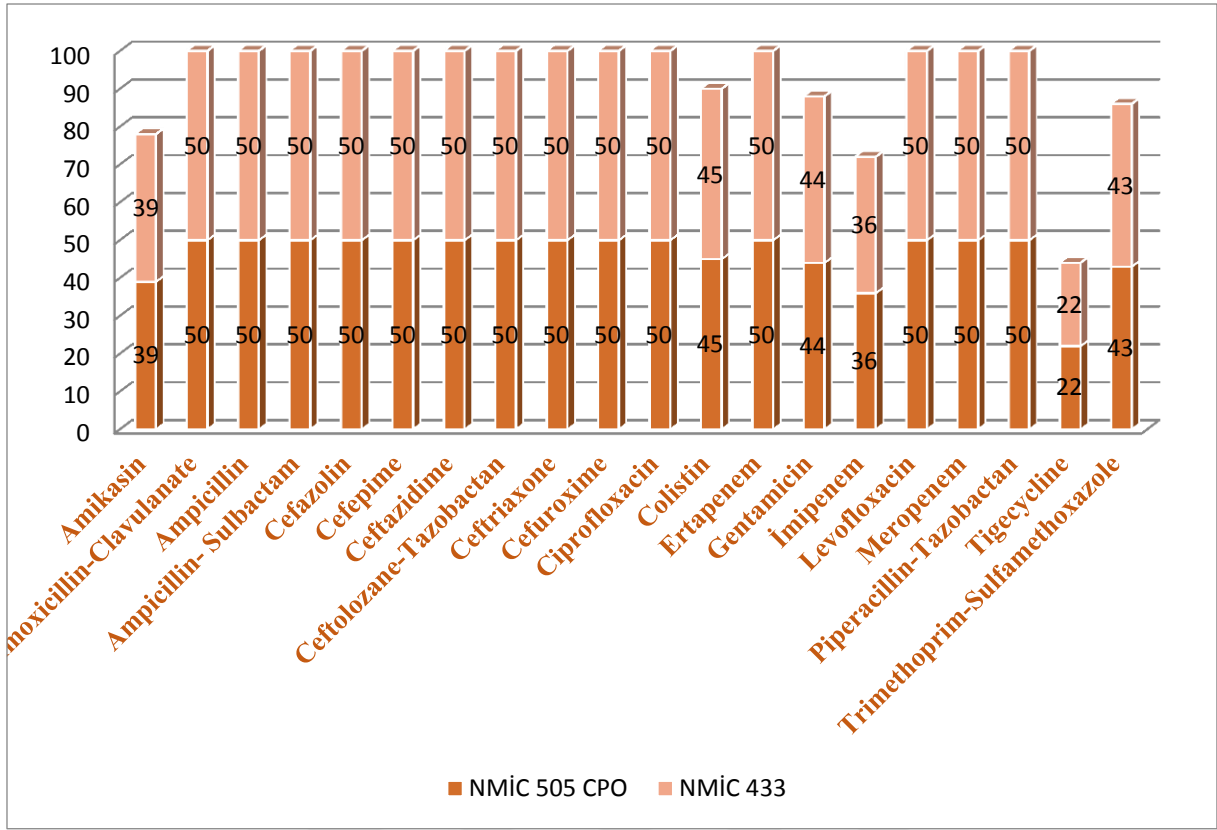
**Şekil 24.** Karbapenem dirençli Enterobactercea İzolatlarının klinik örneklere göre dağılımı.

Karbapenem Dirençli Enterobactercea izolatlarının NMIC 505 CPO paneli ve NMİC 433 panelinin antibiyotik duyarlılık oranlarının değerlendirilmesi incelendiğinde; iki panelde de çalışılan 50 Enterobactercea izolatının antibiyotik duyarlılık sonuçları oranlarının aynı olduğu saptanmıştır. En etkili antibiyotiklerin (% 34) oranı ile Tigesiklinve (% 14) oranı ile Trimethoprim - Sulfamethoxazol saptanmıştır. Bununla birlikte Gentamisin (% 12), Amikasin (% 10 ), Colistin (% 10 ) oranında duyarlı olduğu gözlenmiştir.



**Şekil 25.** Karbapenem Dirençli Enterobactercea izolatlarının NMIC -505 CPO paneli ve NMİC 433 Panelin antibiyotik duyarlılık profilleri.

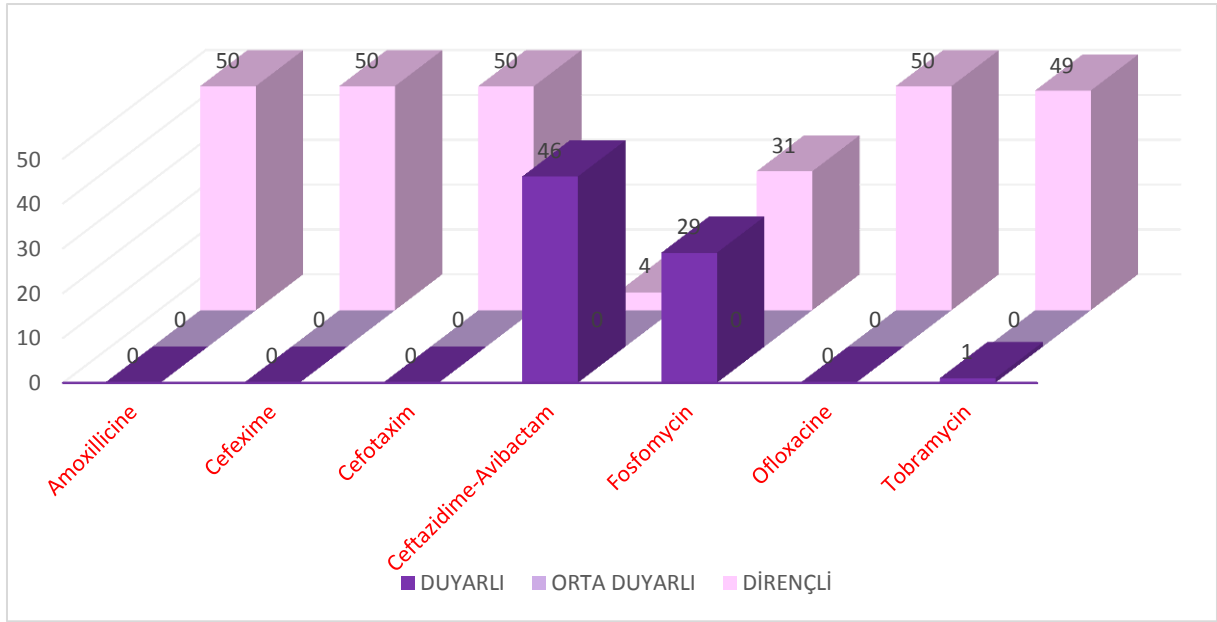
Karbapenem Dirençli Enterobactercea izolatlarının NMIC 505 CPO paneli ve NMİC 433 panelinin antibiyotik direnç oranlarının değerlendirilmesi incelendiğinde; iki panelde de çalışılan 50 Enterobactercea izolatının antibiyotik direnç sonuçları oranlarının aynı olduğu saptanmıştır. Amoxicilin Clavulanate, Ampicilin, Ampicilin- Sulbactam, Cefazolin, Cefepime, Ceftazidime, Ceftolozane –Tazobactam, Ceftriaxone, Cefuroxime, Ciprofloxacin, Ertapenem, Levofloxacin, Meropenem, ve Piperacilin-Tazobactama % 100 direnç olduğu saptanmıştır.



**Şekil 26.** Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının NMIC-505 CPO paneli ve NMIC 433 Panelin antibiyotik direnç profilleri.

Bu değerlendirilmelerin ardından Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının NMIC 433 panelinde çalışılmayan, fakat ek olarak NMIC 505 CPO Panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde en etkili antibiyotiğin Ceftazidime-Avibactam olduğu gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen izolatlar incelendiğinde Ceftazidime-Avibactam' a 46 izolatın duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarında en etkili antibiyotiğin Ceftazidime-Avibactam olmasıyla birlikte 29 izolatın Fosfomicine (% 58) duyarlı olduğu gözlenmiştir. Bir izolatında Tobramycin 'e duyarlı olduğu gözlenmiştir. Amoxicillin, Cefixime, Cefotaxim, Ofloxacin % 100 direnç gözlenmiştir. Şekilde NMIC 433 panelinde çalışılmayan NMIC 505 CPO Panelinde çalışılabilen antibiyotikler gösterilmiştir.

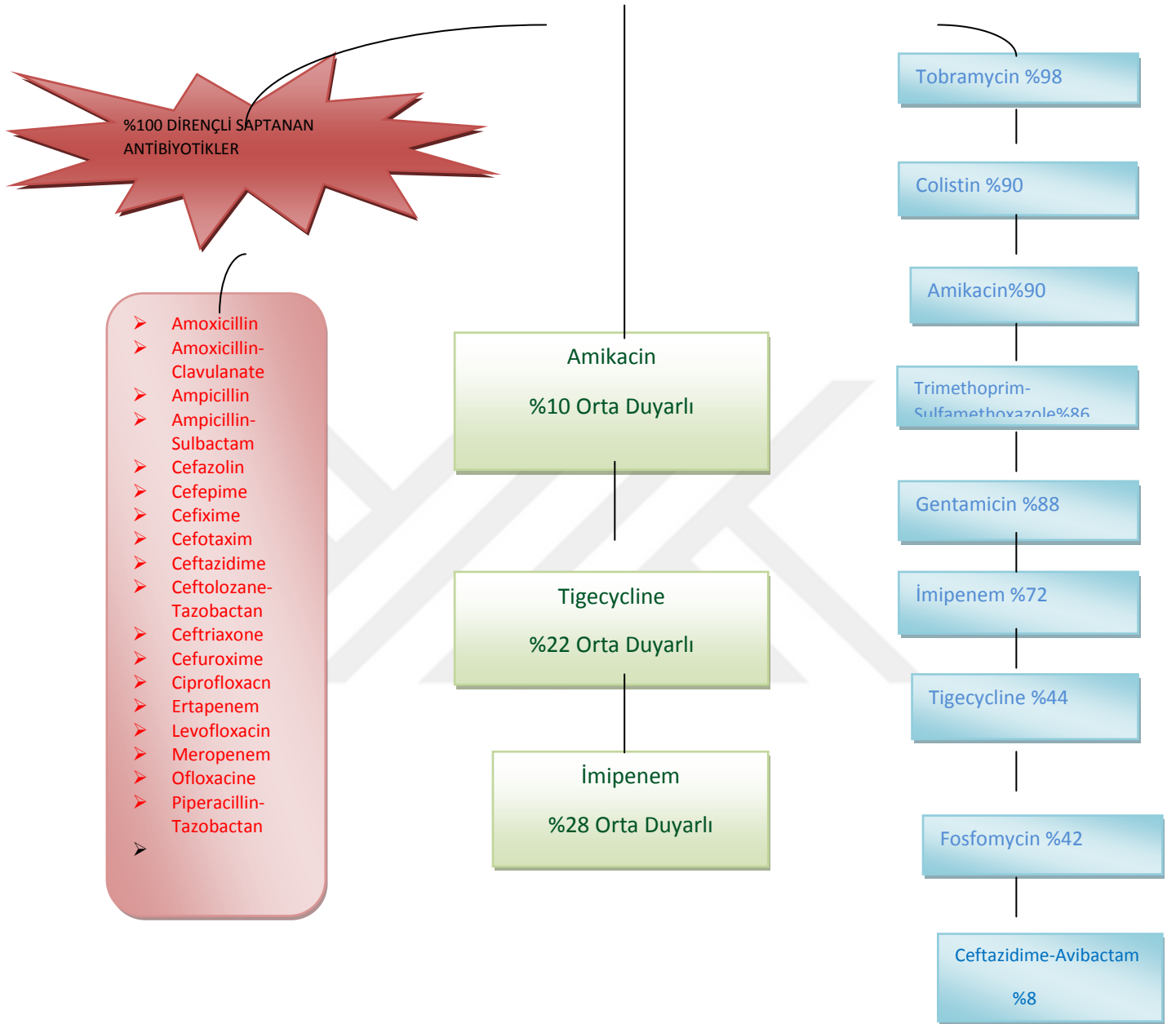




**Şekil 27.** NMIC 433 panelinde çalışılmayan NMIN 550 CPO Panelinde çalışılabilen antibiyotikler.

Orta duyarlı izolatları incelendiğinde ise Amikasin (% 10), Tigesiklin (% 22) ve İmipenem (% 28) olarak gözlenmiştir.

## 50 Karbapenem Dirençli Enterobactercea İzolatı



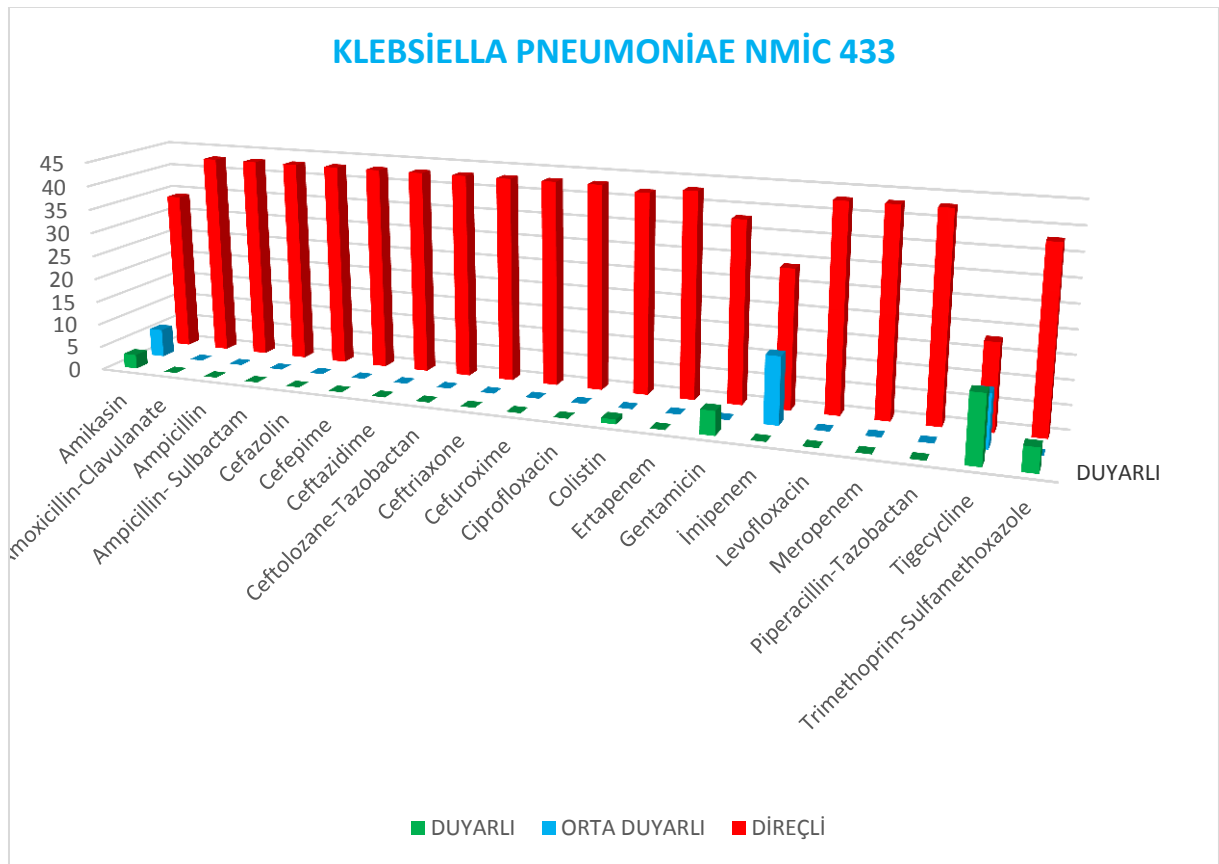
**Şekil 28.** Karbapenem Dirençli Enterobactercea izolatlarının antibiyotiklere direnç(%) oranları.

Bütün bu değerlendirilmelerin ardından antimikrobiyal duyarlılık oranlarının bakterilere göre dağılımına baktığımızda;

Karbapenem Dirençli Klebsiella pneumoniae izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının NMİC 433 paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde, en etkili antibiyotiğin % 32,5 oranıyla Tigecycline olduğu gözlenirken, Gentamicin % 11,6, Trimethoprim-sulfamethoxazole %

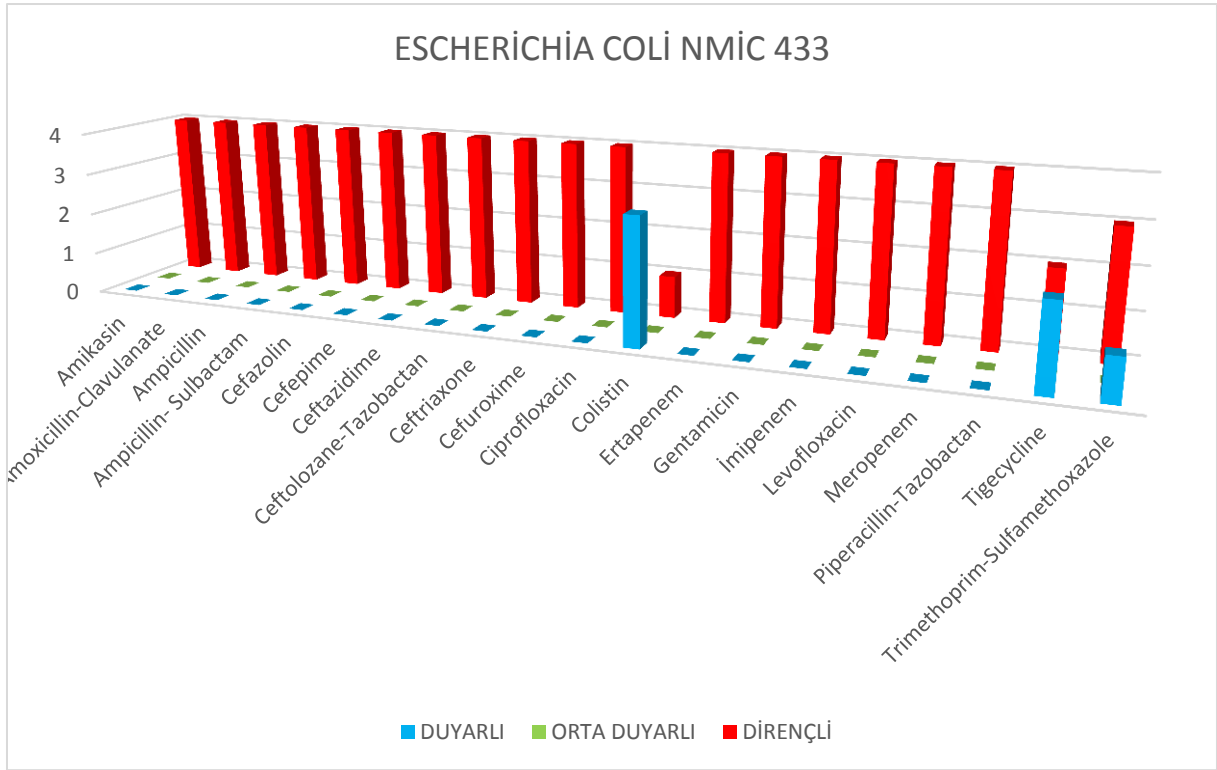
11,6, Amikasin % 6,9 ve sadece bir izolatin Colistine duyarlı olarak gözlenmiştir. Panelin orta duyarlı değerlendirdiği Karbapenem Dirençli Klebsiella pneumoniae izolatları incelendiğinde ise İmipenem % 27,9, Tigecycline % 20,9, Amikasin % 13,9 olarak gözlenmiştir.

Karbapenem Dirençli Klebsiella pneumoniae izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının NMİC 433 paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde orta duyarlı antibiyotiklerin imipenem % 32,5, Tigecycline % 25,5 ve Amikasin % 13,9 olarak gözlenmiştir. Karbapenem Dirençli Enterobactercea izolatlarının NMİC 433 paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları antibiyotik dirençleri Şekil 29’ da gösterilmiştir.



**Şekil 29.** Klebsiella Pneumonie NMİC 433 paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları.

Karbapenem Dirençli Escherichia coli izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının NMİC 433 paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde en etkili antibiyotiğin (% 75) oranıyla colistin olduğu gözlenirken, tigesiklin (% 50), Trimethoprim-Sulfamethoxazole (% 25) olarak gözlenmiştir.



**Şekil 30.** E. Coli izolatlarının NMİC 433 paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları.

Karbapenem dirençli *Klebsiella oxytoca* suşu bir tanedir. NMİC 433 paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde Colistin, Tigecycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazole Amikacin' e duyarlı olduğu gözlenmiştir.

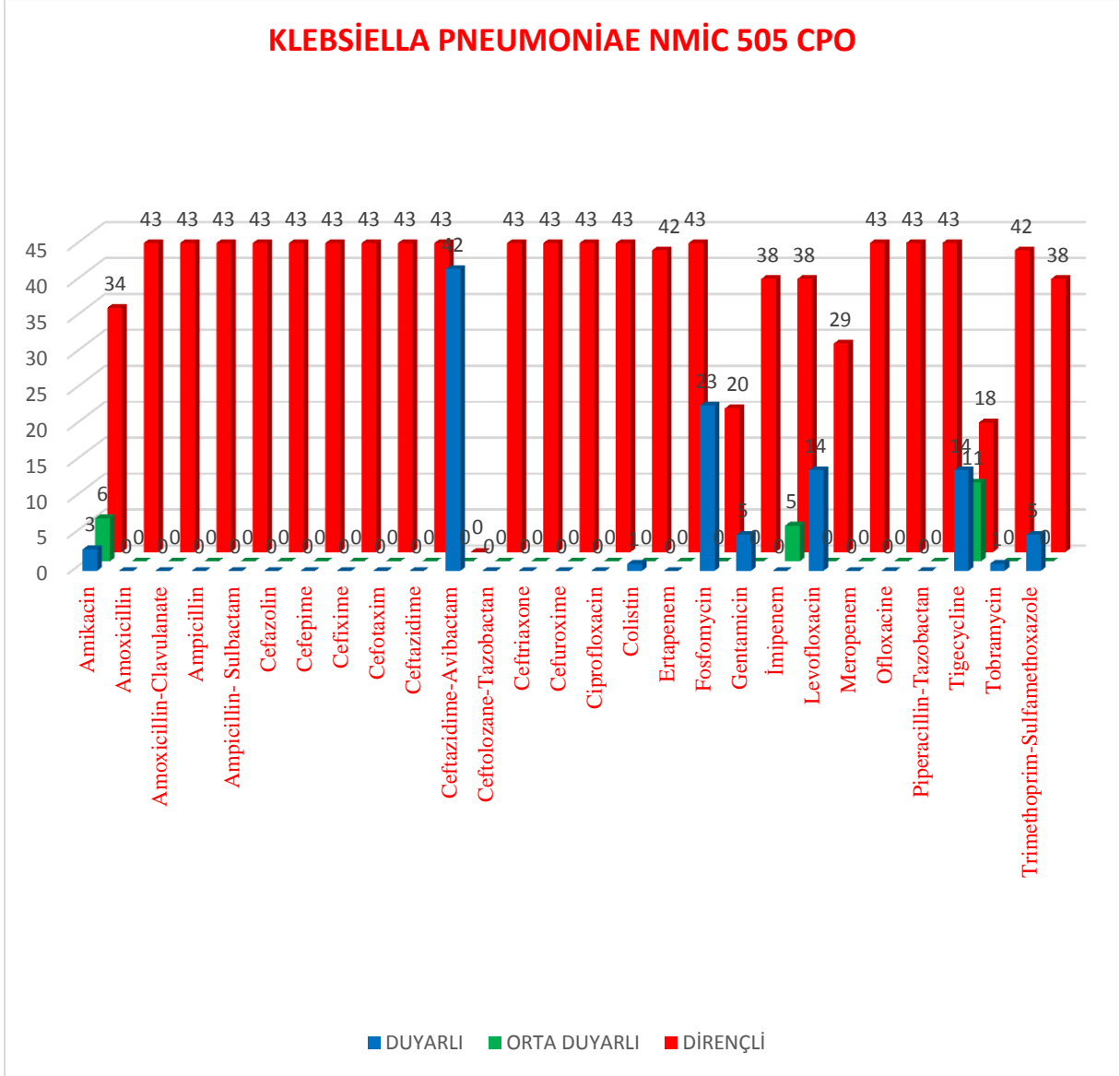
Karbapenem dirençli *Enterobacter aerogenes* suşu iki tanedir. 433 paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde bir izolatın paneldeki bütün antibiyotiklere dirençli olduğu gözlenmiştir. Bir diğer izolatın ise Amikasin ve Gentamisin 'e duyarlı olduğu gözlenmiştir. NMİC 433 paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları antibiyotik dirençleri Tablo 8' de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Karbapenem dirençli *Enterobacter*ceae izolatlarının NMİC 433 paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları.

ANTİBİYOTİK	Klebsiella pneumoniae n:43			Klebsiella oxytoca n:1			Escherichia coli n:4			Enterobacter aerogenes n:2		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Amikasin	3	6	35	1	-	-	-	-	4	1	-	1
AmoxicillinClavulanate	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampicillin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampicillin- Sulbactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Cefazolin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Cefepime	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ceftazidime	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
CeftolozaneTazobactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ceftriaxone	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Cefuroxime	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ciprofloxacin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Colistin	1	-	42	1	-	-	3	-	1	-	-	2
Ertapenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Gentamicin	5	-	38	-	-	1	-	-	4	1	-	1
İmipenem	-	14	29	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Levofloxacin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Meropenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Piperacillin-Tazobactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Tigecycline	14	11	18	1	-	-	2	-	2	-	-	2
TrimethoprimSulfamethoxazole	5	-	38	1	-	-	1	-	3	-	-	2

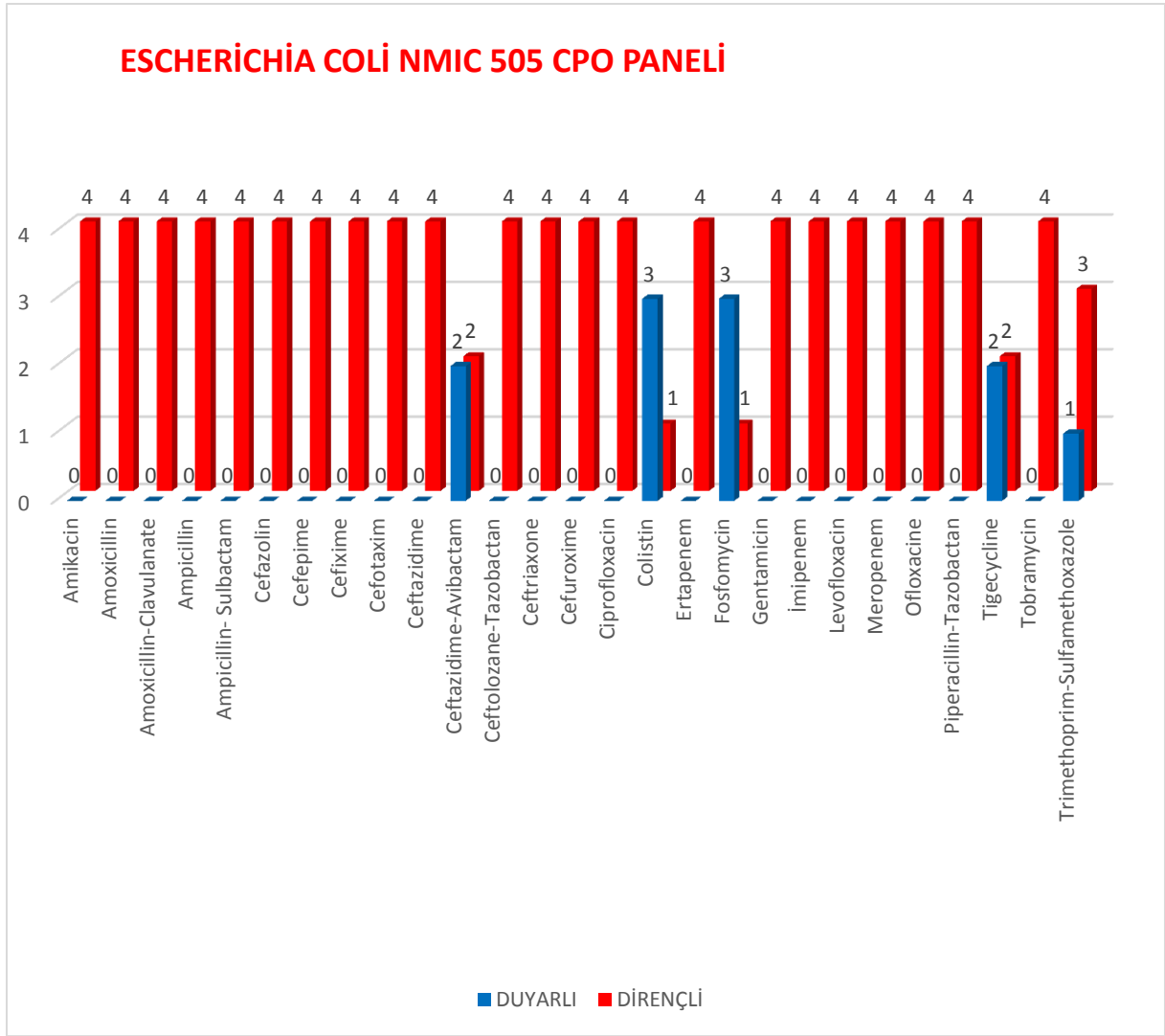
Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının NMİC 505 CPO paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde en etkili antibiyotiğin (% 92) oranıyla Ceftazidime-Avibactam olduğu gözlenirken, Fosfomycin (% 53,4), Tigecycline (%)

32,5) , Gentamicin (% 11,6), Trimethoprim-Sulfamethoxazol (% 11,6), Amikacin(% 6,9) ve bir izolatın Tobramycine duyarlı ve yine sadece bir izolatın Colistine duyarlı olduğu gözlenmiştir. Panelin ortaduyarlı değerlendirdiği Karbapenem Dirençli Klebsiella pneumoniae izolatları incelendiğinde ise İmipenem (% 32,5) ,Tigecycline (% 25,5) ve Amikacin(% 11,6) , olarak gözlenmiştir.



**Şekil 31.** Klebsiella Pneumonie NMİC 505 CPO paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları.

Karbapenem Dirençli Escherichia coli izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının NMİC 505 CPO paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde en etkili antibiyotiğin (% 97,6) oranıyla Ceftazidime-Avibactam olduğu gözlenirken, Fosfomycin (% 75), Colistin (% 75), Tigecycline (% 50) trimethoprim-Sulfamethoxazol (% 25) olarak gözlenmiştir.



**Şekil 32.** Escherichia coli NMİC 505 CPO paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları.

Karbapenem dirençli Klebsiella oxytoca suşu bir tanedir. NMİC 505 CPO paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde ise, Tigecycline, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Amikacin Fosfomycin ve Colistine duyarlı olduğu gözlenmiştir.

Karbapenem dirençli Enterobacter aerogenes suşu iki tanedir. NMİC 505 CPO paneliyle değerlendirmesi incelendiğinde ise bir izolatin Amikacin, Gentamicin, Fosfomycin ve Ceftazidime- duyarlı olduğu gözlenmiştir Avibactam'a duyarlı olduğu gözlenmiştir. Bir diğer izolatin ise Fosfomycin ve Ceftazidime-Avibactam'a duyarlı olduğu gözlenmiştir. NMİC 505 CPO paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları antibiyotik dirençleri Tablo 9' da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının NMİC 505 CPO paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları.

ANTİBİYOTİK	Klebsiella pneumoniae n:43			Klebsiella oxytoca n:1			Escherichia coli n:4			Enterobacter aerogenes n:2		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Amikacin	3	6	35	1	-	-	-	-	4	1	-	1
<b>Amoxicillin</b>	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Amoxicillin-Clavulanate	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampicillin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampicillin- Sulbactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Cefazolin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Cefepime	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Cefixime</b>	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Cefotaxim</b>	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ceftazidime	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Ceftazidime-Avibactam</b>	<b>42</b>	-	1	-	-	1	<b>2</b>	-	2	<b>2</b>	-	-
Ceftolozane-Tazobactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ceftriaxone	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Cefuroxime	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ciprofloxacin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Colistin	1	-	42	1	-	-	3	-	1	-	-	2
Ertapenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Fosfomycin</b>	<b>23</b>	-	20	<b>1</b>	-	-	<b>3</b>	-	1	<b>2</b>	-	-
Gentamicin	5	-	38	-	-	1	-	-	4	1	-	1
İmipenem	-	14	29	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Levofloxacin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Meropenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Ofloxacin</b>	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Piperacillin-Tazobactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Tigecycline	14	11	18	1	-	-	2	-	2	-	-	2
<b>Tobramycin</b>	1	-	42	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	5	-	38	1	-	-	1	-	3	-	-	2

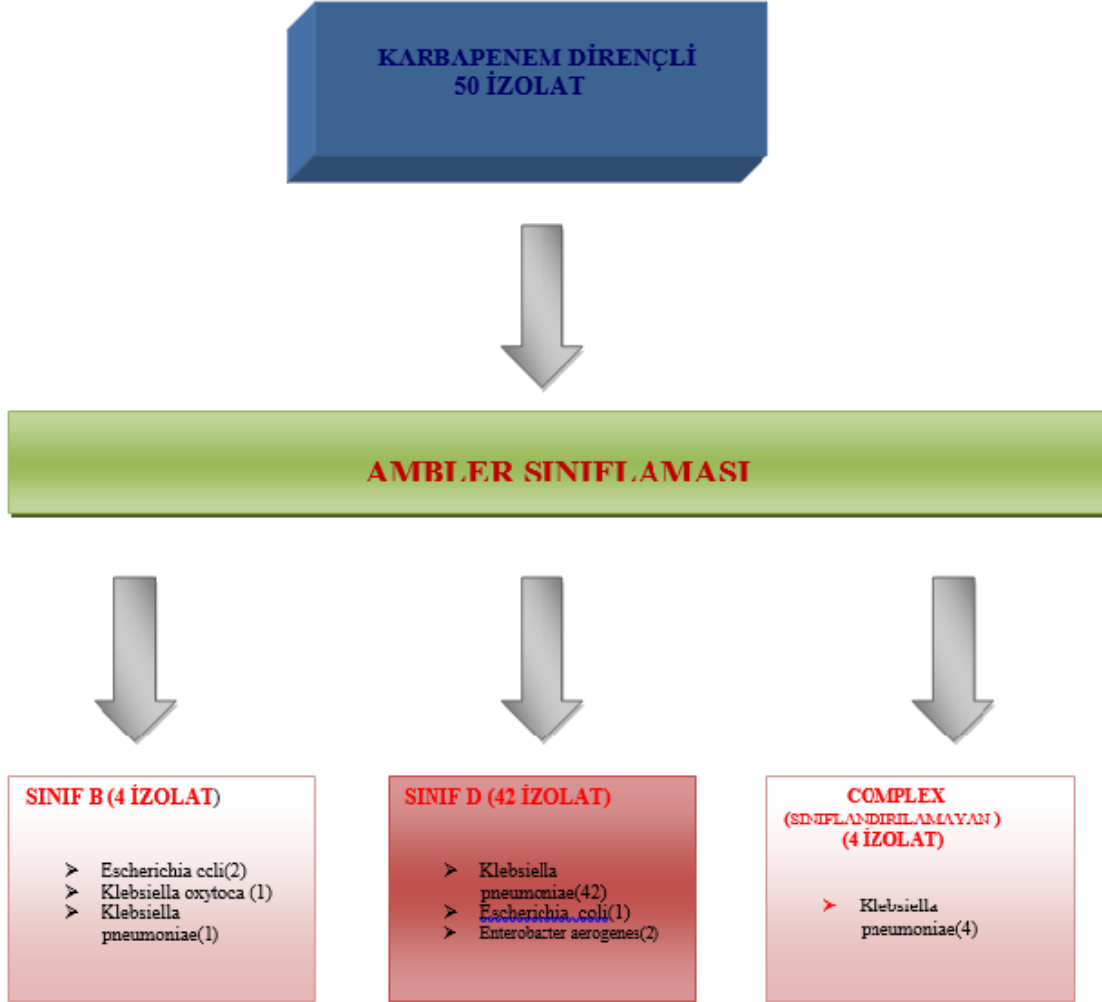
Karbapenemaz üreten bakterilerin doğrulanması için (NMICID 433) paneline yüklenen 50 izolat, CPO (NMIC550) paneline yüklenerek, sınıf B, sınıf D ve complex olarak sınıflandırılmıştır.

Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri 4 (% 8) , sınıf D karbapenemaz üreten bakteri 42 (% 84) dir. Sınıflandırma saptanamayan complex bakteri sayısı 4 (% 8) dür. Şekil Karbapenemaz üreten bakterilerin sınıflarının dağılımı şekilde gösterilmiştir.

Sınıf B karbapenemaz üreten dört bakterinin iki tanesi Escherichia coli, bir tanesinin Klebsiella oxytoca ve bir tanesininde Klebsiella pneumoniae izolatlarından izole edildiği gözlenmiştir.



Diğer taraftan sınıf D karbapenemaz üreten 42 bakterinin 40 tanesi *Klebsiella pneumoniae* izolatına, bir tanesi *Escherichia coli* izolatına ve bir tanesinde *Enterobacter aerogenes* izolatına ait olduğu gözlenmiştir



Şekil 33. Karbapenemaz üreten izolatların ambler sınıflarının dağılımı.

## 5. TARTIŞMA

Klinik mikrobiyoloji ve Enfeksiyon hastalıklarının son yıllardaki en büyük problemi mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı geliştirdikleri dirençtir. Bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirmiş oldukları bu direnç mekanizmalarının araştırılması ve bunlara karşı çözüm üretilmesi mikrobiyoloji laboratuvarlarının önemli bir uğraşısı haline gelmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarları geçmiş yıllarda tanıda etkenlerin ortaya konması ve tanımlanmasıyla uğraşırken artık bu ihtiyacın yanında tanımlama yapılan mikroorganizmaların tür düzeyinde, yakın ilişkide bulunduğu mikroorganizmaların dirençli oldukları antibiyotikler ve bu direnç mekanizmalarının yanında bu direncin ortaya konmasında önemli rol oynamaktadırlar. (173).

Günümüzde, otomatize sistemler ve çeşitli ticari ürünler mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde oldukça sık kullanılmaktadır. Hızlı sonuç elde edilmesi ve kolay uygulanabilir olmaları bu sistemlerin tercih edilmesindeki en önemli nedenlerdir. Yapılan çalışmalarda otomatize sistemlerin karbapenem duyarlılıklarını saptamadaki başarısı farklılık göstermektedir. 2006 yılında yapılan bir çalışmada sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile imipenem orta duyarlı/dirençli bulunan 15 *K.pneumoniae* izolatından MicroScan otomatize sistemi ile 1 (% 6,7), Phoenix ile 2 (%13,4), VITEK ile 10 (% 67), VITEK 2 ile 5 (% 33) ve Sensititre ile 13 (% 87) izolat imipenem duyarlı bulunmuştur (174).

Yapılan başka bir çalışmada ise 39' u karbapenemaz üreten ve 16' sı karbapenemaz dışı mekanizmalarla karbapenem dirençli olan 55 suş farklı otomatize sistemlerle incelenmiş ve karbapenem direncini belirlemedeki duyarlılık/özgürlük oranları Phoenix için % 100/ % 0, MicroScan NM36 için % 85 / % 6, MicroScan NBC39 için % 82 / % 19 ve VITEK 2 için % 74 / % 38 olarak saptanmıştır (175).

Bizim çalışmamızda Phoenix otomatize sistemi kullanılmıştır. İmipenem ve meropenem ve ertapenem direncinin saptanmasında sistemin performansı iki farklı panelin karşılaştırılmasıyla değerlendirilmiştir.

NMIC 433 panelinde Karbapenem dirençli *Enterobacter* saptanan 50 izolattan hepsi NMIC 505 Paneliyle karbapenemaz üretici suş olarak tespit edilmiştir. Fakat 4 suş complex (sınıflandırılmayan ) izolat olarak tespit edilmiştir. BD Phoenix sistemi ile yaptığımız çalışmada iki panelde antibiyotik duyarlılık oranları % 100 uyumlu bulunmuş, fakat 4 izolatın NMIC 505 paneliyle değerlendirilmesi yapılamamıştır. Otomatize sistem değerlendirmesinin kabul edilebilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Klinik mikrobiyoloji

laboratuvarlarında, BD Phoenix otomatize sistemi ile karbapenem direnci saptandığında rutin uygulamada bu sonucun rapor edilebileceği; ancak yeni rutine giren cpo paneliyle de sınıflandırma yapılabileceği ve tedavi alternatifini olarak ek 8 farklı antibiyotik ihtiva etmesi nedeniyle rutin uygulamada faydalı olacağı düşünülmüştür.

Hastane enfeksiyonu etkeni gram negatif mikroorganizmaların değerlendirildiği çalışmaların çoğunda etkenlerin genellikle dahili birimlerden, yoğun bakım üniteleri ve cerrahi birimlerden gönderilen örneklerden izole edildiği bildirilmektedir. Özmen ve ark 2003-2005 yılları arasında yaptıkları çalışmada 898 gram negatif bakteriden % 58,9'unu dahili servislerden, % 41,1'ini cerrahi servislerden izole etmişlerdir. (176). Işık, 2005-2006 yılları arasında Konya Meram Tıp Fakültesinde yatan hastalardan izole ettikleri 102 Klebsiella izolatlarının % 57,8'i pediatri başta olmak üzere dâhili bölümlerden, % 38,2'si yoğun bakım ünitesi başta olmak üzere cerrahi bölümlerden gönderilen örneklerden izole ettiklerini bildirmişlerdir (177). Al-Muhtaseb ve ark 2007-2008 tarihleri arasında İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yatan hastalardan izole ettikleri 100 E.coli ve K.pneumoniae suşunun % 34'ünü cerrahi servislerden, % 66'sını dahili servislerden gelen örneklerden izole ettiklerini bildirmişlerdir (178). Yurtsever ve ark İzmir'de 2007 yılında yaptıkları çalışmada 2175 yara yeri örneğinden 1126 örnek izole etmiş ve bunlardan 881'i gram negatif olarak değerlendirilmiştir. 402 izolatın E.coli ve K.pneumoniae olduğu ve bunlardan % 61,2'sini cerrahi servislerden, % 38,8'ini dahili servislerden gelen örneklerde saptadıklarını belirtmişlerdir (179). Tikveşli ve ark 2006-2007 yılları arasında Denizli'de yaptıkları çalışmada 217 K.pneumoniae suşunu değerlendirmeye almışlar ve pediatri servisi başta olmak üzere izolatların % 54,3'ünü dahili, % 45,7'sini cerrahi servislerden elde etmişlerdir (180). Duman ve ark 2009 yılında yaptıkları çalışmada, kan kültürlerinden elde ettikleri 257 gram negatif izolatı klinik dağılımlarına göre değerlendirdiğinde % 67,2'si dahili servislere, % 32,8'i cerrahi servislere ait örneklerden izole ettiklerini belirtmişlerdir (181).

Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da 50 izolatın % 44'ü anestezi yoğun bakım ünitesi başta olmak üzere cerrahi birimlerden gönderilen örneklerden izole edilirken, % 56'sı çocuk hastalıkları kliniği başta olmak üzere dâhili birimlerden gönderilen klinik materyallerden izole edilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda izole edilen Gram negatif bakteriler ve izole edildiği örneklerin dağılımı çeşitli çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmaları değerlendirdiğimizde; İspanya'da yapılan bir çalışmada Karbapenem dirençli enterik bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonu tanısı % 43,8, kan dolaşım enfeksiyonu

% 23,8, solunum yolu enfeksiyonu % 17,3 ve yara yeri enfeksiyonu % 8 oranındaki olguların izolatlarının % 85’de K.pneumonia, % 1,7’ sinde E.coli saptanmıştır (182). Giani ve ark. 2011 yılında İtalya’da 23 farklı şehirde bulunan 25 farklı mikrobiyoloji laboratuvarından izole edilen 1346 Enterobacteriaceae suşunu çalışma kapsamında değerlendirmiş ve toplanan izolatların % 48,6’ sını idrar, % 13,2’ sini kan ve % 16,2’ sini alt solunum yolu örneklerinden izole etmişlerdir (183).

Tunçcan ve ark. 2007-2008 yılları arasında yaptıkları çalışmada 58’ i E.coli, 37’ si Klebsiella olan toplam 95 suşun % 44’ ünü idrar, % 28’ini trakeal aspirat, % 14’ ünü kan ve % 14’ ünü yara yeri örneklerinden izole ettiklerini bildirmişlerdir (184). Tikveşli ve ark. 2008 yılında yaptıkları çalışmalarına dâhil ettikleri K.pneumoniae izolatlarının % 70’ inin idrar, % 9,2’ sinin balgam, % 6,5’ inin yara yeri sürüntü örneği, % 6’ sının kan, % 4,1’ inin trakeal aspirat sıvısı, % 1,4’ ünün BOS, % 1,4’ ünün göbek sürüntüsü, % 1,4’ ünün göz sürüntüsü örneklerinden izole edildiğini bildirilmişlerdir (185). Doğanekin ve ark.’nın 2010 yılında yaptıkları çalışmada gram negatif basilin izole edildiği 100 örneğin % 49’ u idrar, % 23’ ü kan, % 18’ i yara, % 7’si balgam, % 3’ü periton sıvısı olduğu belirtmişlerdir (186). Kuzucu ve ark.’nın 2011 yılında yaptıkları çalışmada 278 E.coli ve Klebsiella spp. örneğinin % 74,9’u idrar, % 9,5’ i yara, % 5,8’ i kan, % 6,2’ si steril vücut sıvısı, % 3,6’sı diğer örneklerden oluştuğu bildirilmiştir (187). Özmen ve ark Diyarbakır’da yaptıkları çalışmada değerlendirmeye alınan E.coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp. P.aeruginosa, Acinetobacter spp. S.maltophilia izolatının % 31’ i idrar, % 30’ u kan ve % 21’ i yara şeklindeki örneklerin oluşturduğu belirtilmiştir (176). Hamaçça ve ark.’nın yaptıkları çalışmada E.coli, Klebsiella spp. Enterobacter spp. C.freundii, S.marcescens suşununun % 38’i idrar, % 22’si abse, % 12’si kan, % 7’si yara sürüntüsü, % 5’i balgam, % 4’ü aspirasyon mayii, % 12’si diğer örneklerden izole edildiği bildirilmiştir (188). Baran ve ark.’nın 181 karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatı üzerinde yaptığı çalışmada alınan örnekler en sık kan (% 32,6), sonrasında idrar (% 27,07), yara (% 17,13) ve diğer örnekler (% 23,2) olarak bildirilmiştir (189). Genç ve arkadaşlarının 140 karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatı üzerinde yaptığı çalışmada alınan örnekler en sık idrar (% 36,43), sonrasında kan (% 32,86), trakeal aspirat (% 24,29), yara (% 4,29) ve diğer örnekler (% 2,14) olarak bildirilmiştir(190).

Çalışmamızda da Karbapenem dirençli 50 Enterobactercea izolatının 17’si % 34’ü trakeal aspirat, 14’ü kan % 28,11’ i idrar % 22,7’ si yara % 14 ve bir tanesinde Bronkoalveolar lavaj örneğinden izole edilen suşlardı.

Çalışmamızda diğer yapılan çalışmalara benzer şekilde laboratuvara gönderilen örneklerin dağılımında ise en yüksek oranlarda trakeal aspirat kültürü örneğinde (% 34 ) üreme görülmüş iken bunu sırasıyla kan kültürü örneği (% 28), idrar kültürü örneği (% 22) oranında takip etmekteydi.

İlk kez 1990'larda bildirilmeye başlanan Karbapenem dirençli Enterobacteracea enfeksiyonları son yıllarda klinik pratikte sorun oluşturacak oranlara ulaşmıştır (191).

Y ve ark. Çin'de, 25 hastanede bildirilen 2015 yılına ait 664 karbapenem dirençli Enterobacteriaceae enfeksiyonlarını inceledikleri çalışmada; bu vakaların çoğunda K. pneumoniae (% 73.3), E. coli (% 16.6) veya Enterobacter cloacae (% 7.1) türlerinin etken olduğunu vurgulamışlardır (192). ABD ve Avrupa'da izole edilen en yaygın karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae suşları sıklık sırasına göre K. pneumoniae, E. aerogenes ve E. Coli olarak saptanmıştır (193-194)

2008 yılı National Healthcare Safety Network'un verilerine göre karbapenem direnci K. pneumoniae suşları için % 3.6-10.8, E. coli suşları için % 0.9-4, Klebsiella oxytoca suşları için % 0-5 arasında bildirilmiştir. (195).

Ülkemizde Balkan ve ark. Tarafından Karbapenem dirençli Enterobacteracea' nin etken olduğu 36 invaziv enfeksiyona sekonder bakteremili hastanın değerlendirildiği çalışmada izole edilen etkenlerin 26 (% 2.2)' si K.pneumoniae, 8 (% 22.2)' i E.coli, 2 (% 5.5)' si E.aerogenes olarak bildirilmiştir(196). Duman ve ark. Yaptıkları beş yıllık çalışmada karbapenem dirençli K. pneumoniae suşlarını % 11,6, E. coli suşlarında % 0,6 olarak saptamışlardır (197).

Bizim çalışmamızda da Karbapenem dirençli Enterobacteracea suşlarınının 43'ü (% 86)'i Klebsiella pneumoniae izolatına, 4'ü(% 8)' i Escherichia coli izolatına, bir 'i Klebsiella oxytoca izolatına, 2 si'de Enterobacter aerogones izolatına aittir. Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak en sık izole edilen Karbapenem dirençli Enterobacteracea suşları Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli suşlarında saptanmıştır. Literatürdeki veriler ve bu çalışmaya paralel olarak hastanemizde de karbapenem dirençli suşlar içerisinde K. pneumoniae türünün hâkim olduğu saptanmıştır.

Karbapenemler tüm beta-laktam antibiyotikler içinde antibakteriyel etkisi en geniş spektrumlu olan antibiyotiklerdir (198).

Dünyadaki çalışmalara bakıldığında 2005-2016 yılları arasında İsviçre'de yapılan bir çalışmada karbapenem direnç oranları (% 8.4 ± %13.9) arasında değişmektedir (199). Yine

Hong Kong'da yapılan bir çalışmada karbapenem grubu antibiyotiklere direnç % 55 bulunmuştur (200).

İmipenem 2007 ve 2008 yılı için direnç oranı % 0 iken 2010 da % 36, 2011 % 88 ve 2012 yılında % 96 olarak bulunmuştur (201).

Çalışmamızda dahil edilen suşlar iki ayrı panelde değerlendirildiğinde iki panelde de imipenem direnç oranı % 72 ve bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki direnç oranlarının da yüksek olmasının nedeninin Karbapenem dirençli suşların her geçen yıl artmakta olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada meropenem direnç oranı 1999 yılında ve % 53, 2001 yılında % 68, 2006 yılında ise % 74 olarak bildirilmiştir (202). Kuzucu ve ark 2007-2008 yılları arasında E.coli'de meropenemde direnç saptamazken, K.pneumoniae'de % 3,6 oranında direnç tespit etmişlerdir (203). Aral ve ark'nın 2008-2011 yılları arasında idrar örneklerinden elde ettikleri izolatlarla yaptıkları çalışmada, K.pneumoniae'de % 12,5 oranında karbapenem direnci bildirilmiş, E.coli ve Enterobacter spp.'de ise dirence rastlamamışlardır (204 ). Çalışkan ve ark 2013-2014 tarihleri arasında üreme olan 2803 idrar örneğinden izole ettikleri Klebsiella spp.'de imipenem % 1 oranında direnç saptarken, E.coli'de direnç saptamamışlardır (205). Aytar ve ark 2010-2014 yılları arasında kan kültüründen izole ettikleri 199 örnekte K.pneumoniae'de % 6 oranında karbapenem direnci saptarken, E.coli'de direnç görülmediğini bildirmişlerdir (206).

Eser ve ark 2005-2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde kan kültüründen 210 K. pneumoniae izolatu elde etmişler ve bu izolatların % 11'inde karbapenem direnci saptamışlardır. K.pneumoniae meropenem direnç oranını % 1,9 olarak bildirilmişlerdir (207 ).

Bizim çalışmamızda Karbapenem dirençli 50 Enterobacteracea izolatta iki panelde meropenem % 100 oranında direnç saptanmıştır. Çalışmamızda meropenem direnç oranının yüksek olmasının çalışmaya dâhil ettiğimiz izolatların tamamının karbapenem dirençli olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.

Ertapenem non-fermentatif bakterilere karşı sınırlı etkinliğe sahip olup son yıllarda klinik kullanıma giren karbapenemlerden biridir. Yapılan çalışmalara bakıldığında ertapenem karşı; Yılmaz ve ark E.coli'de % 3, K. pneumoniae'de ise % 13 direnç saptarken (177) ,SMART çalışmasının 2003-2007 verilerinde E.coli'de % 5,3 oranında direnç bildirilirken K. pneumoniae'de direnç saptanmadığı belirtilmiştir (208). Karaoğlan ve ark

E.coli suşlarında ertapeneme % 4, Klebsiella suşlarında % 3 oranında direnç belirlemişlerdir (209).

Aral ve ark E.coli'de % 0,3 ertapenem direnci saptarken, K.pneumoniae'nın poliklinik izolatlarında % 6, klinik izolatlarında % 18,7 oranında direnç tespit etmiş ve Enterobacter spp.'de direnç saptanmamışlardır (204). Kuzucu ve ark 2007-2008 yılları arasında E.coli'de 0,8, K.pneumoniae'de % 3,6 (203); Eser ve ark 2005-2009 yılları arasında yaptıkları çalışmada K.pneumoniae suşlarında % 2,4 oranında ertapenem direnci bildirmişlerdir ( 207). Baroud ve ark çalışmalarında; E.coli'de % 1,1, K.pneumoniae'de % 2,4 oranında ertapeneme direnç saptamış, aynı zamanda bu izolatlar içerisinde üç E.coli izolatı ve 5 K. pneumoniae izolatının ertapeneme dirençli olduğunu bildirmişlerdir (210).

Bu çalışmada; değerlendirdiğimiz iki panelde de Ertapenem direnç oranı % 100 olduğu belirlenmiştir. Diğer çalışmalara göre daha yüksek ertapenem direnci tespit edilmiştir.

Her 3 karbapenem (İmipenem, Meropenem, Ertapenem ) karşı çalışmamızda yüksek oranda direnç gözlenmiş olmasının, çalışmaya dâhil ettiğimiz suşların karbapenem dirençli suşların olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, karbapenem dirençli suşların diğer antibiyotiklere direnç oranını incelediğimizde;

Amikasin Klebsiella spp. suşları dışında tüm Enterobacteriaceae izolatlarına karşı oldukça etkin olup Klebsiella spp. suşlarında kullanılabilir ikinci ajan olarak bulunmuştur. Asya ülkelerinden bildirilen SMART çalışmasında Amikasin (% 8 direnç oranı) E.coli ve K.pneumoniae izolatlarına karşı en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur(211). Afrika'dan bildirilen SMART çalışmasında K.pneumoniae izolatlarında amikasine karşı yine % 8 direnç saptanırken, amikasin ertapenemden sonra etkin ikinci antibiyotik olarak bildirilmiştir (212).

Amikasin direncini E.coli ve K.pneumoniae izolatlarında Kılıç ve ark.(213)

% 7 ile % 39,6, Küçükateş ve ark.(214) % 18 ile % 25, Şafak ve ark.(215.) % 2,5 ile % 5,5, Şirin ve ark.(216) % 6,2 ile % 24,1, Say Coşkun ve ark.(217) % 3.8 ile % 9.6 olarak saptamışlardır. Temiz ve ark.(218) E.coli ve K.pneumoniae için % 47,6 ile % 45 direnç saptarken, Enterobacter spp. için dirençli suş saptamamışlardır.

Bizim çalışmamızda karbapenem dirençli 50 izolattan 5 izolat Amikasine duyarlı,5 izolatta Amikasine orta duyarlı saptanmıştır. Benzer çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamıza dahil edilen izolatlarda Amikasine (% 80) direnç oranı yüksek saptanmıştır.

Patel ve arkadaşlarının (219) ;2004 ile 2006 tarihleri arasında değerlendirdikleri 375 invaziv *K. pneumoniae* enfeksiyonunun 99' unda karbapenem direnci saptanmıştır. Doksan dokuz izolatin 58'i gentamisine duyarlı olarak bildirilmiştir. Mansur ve ark. (220) yaptıkları çalışmada Gentamisine direnç oranını % 86, Özdemir ve ark. (221) % 82, Ayyıldız ve ark. (222) % 72, Sesli Çetin ve ark. (223) % 66.6 olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 50 izolatin 6 ' sı Gentamisine duyarlı olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda iki panelde Gentamisine % 88 gibi yüksek oranda direnç gözlenmiştir.

Beta-laktam antibiyotiklere direnç her geçen gün artmakla beraber dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalarda da oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir. *E.coli* suşlarıyla yapılan çalışmalarda ampisilin (AMP) direnci; Bayraktar ve ark. (224) çalışmasında % 82, Çetin ve ark. (225) % 63, Ertuğrul Çolak ve ark. (226) % 49 olarak bulunmuştur. Klebsiellalar la yapılan çalışmalarda ise Vurgun ve ark. (227) % 45, Gökçe ve ark. (228)) % 91, Çatal ve ark. (229) % 90 oranında AMP direnci tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ampisilin direnci yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen suşlarda Ampicilin direnci iki panelde ve tüm izolatlarda % 100 olarak bulunmuştur.

Kinolonlar dirençli bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde, iyi invitro aktiviteleri nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak CIP başta olmak üzere bu antibiyotik grubuna ülkemizde ve dünyada ve giderek artan direnç oranları bildirilmektedir. Mansur ve ark. (230)' nın çalışmasında CIP direnci % 89, Gülhanve ark. (231)% 75, Çolpan ve ark. (232) % 81, Landman ve ark. (233) % 91 bildirmişlerdir. Won ve arkadaşlarının (234) 1 yıllık periyotta yaptığı çalışmada 38 *K. Pneumoniae*, 2 *E. Coli* olmak üzere toplam 40 karbapenem dirençli izolat saptanmıştır. Tüm suşlar siprofloksasine dirençli bulunmuştur. Gülhane Askeri TıpAkademisi Hastanesinde Kılıç ve ark, yedi aylık bir dönem sonunda 515 klinik Enterobacteriaceae izolatu arasından izole ettikleri dört karbapenem dirençli suşun (üç *K. pneumoniae* ve bir *E. coli*) da, yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucu: (% 50) direnç saptamışlardır (235). Çalışmamızda izole edilen suşların % 100 'ünde iki panelde de siprofloksasin 'e direnç saptanmıştır.

Sefalosporinler klinikte sıklıkla kullanılan antibiyotiklerdendir. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden bu antibiyotiklere karşı değişik Gram negatif mikroorganizmaların kromozomlar ve plazmidler yoluyla dirençli enzimlerin sentezlenmesi sonucunda ortaya çıkan direnç önemlidir( 236).Enterobacteriaceae ailesindeki mikroorganizmaların üçüncü kuşak sefalosporinlerden olan seftazidim (CAZ) , sefotaksim (CTX), ve seftriaksona (CRO) karşı gösterdikleri yüksek direnç oranı dikkate değerdir. Gülhan ve ark. (237)' nın *E.coli* suşlarıyla



yaptıkları çalışmada CRO direnci % 49, Taneja ve ark. (238) % 52.5, Aminzadeh ve ark. (239) % 47.2 olarak tespit etmişlerdir. Klebsiella'larla yapılan çalışmalarda ise Kayman ve ark. (240). % 41, Landman ve ark. (241) % 56, Aminzadeh ve ark. (239) % 57.6 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da suşlar iki panelde değerlendirildiğinde seftazidim (CAZ),ve seftriaksona (CRO) karşı yüksek direnç saptanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen suşlarda iki antibiyotiğide % 100 direnç saptanmıştır. Sefotaksim (CTX) ise CPO Panelinde çalışılabilen antibiyotikler arasındaydı değerlendirmesi tek panelle yapılmıştır ve Sefotaksimde tüm suşlarda % 100 direnç saptanmıştır. Sefalosporinlere direnç oranının bu kadar yüksek bulunmasında, çalışmada kullandığımız suşların tamamının Karbapenem üreten suşlar olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kaygusuz ve ark.'nın (242) yaptıkları bir çalışmada, amoksisilin/klavulanata direnç oranının E. coli, Enterobacter spp. ve Klebsiella spp.'de % 21.5, % 27.5 ve % 17.1 olarak tespit etmişlerdir.

Dizbay ve arkadaşlarının (243) Klebsiella spp enfeksiyonlarında karbapenem direncini araştırdıkları bir çalışmada 840 yatakta 42 tane suş izole edilmiştir. Karbapenem dirençli olan izolatların diğer antibiyotiklere karşı da önemli oranda dirençli olduğu gösterilmiştir. AMC'ye % 100 oranında direnç saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer çalışmalarla uyumlu olarak AMC'ye % 100 oranında direnç saptanmıştır.

Us ve arkadaşlarının (244) 3 yıl sürecinde izole edilen 26 karbapenem dirençli K. pneumoniae izolatlarını inceledikleri çalışmada tüm suşlar TZP'ye karşı dirençli saptanmıştır. Bizim çalışmamızdada incelediğimiz 50 karbapenem dirençli suşların tümünde iki paneldede % 100 TZP ye direnç saptanmıştır.

Son zamanlarda karbapenemaz üreten dirençli izolatların tedavisindeki en büyük endişe özellikle kolistin dirençli türlerin ortaya çıkmasıdır (245). Colistin dirençli bu türlerin ortaya çıkışı yoğun ve artmış şekilde karbapenem grubu antibiyotiklerin kullanımının bir sonucu olduğu belirtilmektedir (246). Amerika'da ilk kolistin dirençli Klebsiella spp. izolatları 2009 yılında raporlanmış olup Yunanistan, Güney Kore ve Amerika Birleşik Devletleri gibi birçok ülkedeki hastanelerde kolistin dirençli karbapenemaz üreten K. pneumoniae'lara bağlı salgınlar tanımlanmıştır (246-247). İtalya'dan bildirilen bir çalışmada, karbapenemazüreten K. pneumoniae izolatlarında kolistin direncinin 2010-2013 yılları arasında % 11'den % 27'ye yükseldiği belirtilmiştir(248). 2008 yılında ABD'de yapılan çalışmada, 60 karbapenem dirençli K. pneumoniae izolatından yalnızca beşinde kolistin direncine rastlanılmıştır(249). K. pneumoniae'de kolistin direnci, Avrupa, Kuzey Amerika,

Güney Amerika, Asya ve Güney Afrika dâhil olmak üzere birçok bölgeden bildirilmiştir. Klinik olarak izole edilmiş *K. pneumoniae* suşlarında en yüksek toplam kolistin direnç oranı Yunanistan'da % 10,5-20 arasında, ardından Güney Kore %6,8, Singapur'da % 6,3 rapor edilmiştir. Yunanistan'ın antibiyotiklere direnç için bir sıcak nokta olduğunu göstermiştir. Kuzey Amerika, Avrupa, Latin Amerika ve Asya-Pasifik bölgesindeki farklı merkezleri içeren küresel SENTRY Antimikrobiyal Sürveyans Programından (2006-09) elde edilen veriler, *K. pneumoniae*'deki genel kolistin direnç oranının % 1,5 olduğunu ortaya koymuştur. Latin Amerika'da % 2,1 ve bunu Kuzey Amerika % 1,8 ile izlemiştir. Latin Amerika'daki kolistin direnci kademeli olarak % 1,3'ten (2006) % 3,0'a (2009) yükselmiştir. SENTRY'ye göre, bu popülasyonlar için kolistin direnç oranları (% 4,4-85.7), *K. pneumoniae* izolatlarında genel kolistin direncini değerlendiren çalışmalarda bildirilenlerden daha yüksek gözükmetedir. Yoğun bakım ünitesi hastalarında özellikle yüksek kolistin direnç oranları % 20-55.2 bildirilmiştir (250)

Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında; Saygılı Pekintürk ve ark. (251) 2011-2015 yıllarını kapsayan çalışmada, yatan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve yıllar içerisindeki antibiyotik direnç oranlarının değişimini irdelemişlerdir. Bu çalışmaya 315 *Klebsiella* izolatı dâhil edilmiş olup, bunlardan 293'ü *K. pneumoniae*, 21'i *Klebsiella oxytoca* ve biri *Klebsiella ozanea* olarak belirlenmiştir. Yıllara göre kolistin direnç oranları değerlendirildiğinde, 2012 yılında kolistine 23 izolattan yalnızca bir tanesinde (% 4) dirençli belirlenmiştirken, sonraki yıllarda direnç oranı hızla artmış, 2014'de bu oran % 6'ya, 2015'de ise % 35'e ulaşmıştır. Liste ve ark.(252). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak 2016 ve Temmuz 2017 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen 151 *Klebsiella spp.* izolatında kolistin direnci oranlarını araştırdıkları bir çalışmada, 20 izolatta (% 13.2) kolistin direnci saptamışlardı. Bu çalışmalar göz önüne alındığında kolistin direnç sıklıklarının yakın tarihlerde izole edilen izolatlarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamıza dâhil edilen Karbapenem dirençli *Enterobacter* 50 izolat iki paneldede değerlendirildiğinde, 50 izolatda sadece 5'i kolistsine duyarlı olarak bulunmuşur.

Çoğul dirençli bakteri tedavisinde alternatif ilaç seçeneklerinden biri de minosiklin derivesi ve glisilsiklin grubundan bir antibiyotik olan Tigesiklin bakteriyostatik etkili geniş spektrumlu bir minosiklin tigesiklidir. derivesidir (253 )Tigesiklin ile yapılan çalışmaların sonuçlarına baktığımızda;

Karlı ve ark. (254) ,Vardar Ünlü ve ark. (255) ,Kaya ve ark. (256), Korten ve ark. (257), ve Altındış ve ark. (258) yaptıkları çalışmalarda tigesikline duyalılık oranını % 100 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda 17 izolatin Tigecycline (% 34) duyarlı olduğu gözlenmiştir. Bizim tigesiklinduyarlılık oranımız diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Bunu nedeninin çalışmaya dâhil ettiğimiz izolatların antimikrobiyal direnç oranlarının yüksek olmasından kaynaklı olduğunu düşünuyoruz.

İki paneldede çalışılabilen antibiotiklerin değerlendirmesinin ardından çalışmamızda NMIC 433 panelinde çalışılmayan, fakat ek olarak NMIC 550 CPO Panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde CPO Panelinde değerlendirmeye alınan rutinde kullanılan antibiyotiklere ek olarak yeni geliştirilen ve henüz klinik kullanıma girmemiş olan yeni antibiyotik seçenekleri de bulunmaktadır. CPO panelindeki antibiyotikleri incelediğimizde etkili antibiyotiğin Ceftazidime-Avibactam olduğu görülmüştür.

Ülkemizde henüz mevcut olmayan Seftazidim/avibaktam Ambler moleküler sınıflamasına göre grup A ve D (Oxa-48)' ye etkili iken grup B metallo βlaktamazlara etkisizdir (259-260).

Ceftazidime-Avibactam la ilgili yapılan değerlendirmelere baktığımızda; Global bir surveyans programı kapsamında 40 ülkeden toplanan klinik örneklerden izole edilen suşlarda yapılan çalışmada seftazidim/avibaktam, Enterobacteriaceae suşlarının (karbapenem duyarlı ve dirençli suşlar dâhil edilmiştir) % 99,5'inde etkili bulunmuştur (261).

Çalışmamıza dâhil edilen izolatların tamamı Ceftazidime-Avibactama duyarlı bulunmuştur. Ceftazidim avibactamın duyarlılık oranı % 92 olarak tespit edilmiştir. Bu oran çalışmamıza dâhil edilen antibiyotikler arasında en yüksek orandır.

Seftazidim - avibaktam, ülkemizde 2019 yılı Ekim ayında ruhsat almıştır. Henüz geri ödemesi bulunmadığından yaygın kullanıma girmemiştir. Kullanıma sunulduğunda dirençli enfeksiyonlarda klinik başarısı ile uygun hasta grubunda randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Son yıllarda çoklu ilaclara dirençli bakteri sorununun sürekli artış göstermesi, bu enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotik tedavilerinin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır. Fosfomisin, öncelikle üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılıyor olmakla beraber, karbapenemaz üreten Gram-negatiflerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde de yeni bir alternatif olarak ele alınmaktadır (262) Van den Bijllaardt ve ark. (263) . 2016-2017 yılları arasında farklı merkezlerden ve çeşitli örneklerden (idrâr, kan vb)

775 E.coli ve 201 K.pneumoniae suşunun fosfomisin duyarlılığını E.coli suşları için fosfomisin duyarlılık oranını % 95,9, K.pneumoniae için % 87,6 olarak bulmuşlardır. Camarlinghi ve ark.'nın 2018 yılında yayınlanan araştırmasında KPC pozitif 78 K.pneumoniae suşunun fosfomisin duyarlılığını % 57,7 olarak saptamışlardır (264).

Literatürde çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerin fosfomisin duyarlılık oranları yüksek bildirilmiş olmasına rağmen, çalışmamıza dâhil edilen karbapenem dirençli suşların Cpo paneliyle değerlendirmesine baktığımızda K. pneumoniae suşlarından 23 (% 5 3.4) 'ünün fosfomisine duyarlı bulunmuştur (265-266)

Fleischmann ve arkadaşlarının Amerika' da yaptığı çalışmada karbapenem dirençli gram negatif basillerin in vitro tobramisin duyarlılığını; % 15' olarak belirtmişlerdir. (267). Bizim çalışmamızda tobramisin duyarlılığı % 2 olarak bulunmuştur ve bu değerlendirme cpo paneline göre yapılmıştır.

Çalışmamızda incelemeye aldığımız karbapenem dirençli olan Enterobacteriaceae izolatlarının tamamı, Ampisilin- Sulbactam, Cefazolin, Cefepime, Ceftolozane –Tazobactan, Cefuroxime, Levofloxacin, 'nın direnç oranları incelendiğinde iki paneldede % 100 direnç saptanmıştır. Trimetoprim-Sulfametoksazol da ise direnç oranı iki paneldede direnç oranı % 88 olarak saptanmıştır. Amoxicillin, Cefixime, Ofloxacin'nin değerlendirmesi NMIC 550 CPO paneliyle yapılmıştır. Tek bir panelde değerlendirebildiğimiz 3 antibiyotikte de % 100 direnç saptanmıştır.

Tüm bu sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde bizim sonuçlarımızın dünyadaki antibiyotik direnç profili ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Çalışmamıza dâhil edilen izolatların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinin ardından Karbapenem dirençli 50 izolatın Ambler sınıflanmasına göre karbapenemazların saptanması değerlendirilmiştir.

Karbapenem direncine neden olan enzimler genel olarak Ambler sınıflaması ile belirlenen gruplardan A,B ve D grubu içinde yer alırlar. Kromozomal beta-laktamazlar (C grubu) ve porin kaybı birlikteliği karbapenem direncine neden olabilseler de bu direnç formu önemli bir sorun oluşturmamaktadır (268).

Çalışmamıza dâhil edilen 50 İzolatın NMIC 550 CPO değerlendirilmesine baktığımızda; Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri 4 (% 8) , sınıf D karbapenemaz üreten bakteri 42 (% 84) dir. Sınıflandırma saptanamayan complex bakteri sayısı 4'dür (% 8).

Sınıf B karbapenemaz üreten 4 bakterinin 2 tanesi Escherichia coli,1 tanesinin Klebsiella oxytoca ve 1 tanesininde Klebsiella pneumoniae izolatlarından izole edildiği gözlenmiştir.

Diğer taraftan sınıf D karbapenemaz üreten 42 bakterinin 40 tanesi Klebsiella pneumoniae izolatına,1 tanesi Escherichia coli izolatına ve 1 tanesinde Enterobacter aerogenes izolatına ait olduğu gözlenmiştir

Kazanılmış direnç kapsamına giren karbapenemazlar, Ambler moleküler sınıflamasına göre A, B veya D moleküler sınıflarına ait olabilir. A Sınıf: KPC, B Sınıfı: Metallo  $\beta$ -Laktamazlar (MBL) NDM-1, VIM ve IMP, D Sınıf: OXA Karbapenemazlar ana temsilcileridir. Bu dirençli suşların etken olduğu enfeksiyonların hem seyri kötü hem de tedavi seçenekleri kısıtlıdır (269-270).

Sınıf A karbapenemaz grubunda bulunan KPC enzimi ülkemizde ilk defa 2014 yılında bir K.pneumoniae izolatında tanımlanmıştır (271). Bizim çalışmamızda ise, izolatların hiçbirinde Sınıf A karbapenemaz grubunun varlığına rastlanmamıştır.

Laboratuvar şartlarının kısıtlı olmasından dolayı moleküler yöntemler ile karbapenemaz varlığı ve tipler araştırılmadığından geniş çaplı çalışmalar yapılamadı.

Bütün bu tespitler ve değerlendirmeler doğrultusunda, çalışmaya dâhil edilen 50 karbapenem dirençli izolatların antimikrobiyal sonuçları değerlendirilip, bakterilerin geliştirdikleri direnç çözümlenmeye çalışılmıştır.

Direnç gösteren bakteriler için yeni antibiyotiklere farkındalık sağlamak tedavi başarısı açısından önemlidir. Bakteri cinsinin ve direnç mekanizmalarının bilinmesi günümüzde bu izolatların klinik açıdan değerinin ortaya konulması giderek daha büyük önem kazanmaktadır. Bu enfeksiyonlarla mücadelede doğru tercihler yapmak ve gelecek nesillere kullanılabilir antibiyotikler bırakmak amacıyla daha çok sayıda izolatların dâhil edildiği çalışmalara büyük ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim çalışmamız ve yapılan her çalışma aynı bakteri türlerinin aynı antibiyotiklere farklı oranlarda direnç gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Teknolojinin gelişmesi, karbapenemazların saptanması ve doğrulanması için yeni testler geliştirilmesi birçok bilgiyi sunmaktadır. Burda önemli olan doğru antibiyotiği tercih etmektir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çoklu direnç gösteren Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonların tedavisinde karbapenem grubu antibiyotikler son seçenektir. Karbapenem direncinin bu nedenle ayrı bir önemi vardır. Direnç oranları ve dirençten sorumlu olduğu düşünülen enzimler her merkeze ve ülkeye göre değişiklik göstermektedir. Litarüdürlere ve kendi çalışmamızın sonuçlarını değerlendirdiğimizde her merkez ve için değişmeyecek bir gerçek Karbapenem dirençli suşların her geçen yıl artmakta olduğudur. Tüm dünyada karbapenem direnci korkutucu bir boyuta ulaşmış ve yeni antibiyotik keşiflerinin olması ve tedavi protokollerin geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ülkemizde yapılan çalışmaların sayısının az olması geleceğe umutla bakmayı zor kılmaktadır. Özellikle keşfedilen enzimlerin yanı sıra keşfedilmeyi bekleyen aramızda sinsice dolaşan klonların olabileceği gerçeği gözden kaçırılmamalıdır.
2. Karbapenem direnci ile ilgili sağlık merkezi ve bölgesel verilerin ortaya konulması; bu doğrultuda kontrol ve önlem değişikliklerinin planlanması gerekmektedir. Bu çalışma ile hastanemizdeki Karbapenem Dirençli Enterobacterceae izolatlarının antibiyotik direnç profillerini iki ayrı panelle değerlendirip, CPO paneliyle izolatların sınıflandırılması ve tedaviye rehberlik edecek yeni antibiyotiklere farkındalık sağlamak hedeflenmiştir. Bu konuda daha geniş olgu grupları içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Her hastane veya birim kendi bakteriyel etken dağılımını ve antibiyotik duyarlılıklarını mutlaka takip etmeli ve ampirik tedavi şemalarını oluşturmalıdır. Özellikle bizim hastanemizde Karbapenem dirençli Enterobactercea suşların (% 86)'nın Klebsiella pneumoniae izolatına ait olduğu dikkatleri çekmektedir
4. CPO'nun yayılması önemli bir klinik ve halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Karbapenemaz üretiminin güvenilir tespiti, bu sorunla mücadelede önemli bir ilk adımdır. Uluslararası seyahat ve medikal turizm çağında, belirli direnç mekanizmaları ile belirli bir bölge arasındaki ilişki daha az önemli hale gelecek ve karbapenem dirençli Gram-negatif klinik izolatların hem rutin gözetimini hem de daha ileri değerlendirmesini zorunlu hale getirecektir. "Mükemmel" testin tüm özelliklerini karşılayan tek bir fenotipik test olmasa da, her boyuttaki klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında uygulanması içeren Phoenix CPO Detect Test ile gözlemlenen önemli ölçüde azalmış geri dönüş süresi, antibiyotik azaltma ve yükseltme ve ayrıca

maliyetli hasta izolasyon önlemleri dahil olmak üzere terapötik ve enfeksiyon kontrol kararları üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. CPO'ların hızlı tespiti ve sınıflandırılması, kötü sonuçlarla tedavi başarısızlıklarından kaçınmak ve ampirik antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için gereklidir, çünkü örneğin D sınıfı CPO'lar potansiyel olarak seftazidim/avibaktam ile tedavi edilebilir. Phoenix CPO Detect Test panelleri, hem risk altındaki hem de risk altında olmayan hastalar CPO'lar için otomatik olarak tarandığından enfeksiyon kontrol gözetimi için faydalı bilgiler sağlar. Bu çalışmada da CPO testinin performansının belirlenmesi ve rutin teşhis iş akışlarına katma değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

5. BD PHOENIX sistemi ile karpabapenem duyarlı olarak saptanan izolatlar çalışmaya dâhil edilmediğinden hata oranları tartışılmadı. BD PHOENIX sistemi ile karpabapenem Karbapenem dirençli izolatlarda iki paneldede benzer sonuçlar saptanmıştır. BD PHOENIX sistemi ile elde edilen karbapenem dirençli veya az duyarlı sonuçlarının ek bir test yöntemi ile doğrulanmasına gerek olmadan raporlanabileceği kanısına varılmıştır.
6. Çalışmamızın retrospektif nitelikte olması, değişik antibiyotik rejimlerinin sonuçlar üzerine etkilerinin değerlendirilmemiş olması ve moleküler yöntemler ile karbapenemaz varlığı ve tiplerinin araştırılmaması kısıtlılıkları olarak; Çalışmamızın kısıtlılıkları; suş sayısının pandemiden dolayı az olması, değerlendirilmiştir.
7. Sonuç olarak, artan miktarda ve çeşitlilikte ortaya çıkan karbanemazlara bağlı karbapenem direnci ile gelişen enfeksiyonların saptanmasında ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesinde mikrobiyoloji laboratuvarlarının yaşamsal önemi vardır. Kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli enzim inhibisyonuna bağlı fenotipik testler rutin uygulamalarda sıklıkla kullanılsa da bu testlerin duyarlılıkları ve özgüllüklerindeki değişkenliklerin olduğu unutulmamalıdır.
8. Yukarıda söz edilen seçeneklerin hepsinin etkinlik ve güvenilirlik açısından çok sayıda ve farklı hasta gruplarında yapılmış randomize kontrollü çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunun yanında yeni kullanıma girecek ajanlarla antibiyotik dirençli gram-negatiflere karşı tedavi seçenekleri açısından elimiz güçlenecek gibi görünmektedir. Tüm bunlara ek olarak öncelikli olan gram-negatiflerde gelişmekte ve artarak görülmekte olan bu direncin önlenmesidir. Bunun yanında hali hazırda dirençli suşların da yayılımının önlenmesi elzemdir. Sağlık hizmeti verilen tüm kurum ve kuruluşlarda standart önlemler ve gerekli durumlarda

izolasyon önlemlerine tam uyumun sağlanması ve antibiyotiklerin akılcı kullanımı bu direncin önlenmesine büyük katkı sağlayacaktır

9. Litarüdürlere bakıldığında Otomatize antibiyotik duyarlılık sistemlerinden elde edilen kolistin duyarlılık sonuçlarının EUCAST/CLSI önerilerine uygun olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile doğrulanması gerekir. Ayrıca, her hastane kendi yanlış duyarlılık yüzdelerini tespit etmelidir. Laboratuvarımızda Colistin duyarlılık testi mikrodilüsyon yöntemiyle doğrulanmaktadır.





## 7. KAYNAKLAR

1. Finch RG. Antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998.
2. Töreci K. “Enterobacteriaceae Genel Özellikleri” İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1555.
3. Taşova, 2011 Taşova, Y. (2011). Gram negatif enterik bakteri infeksiyonlarının yönetimi, *Ankem Derg.*25 (2): 33-44.
4. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology.
5. Antibiotic Resistance Threats in the United States [Internet]. 2013 [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf> 2013 [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
6. WHO | Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO [Internet]. 2017 [cited 2019 May 5]; Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en>.
7. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Kern G, Walkup GK, Fisher SL. (2012). Avibactam is a covalent, reversible, non-β-lactam β-lactamase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 109(29):11663–8.
8. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. (2014). Contemporary diversity of beta-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother*. 58:833–8.
9. Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, Stone GG, Sahm DF. (2016). Activity of ceftazidime-avibactam against extended-spectrum-and AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae collected in the INFORM global surveillance study from 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 60(5):2849–57.
10. Nordmann P, T. Naas, and L. Poirel, “Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae,” *Emerg. Infect. Dis.* vol. 17, no. 10, pp. 1791–1798, Oct. 2011.
11. Blondel-Hill E, Henry DA, Speert D. Pseudomonas, pp: 734-48. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2007, 9th ed. ASM, Washington DC.

12. Schreckenberger PC, Daneshvar MI, Hollis DG. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other non-fermentative gram-negative rods, pp:770-802. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2007, 9th ed. ASM, Washington DC.
13. Menozzi MG, Eigner U, Covan S, et al. Two-center collaborative evaluation of performance of the BD Phoenix automated microbiology system for identification and antimicrobial susceptibility testing of gram-negative bacteria. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4085-94.
14. Doern GV, Vautour R, Gaudet M, Levy B. Clinical impact of rapid invitro susceptibility testing and bacterial identification. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1757-62.
15. Evangelista AT, Truant AL. Rapid systems and instruments for antimicrobial susceptibility testing of bacteria, pp: 413-28. In: Truant AL (ed), *Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology*. 2002, 1st ed. ASM Press, Washington DC.
16. Simon M, Gatermann S, Pfeifer Y, Reischl U, Gessner A, Jantsch J. Evaluation of the automated BD Phoenix CPO Detect panel in combination with the  $\beta$ -CARBA assay for detection and classification of carbapenemase-producing Enterobacterales. *Journal of microbiological methods*. 2019;156:29-33.
17. Bilgehan H. (2004). *Klinik Mikrobiyoloji Tanı. Enterobacteriaceae*. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. İzmir, 425-54.
18. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (2008). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt-2*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1555-82.
19. Hariharan, H., Weinstein, R.A, *Enterobacteriaceae*, in *Hospital Epidemiology and Infection Control*, C.G. Mayhall, Editor 1996, Williams&Wilkins: Baltimore, Maryland. p. 345-363.
20. Erdem B, *Enterobacteriaceae* In: Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (eds). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:471-517.
21. Ustaçelebi Ş, *Enterobacteriaceae*, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1st ed. Ankara: Güneş kitabevi; 1999. 471-517p.
22. Podschun R. and U. Ullmann, "Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 11, no. 4, pp. 589–603, Oct. 1998.

23. G. L. Mandell, R. G. Douglas, and J. E. Bennett, Eds., Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 6.-8. . Philadelphia, Pa: Elsevier, 2005).( M. C. Glen, Hospital Epidemiology and Infection Control, 3rd Edition.
24. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Pater J, Srinivasan A. et al. (2013). Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009– 2010. Infect Control Hosp Epidemiol, (34)1-14.
25. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi-Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 3. Baskı, 2008; 1. Cilt: 227-233, 246-250, 288-293; 2. Cilt: 2126-2135.
26. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (eds).Temelve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:471-517.
27. Murray PR, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. Başustaoğlu Anteriorda (Çeviri editörü). Tıbbi Mikrobiyoloji. Enterobacteriaceae: 6. Baskı. Atlas Kitapçılık. 301-17, Ankara, 2010.
28. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Başustaoğlu A (Çeviri editörü). Klinik mikrobiyoloji. Manual of clinical microbiology. By: Abbott SL, Çeviren: İlknur Kaleli. Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas ve Diğer Enterobacteriaceae. 9. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, S.698-715, 2009.
29. Piednoir E, Thibon P, Borderan GC, et al. Long-term clinical and economic benefits associated with the management of a nosocomial outbreak resulting from extended-spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae. Crit Care Med.2011; 39: 2672-7.
30. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Çev. Ed. Başusatoğlu A, Us AD. Tıbbi Mikrobiyoloji. İç: Işkın PZ. Enterobacteriaceae 7. Baskı. Elsevier. Ankara: Pelikan Yayıncılık. 2016;27:258-272.
31. Suay-Garcia B, Perez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections. Antibiotics (Basel). 2019;8(3).
32. Topçu Aw, Söyletir, G. Doğanay, M. (2002). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Cilt-2. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1555-82.
33. Özkuyumcu, C. Dürdal, Us. Sancak, B. Alp, A. Sarıbaş Z, Çakar, A. (2009). Hacettepe Mikrobiyoloji Serisi-1, Klinik Bakteriyoloji El Kitabı. Enterobacteriaceae. Editör: Özkuyumcu C. Güneş Kitabevi. Ankara, 103-121.

34. Bılgehan, H. (2004). Klinik Mikrobiyoloji Tanı. Enterobacteriaceae. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi. İzmir, 425-54 . Bozkaya, E. (2005). Tıbbi Mikrobiyoloji-2. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 51-70. (İstanbul Üniv. Tıp Fakültesi, Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları). Bölüm yazarı Berkiten, R.
35. Murray, Pr. Rosenthal, Ks. Pfaller, Ma. (2009). Tıbbi Mikrobiyoloji. 6. Baskı. Çeviri Editörü: Başustaoğlu A. Atlas Kitapçılık. Ankara, 301-09, 313-14.
36. Einstein BI, Zalesnik DF. Enterobacteriaceae. In: Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles on practice of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone. 2000: 2294 – 2301.
37. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors Clin. Microbiol. Rev. 1998 ; 11(4): 589-603.
38. Nataro JP, Bopp CA, Fields PI et al. Escherichia, Shigella, and Salmonella, in „Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW(eds): Manual of Clinical Microbiology, 10th edition, Volume 1“, ASM press, Washington, DC, 2011, p.603-626.
39. Mahon C.R, Lehman D.C, Manuselis G. Enterobacteriaceae: Textbook of Diagnostic Microbiology. Üçüncü baskı. 2007;1:512-513.
40. Hansen DS, Gottschau A, Kolmos HJ. Epidemiology of Klebsiella bacteraemia: a case control study using Escherichia coli bacteraemia as control. J Hosp Infect. 1998; 38: 119-590132.
41. Broberg CA, Palacios M, Miller VL. Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. F1000 Prime Rep. 2014; 6:64.
42. Siu LK, Yeh KM, Lin JC, Fung CP, Chang FY. Klebsiella pneumoniae liver abscess: a new invasive syndrome. Lancet Infect Dis. 2012;12: 881-887.
43. Lin W.H, Kao C.Y, Yang D.C, Tseng C.C. Clinical and microbiological characteristics of Klebsiella pneumoniae from community-acquired recurrent urinary tract infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33:1533–1539.
44. Winn W, Allen S, Janda W, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Tribe Klebsiella: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Chapter 6. Yedinci baskı. Wolters Kluwer. 2017; 1: 259-264.
45. Wen-Neng Chang, Chi-Ren Huang, Cheng-Hsien Lu, Chun-Chih Chien. Adult Klebsiella pneumoniae Meningitis in Taiwan: An Overview. Acta Neurol Taiwan. 2012;21:87-96.

46. Bennett J.E, Dolin R, Blaser M.J. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sekizinci baskı. Elsevier Saunders. Chapter 1.2015;1:73.
47. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, Citton R, D'Inzeo T, Fadda G, Cauda R, Spanu T. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51: 1987-1994.
48. Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1310-1318.
49. Van Duijn PJ, Dautzenberg MJ, Oostdijk EA. Recent trends in antibiotic resistance in European ICUs. *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17: 658-665.
50. Guerillot F, Carret G, Flandrois J.P. A statistical evaluation of the bactericidal effects of ceftibuten in combination with aminoglycosides and ciprofloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 32: 685-694.
51. Traub W.H, Schwarze I, Bauer D. Nosocomial outbreak of cross-infection due to multiple-antibiotic-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Characterization of the strain and antibiotic susceptibility studies. *Chemotherapy.* 2000; 46; 1-14.
52. Girometti N, Lewis RE, Giannella M, Ambretti S, Bartoletti M, Tedeschi S, Tumietto F, Cristini F, Trapani F, Gaibani P, Viale P. *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection: Epidemiology and Impact of Inappropriate Empirical Therapy. *Medicine (Baltimore)* 2014;93: 298-309.
53. Morrill J.H, Pogue J.M, Kaye S.K. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. 2015. DOI: 10.1093/ofid/ofv050
54. Yazgan AS. *Enterobacter cloacae* ve *Enterobacter aerogenes* türlerinden elde edilen lipopolisakkarit yapısındaki endotoksinlerin bazı hastane enfeksiyonları üzerine etkileri. Uzmanlık Tezi, Gebze İleri teknoloji Enst. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enst., Biyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, 2010.
55. Fraser LS, Arnett M, Sinave PC. (2009). *Enterobacter* Infections, emedicine from WebMD.
56. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic microbiology.* 5. baskı. Philadelphia: Lippincott; 252. 1997. 171-172.

57. Baykan M. Yersinia, Klebsiella, Enterobacter ve Proteus, Cengiz T. Tıp ve dış hekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. 474-90.
58. R. Hare, "New light on the history of penicillin.," Med. Hist., vol. 26, no. 1, pp. 1–24, Jan. 1982.
59. K. Bush and P. A. Bradford, "β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview," Cold Spring Harb. Perspect. Med., vol. 6, no. 8, p. a025247, Aug. 2016.
60. M. Adler, "Mechanisms and Dynamics of Carbapenem Resistance in Escherichia coli," 2014.
61. Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. Pharm Res 2001;18:1391-1399.
62. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.2. baskı. Nobel tıpkitapevleri, 2002; cilt1: sayfa182-93.
63. Kfoury JNS, Araj GF. Recent development in beta lactamases and extended spectrum beta –lactamases. British Journal Medicine 2003;327:1209-13.
64. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm! Trends in molecular medicine. 2012;18:263-72.
65. Watkins R, Papp-Wallace K, Drawz S, Bonomo R. Novel β-lactamase inhibitors: A therapeutic hope against the scourge of multidrug resistance. Frontiers in microbiology. 2013;4:392.
66. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ. Comparative review of the carbapenems. Drugs 2007;67:1027-1052.
67. Shah PM. Parenteral carbapenems. Clin Microbiol Infect 2008;14 Suppl 1:175-180.
68. Şenol E, Karbapenemlerin Yeni Açılımları. ANKEM Derg, 2009; 23 (10): 14-16.
69. Schneider I, Queenan AM, Bauernfeind A. Novel carbapenemhydrolyzing oxacillinase OXA-62 from Pandoraea pnomenusa. Antimicrob. Agents Chemother, 2006; 50: 1330–1335.
70. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases. Clin Microbiol Rev, 2007;20: 440–458.
71. Basoli A, Meli EZ, Mazzocchi P, Speranza V. Imipenem/cilastatin (1.5 g daily) versus meropenem (3.0 g daily) in patients with intra-abdominal infections: results of a prospective, randomized, multicentre trial. Scand J Infect Dis 1997; 29: 503-508.

72. Birnbaum J, Kahan FM, Kropp H, MacDonald JS. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1985;78:3-21.
73. Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985;27:197-231.
74. Endtz HP, van Dijk WC, Verbrugh HA. Comparative in-vitro activity of meropenem against selected pathogens from hospitalized patients in The Netherlands. MASTIN Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:149-156.
75. Alyssa RLetourneau M. Combination beta-lactamase inhibitors, carbapenems, and monobactams. [Available from: <https://www.up>).
76. Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. Expert opinion on pharmacotherapy. 2008;9(1):23-37.
77. R. Dagan, L. Velghe, J. L. Rodda, and K. P. Klugman, "Penetration of meropenem into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 34, no. 1, pp. 175–179, Jul. 1994.
78. D. M. Livermore, A. M. Sefton, and G. M. Scott, "Properties and potential of ertapenem," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 52, no. 3, pp. 331–344, Sep. 2003.
79. D. L. Paterson and D. D. DePestel, "Doripenem," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 49, no. 2, pp. 291–298, Jul. 2009.
80. Başaran S, Korten V. Doripenem: Klinik Uygulamada Yeni Bir Karbapenem. *Klimik Journal/Klimik Dergisi* 2010,23.
81. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and spesific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0. Temmuz 2017.
82. Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):413-431.
83. Haidar G, Clancy CJ, Chen L., Samanta P., Shields RK, Kreiswirth BN, Nguyen MH Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae'ye karşı aktivite ve terapötik nişlerin tanımlanması . *Antimicrob. Ajanlar Chemother*. 2017; 61 doi: 10.1128 / AAC.00642.
84. Tooke CL, Hinchliffe P., Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y., Spencer J.  $\beta$ -Laktamazlar ve  $\beta$ -Laktamaz İnhibitörleri 21. Yüzyılda. *J. Mol. Biol*. 2019 DOI: 10.1016 / J.Jmb.2019.04.002.
85. Codjoe FS, Donkor ES Karbapenem Direnci: Bir gözden geçirme. *Med. Sci*. 2018; 6 : 1. doi: 10.3390 / medsci6010001.

86. Djahmi N, Donyach-Remy C, Pantel A, Dekhil M, Sotto A, Lavigne JP. Epidemiology of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii in Mediterranean Countries. *Biomed Res Int*, 2014; 2014: 305784.
87. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae: Here is the Storm!. *Trends Mol Med*, 2012; 18 (5): 263-72.
88. Aydın E. Enterobacteriaceae klinik izolatlarında karbapenemaz varlığının fenotipik yöntemlerle araştırılması. Osman Gazi Üniversitesi Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, Eskişehir.
89. Sarı H. Karbapenemlere dirençli gram negatif basil izolatlarında imipenem-edta / meropenem-edta disk yöntemi ve modifiye hodge testi ile metallo-beta-laktamaz (mbl) varlığının araştırılması. Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2005, İstanbul.
90. Nordmann P, Cornaglia G. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a call for action. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(5): 411-2.
91. Yıldırım A. Extended Spectrum B-lactamase (G.S.B.L.) Araştırma Yöntemlerinin Karşılaştırılması: E. colive Klebsiella spp. suşlarında Sıklığının Saptanması. Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İstanbul.
92. Gür D. Hastane enfeksiyonlarında önem kazanan Gram olumsuz bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi*, 1997; 1: 38-45.
93. Masova I, Mobasheny S. Kindship and diversification of bacterial penicillin binding proteins and  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 1-17.
94. Quintiliani JR, Courvalin P. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds): 6th Manual of Clinical Microbiology, ed, American Society of Microbiology, Washington. 1995; pp.1308-24.
95. Livermore DM. B-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother*, 1998; 41, 24-4.
96. Yokoyama T, Honda J, Kawayama T, Kajimura K, Ozumi K. Increased incidence of  $\beta$ -lactamase plasmid negative, high level methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Kurume Med J*, 1996; 43 (3): 199-206.
97. Sanders CC, Sanders WE. B-lactam resistance in Gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin Infect Dis*, 1992; 14: 1089-1099.
98. Gür D. Streptococcus pneumoniae: İzolasyon, tanı ve antibiyotiklere direnç. *ANKEM Dergisi*, 1995; 9(3): 243-51.



99. Gür D. Hastane Enfeksiyonlarında Önem Kazanan Gram Olumsuz Bakterilerde Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*. 1997;1:38-45.
100. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin : Abstract: *Nature*.” [Online]. Available: <http://www.nature.com/nature/journal/v146/n3713/abs/146837a0.html>. [Accessed: 11-Aug-2016]
101. Öztürkeri H. *Streptococcus pneumoniae*’de penisiline direnç mekanizmaları. *Klinik Dergisi*, 1997; 10(2): 51-4
102. W. M. Kirby, “EXTRACTION OF A HIGHLY POTENT PENICILLIN INACTIVATOR FROM PENICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCI,” *Science*, vol. 99, no. 2579, pp. 452–453, Jun. 1944
103. J. M. Barnes, “Penicillin and *B. anthracis*,” *J. Pathol. Bacteriol.*, vol. 59, no. 1–2, pp. 113–125, Jan. 1947
104. A. A. Medeiros, “Evolution and Dissemination of  $\beta$ -Lactamases Accelerated by Generations of  $\beta$ -Lactam Antibiotics,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 24, no. Supplement 1, pp. S19–S45, Jan. 1997
105. R. Heymès, A. Lutz, and E. Schrunner, “Experimental evaluation of HR756, a new cephalosporin derivative: pre-clinical study,” *Infection*, vol. 5, no. 4, pp. 259–260, 1977
106. C. H. O’Callaghan, P. Acred, P. B. Harper, D. M. Ryan, S. M. Kirby, and S. M. Harding, “GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 17, no. 5, pp. 876–883, May 1980
107. Livermore DM.  $\beta$ -lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother*, 1998; 41, 24-41
108. Ambler RP. The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 1980; 289:321–331
109. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010; 54: 969–976)
110. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995; 39:1211–1233
111. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 15-22. ). (Tablo 8)
112. D. W. Wareham and D. C. Bean, “In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of

- Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases,” *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 5, p. 10, Apr. 2006
113. C. G. Giske, L. Buarø, A. Sundsfjord, and B. Wretling, “Alterations of porin, pumps, and penicillin-binding proteins in carbapenem resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*,” *Microb. Drug Resist. Larchmt. N*, vol. 14, no. 1, pp. 23–30, Mar. 2008
  114. X, Z. Li, H. Nikaido, and K. Poole, “Role of *mexA-mexB-oprM* in antibiotic efflux in *Pseudomonas aeruginosa*,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 39, no. 9, pp. 1948–1953, Sep. 1995
  115. E. Osano et al., “Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 38, no. 1, pp. 71–78, Jan. 1994
  116. L. Lauretti et al., “Cloning and Characterization of *blaVIM*, a New Integron-Borne Metallo- $\beta$ -Lactamase Gene from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, no. 7, pp. 1584–1590, Jul. 1999
  117. Y. Sumita and M. Fukasawa, “Meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*,” *Chemotherapy*, vol. 42, no. 1, pp. 47–56, Feb. 1996
  118. B. A. Rasmussen et al., “Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 40, no. 9, pp. 2080–2086, Sep. 1996
  119. H. Yigit et al., “Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, no. 4, pp. 1151–1161, Apr. 2001
  120. G. Zilahi, A. Artigas, and I. Martin-Loeches, “What’s new in multidrug-resistant pathogens in the ICU?,” *Ann. Intensive Care*, vol. 6, no. 1, p. 96, Dec. 2016
  121. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2014;32:4-9
  122. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(3):440-58
  123. Maltezou HC, Giakkoupi P, Maragos A, et al. Outbreak of infections due to KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* in a hospital in Crete (Greece). *J Infect*. 2009;58(3):213-219.

124. Samra Z, Ofir O, Lishtzinsky Y, Madar-Shapiro L, Bishara J. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 in a tertiary medical centre in Israel. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(6):525-529
125. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(9):785-796
126. Henry DA, Speert DP. Mechanisms of Resistance to Antibacterial Agents. İçinde: Versalovic J, Carroll KC, Jorgensen JH, Funke G, Landry ML, Warnock DW (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. Vol.1. (10th ed) Washington DC, ASM Press 2011; s: 677-691
127. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa*-a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol*. 2009;58 (9):1133-1148
128. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, Yoshimura F, Kato N (1994). Molecular characterization of an enterobacterial metallo- $\beta$ -lactamase- found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38 (1): 71–78
129. Nordmann P, Poirel L (2002). Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clinical Microbiology and Infection* 8 (6): 321–331
130. Livermore DM (2012). Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram Negative Pathogens. *The Korean Journal of Internal Medicine* 27 (2): 128-142. 143  
Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia
131. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17: 1791–1798
132. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;12(7):695-6
133. Güran M. Karbapenemaz Enzimleri: Türkiyedeki Durum Üzerine Bir Derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2016;36(2):98-105
134. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *BioMed research international*. 2014;2014
135. Poirel L, Özdamar M, Ocampo-Sosa AA, Türkoglu S, Ozer UG, Nordmann P. NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* now in Turkey. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(5):2784-5

136. Kilic A, Baysallar M. The first *Klebsiella pneumoniae* isolate co-producing OXA-48 and NDM-1 in Turkey. *Annals of laboratory medicine*. 2015;35(3):382-3
137. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 821–830
138. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clinical Microbiology and Infection*. 2002;8(6):321-31
139. Özsoy M, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora Derg*. 2001;6(1):3-23
140. A. Kilic et al., “Identification and characterization of OXA-48 producing, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Turkey,” *Ann. Clin. Lab. Sci.*, vol. 41, no. 2, pp. 161–166, 2011
141. Z. Aktaç, &cedil;dem Bal Kayacan, I. Schneider, B. Can, K. Midilli, and A. Bauernfeind, “Carbapenem-Hydrolyzing Oxacillinase, OXA-48, Persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey,” *Chemotherapy*, vol. 54, no. 2, pp. 101–106, 2008
142. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-1798
143. Kılıç Ü, Demiray T, Altındış M. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarının saptanmasında fenotipik ve genotipik metotlar. *ANKEM derg*. 2016;30(2):62-75
144. Ito H., Arakawa Y., Oshuka S., Wacharotayankun R., Kato, N., Ohta, M. metalo-beta-laktamaz geni yayılmasını Plazmid aracılı bla klinik izole suşları arasında IMP Serratia . *J. Antimicrob. Chemother*. 1995; 50 : 503-511. doi: 10.1128 / AAC.39.4.824
145. Nordmann P., Naas T., Poirel L. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae'nin küresel yayılımı . *Emerg. Infect. Dis*. 2011; 17 : 1791–1798. doi: 10.3201 / eid1710.110655
146. Ito H., Arakawa Y., Oshuka S., Wacharotayankun R., Kato, N., Ohta, M. metalo-beta-laktamaz geni yayılmasını Plazmid aracılı bla klinik izole suşları arasında IMP Serratia . *J. Antimicrob. Chemother*. 1995; 50 : 503-511. doi: 10.1128 / AAC.39.4.824
147. Yiğit H., Kraliçe AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A., Biddle JW, Steward CD, Alberti S., Bush K., Tenover FC Roman karbapenem-hidrolize beta-laktamaz, KPC-1, bir karbapenem- dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşu . *Antimicrob. Ajanlar Chemother*. 2001; 45 : 1151-1161. doi: 10.1128 / AAC.45.4.1151-1161.2001
148. Walsh TR, Toleman MA, Piorel L., Nordman P. Metallo-b-laktamazlar: Fırtına öncesi sessizlik? *Clin. Microbiol. Rev*. 2005; 18 : 306-325. doi: 10.1128 / CMR.18.2.306-325.2005

- 149.** Yong D, Tolesman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K., Lee K., Walsh TR Yeni metalo-beta-laktamaz gen, bla (NDM-1) ve yeni bir eritromisin esteraz geninin karakterizasyonu Hindistan'dan *Klebsiella pneumoniae* dizisi tip 14'te benzersiz bir genetik yapı . *Antimicrob. Ajanlar Chemother.* 2009; 53 : 5046-5054. doi: 10.1128 / AAC.00774-09
- 150.** Dortet L., Poirel L., Nordmann P. NDM tipi karbapenemlerin Gram-negatif bakterilerde dünya çapında yayılması. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014 : 249856. doi: 10.1155 / 2014/249856
- 151.** Poirel L., Savov E., Nazli A., Trifonova A., Todorova I., Gergova I., Nordmann P. Bulgaristan'da NDM-1- ve RmtB üreten *Escherichia coli*'nin neden olduğu salgın . *Antimicrob. Ajanlar Chemother.* 2012; 58 : 2472-2474. doi: 10.1128 / AAC.02571-13
- 152.** Walsh TR, Weeks J., Livermore DM, Tolesman MA NDM-1 pozitif bakterilerin Yeni Delhi ortamında yaygınlaştırılması ve insan sağlığı üzerindeki etkileri: Bir çevresel nokta yaygınlığı çalışması. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 : 355-362. doi: 10.1016 / S1473-3099 (11) 70059
- 153.** Patel G., Bonomo RA İlerideki fırtınalı sular: Karbapenemazların küresel olarak ortaya çıkışı. *Ön. Microbiol.* 2013; 4 : 1-17. doi: 10.3389 / fmicb.2013.00048
- 154.** Logan LK, Weinstein RA Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Epidemiyolojisi : Küresel Tehditlerin Etkisi ve Evrimi. *J. Infect. Dis.* 2017; 215 (Ek 1): S28 – S36. doi: 10.1093 / infdis / jiw282
- 155.** Yiğit H., Kraliçe AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A., Biddle JW, Steward CD, Alberti S., Bush K., Tenover FC Roman karbapenem-hidrolize beta-laktamaz, KPC-1, bir karbapenem- dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşu . *Antimicrob. Ajanlar Chemother.* 2001; 45 : 1151-1161. doi: 10.1128 / AAC.45.4.1151-1161.2001
- 156.** Maya JJ, Ruiz SJ, Blanco VM, Gotuzzo E., Guzman-Blanco M., Labarca J., Salles M., Quinn JP, Villegas MV Latin Amerika'daki karbapenemilerin mevcut durumu. *Uzman Rev. Anti Enfeksiyon. Ther.* 2013; 11 : 657-667. doi: 10.1586 / 14787210.2013.811924
- 157.** Poirel L., Bonnin RA, Nordmann P. Karbapenemaz OXA-48'i kodlayan yaygın plazmidin genetik özellikleri. *Antimicrob. Ajanlar Chemother.* 2012; 56 : 559-562. doi: 10.1128 / AAC.05289-11
- 158.** Alp E, Perçin D, Colakoğlu S, Durmaz S, Kürkcü C, Ekincioglu P, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey. *J Hosp Infect* 2013;84(2):178-80

- 159.** Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis* 2017;215(1):28-36
- 160.** Hoxha A, Kärki T, Giambi C, Montano C, Sisto A, Bella A, et al. Attributable mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a prospective matched cohort study in Italy, 2012–2013. *J Hosp Infect* 2016;92(1):61-6
- 161.** O'Neill J. Antimikrobiyal Direnç: Milletlerin Sağlığı ve Zenginliği İçin Bir Krizle Mücadele (HM Hükümeti ve Hoş Geldiniz Vakfı) [(erişim tarihi 20 Temmuz 2019 2014 Çevrimiçi kullanılabilir: [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)]
- 162.** Dünya Sağlık Örgütü DSÖ Yeni Antibiyotiklerin Ar-Ge'si Öncelikli Patojenler Listesi. [(erişim tarihi 20 Temmuz 2019)]; 2017 Çevrimiçi kullanılabilir: <http://www.who.int/bulletin/volumes/94/9/16-020916.pdf>
- 163.** Lee C., Lai CC, Chiang HT, Lu MC, Wang LF, Tsai TL, Kang MY, Jan YN, Lo YT, Ko WC, et al. Tayvan'daki uzun süreli bakım tesislerinin sakinleri ve ortamlarında çok ilaca dirençli organizmaların varlığı. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2017; 50 : 133-144. doi: 10.1016 / j.jmii.2016.12.001. , (Rodriguez-Bano J., Gutierrez-Gutierrez B., Machuca I., Pascual A. Genişletilmiş spektrum-beta-laktamaz-, AmpC- ve karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi . *Clin. Microbiol. Rev.* 2018; 31 : e00079-17. doi: 10.1128 / CMR.00079-17
- 164.** Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2017. ISBN: 9789289052993
- 165.** Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect.*2016;94(4):381-5
- 166.** Dick AW, Perencevich EN, Pogorzelska-Maziarz M, Zwanziger J, Larson EL, Stone PW. A decade of investment in infection prevention: a cost-effectiveness analysis. *Am J Infect Control.* 2015;43(1):4-9.53
- 167.** Oulkheir S, Boumariem H, Dand H, Aghrouch M, Ounine K, Douira A, et al. Antimicrobial activity of four essential oils extracted from plants commonly used in traditional medicine against some clinical strains. *Herba Polonica.* 2019;65(2):22)

168. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva:WHO;2017..).TEZ 40
169. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. (2014). Contemporary diversity of beta-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother.* 58:833–8
170. Berkhout J, Melchers MJ, van Mil AC, Nichols WW, Mouton JW. (2015). In vitro activity of ceftazidime-avibactam combination in in vitro checkerboard assays. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(2):1138–44
171. Levasseur P, Girard AM, Miossec C, Pace J, Coleman K. (2015). In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam combination against Enterobacteriaceae, including strains with well-characterized blactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(4):1931–4
172. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_en.pdf) (US Food and Drug [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/206494s004lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206494s004lbl.pdf))
173. Güran M. Karbapenemaz Enzimleri: Türkiye’deki Durum Üzerine Bir Derleme. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2016;36(2):98-105
174. Tenover FC, Kalsi RK, Williams PP ve ark. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* not detected by automated susceptibility testing. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(8): 1209-13
175. Woodford N, Eastaway AT, Ford M, Leanord A, Keane C, Quayle RM, Steer JA, Zhang J, Livermore DM. Comparison of BD Phoenix, Vitek 2, and MicroScan automated systems for detection and inference of mechanisms responsible for carbapenem resistance in Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(8): 2999-3002
176. Özmen, E. Geyik, Mf. Uluğ, M. Çelen, Mk. Hoşoğlu, S. Ayaz, C. (2010). Yatan Hastalarda İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler Ve Antibiyotik Dirençlerinin Değerlendirilmesi, *Düzce Tıp Derg*, 12(3): 32-39.
177. Işık, F. (2007). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Klebsiella Pneumoniae* Suşlarında Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz Varlığının Saptanmasında Üç Yöntemin (Çift Disk Sinerji, Kombine Disk Ve E-Test) Karşılaştırılması Ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniv. Meram Tıp Fak.*)

178. Al-Muhtaseb, M. Kaygusuz, A. (2008). Kan Kültürlerinden İzole Edilen E.Coli Ve K.Pneumoniae Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığı, *Ankem Derg*;22(4): 175-182
179. Yılmaz, N. Ağuş, Nl. Köse, Ş. Yurtsever, Sg. Öner, Ö. (2009). Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz Salgılayan Escherichia Coli Ve Klebsiella Pneumoniae Suşlarının Ertapenem Ve Diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 39(3-4),80-84
180. Tikveşli S ,(2008). K.Pneumoniae Suşlarında Ctx-M Beta-Laktamazların Fenotipik Ve Moleküler Tanımlanması. Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Denizli
181. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan, Ss. (2011). Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakteriler Ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları, *Erciyes Tıp Derg*, 33(3): 189-196
182. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Spain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* p. 6344 – 6347
183. Giani, T. Pini, B. Arena, F. Conte, V. Bracco, S. Migliavacca, R. The Amclı-Cre Survey Participants. Pantosti, A. Pagani, L. Luzzaro, F. Rossolini, Gm. (2013). Epidemic Diffusion Of Kpc Carbapenemase-Producing Klebsiella Pneumoniae İn Italy: Results Of The First Countrywide Survey, 15 May To 30 June 2011. *Surveillance Ande Outbreaks Reports*
184. Tunçcan, Ög. Tozlu, Kd. Dizbay, M. Hızıl K. (2008). Hastane Kaynaklı Escherichia Coli Ve Klebsiella Suşlarının Ertapenem Ve Diğer Antibiyotiklere Duyarlılığı. *Ankem Derg*, (22):188-92
185. Tikveşli S. (2008). K.Pneumoniae Suşlarında Ctx-M Beta-Laktamazların Fenotipik Ve Moleküler Tanımlanması. Uzmanlık Tezi. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Denizli.
186. Doğantekin E. (2010). Gram Negatif Basillerde Tigesiklinin İnvitro Aktivitesinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, Elazığ.
187. Duman, Y. Kuzucu, Ç. Çuğlan, Ss. (2011). Kan Kültürlerinden İzole Edilen Bakteriler Ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları, *Erciyes Tıp Derg*, 33(3): 189-196
188. Hamaçça, Ö. (2009). Enterobacteriaceae Ailesi Üyelerinde Oxa Tipi Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazların Araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji, İstanbul



- 189.** Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2016;15(1):20
- 190.** Genc O, Aksu E, Gulcan A. The identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae by using molecular assay and phenotyping confirmation tests. *Journal of microbiological methods*. 2016;125:8-11
- 191.** Gaynes RP, Culver DH. Resistance to imipenem among selected gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:10–4.).makale 6
- 192.** Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, Xie L, Yang C, Ma X, Li H, Li W, Zhang X, Liao K, Man S, Wang S, Wen H, Li B, Guo Z, Tian J, Pei F, Liu L, Zhang L, Zou C, Hu T, Cai J, Yang H, Huang J, Jia X, Huang W, Cao B, Wang H. (2018). Epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: Report from the China CRE Network. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e01882-17
- 193.** Pollett S, Miller S, Hindler J, Uslan D, Carvalho M, Humphries R. Phenotypic and molecular characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in anterior health care system in Los Angeles, California, from 2011 to 2013. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(11):4003-9.
- 194.** Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrašević A, Canton R, Carmeli Y, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveillance*. 2013;18(28):20525
- 195.** Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, Fridkin SK. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 996-1011. Epub 2008/10/25
- 196.** Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, Kuşkucu M, Midilli K, Şemen V, Aras S, Yemişen M, Mete B, Özaras R, Saltoğlu N, Tabak F, Öztürk R. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Treatment and survival. *Int J Infect Dis* 2014;26:51-6
- 197.** Yucel Duman, Cigdem Kuzucu, Mehmet Sait Tekerekoglu et al. Changing trends of carbapenem resistance of escherichia coli and klebsiella pneumoniae strains isolated from intensive care units, inpatient services and outpatient's clinics: a five years retrospective analysis Available online 18.06.2018. with doi: 10.5455/medscience. ).makale

- 198.** Yu Y, Yang Q, Xu XW, Kong HS, Xu GY, Zhong BY. Typing and characterization of carbapenem resistant *Acinetobacter calcoaceticus*– *baumannii* complex in a Chinese hospital. *J Med Microbiol* 2004; 53: 653–656
- 199.** Ramette A. Prevalence of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* from 2005 to 2016 in Switzerland. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):159
- 200.** Leung Eddie, Chi Man, Leung Polly Hang Mei, and Raymond Wai Man Lai. Emergence of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii* ST195 Harboring *BlaOXA-23* Isolated from Bacteremia in Hong Kong. *Microbial Drug Resistance* 2019;25(8):1199-1203
- 201.** Savci Ünsal, Özveren Gülşen, Yenişehirli Gülgün, Bulut Yunus, Özdaş Sibel. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının In-Vitro Duyarlılık Durumları Specimens. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Hacettepe Üniversitesi*. 2015. (1):24-29
- 202.** Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, et al. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, Ny. *J Antimicrob Chemother*, 2007; 60 (1):78-82
- 203.** Kuzucu, Ç. Yetkin, F. Görgeç, S. Ersoy, Y. (2011). Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten *Klebsiella Spp.* Ve *E.Coli* Suşlarının Ertapenem Ve Diğer Karbapenemlere Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul.*, 45(1), 28-35
- 204.** Aral M, Kireççi, E. Doğan, Şs. (2011). İdrar Örneklerinden İzole Edilen Grm Negatif Bakteriler Ve Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.*, 41(49), 139-142
- 205.** Çalışkan, E. Aytar, Aa. Güven, Bg. Kaş, E. Dede, A. (2014). Toplum Kaynaklı Üriner Sistem Enfeksiyonuna Neden Olan *E.Coli* Ve *Klebsiella Spp.* Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Varlığının Araştırılması. 11. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Program Ve Bildiri Özeti Kitabı. İstanbul, Pp-23, 140
- 206.** Aytar, Aa. Çalışkan, E. Güven, Bg. Kaş, E. (2014). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *E.Coli* Ve *K.Pneumoniae* İzolatlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Sıklığı Ve Bazı Antibiyotiklere Direnç Oranları. 11. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Program Ve Bildiri Özeti Kitabı. İstanbul, Pp-21, 138.
- 207.** Eser, Kö. Uludağ, Ha. Ergin, A. Boral, B. Şener, B. Hasçelik, G. (2014). İnvazif Enfeksiyonlara Neden Olan Gsbl Pozitif Enterobacteriaceae İzolatlarında Karbapenem Direnci. *Mikrobiyol Bul.*, 48(1), 59-69

- 208.** Guembe, M. Cercenado, E. Alcala, L. Marin, M. Insa, R. Bouza, E. (2008). Evolution Of Antimicrobial Susceptibility Patterns Of Aerobic And Facultative Gram-Negative Bacilli Causing İntra-Abdominal Infections: Results From The Smart Studies 2003-2007. *Rev Esp Quimioter*, 21(3):166-173
- 209.** Karaoğlan, I. Zer, Y. Süner, A. Namıduru, M. (2008). Bazı Enterobacteriaceae Türlerine Ertapenemin İn Vitro Etkinliği. *Ankem Derg*, 22(4), 183-187.
- 210.** Baroud, M. Dandache, I. Araj, Gf. Wakim, R. Kanj, S. Kanafani, Z. Khairallah, M. Sabra, A. Shehab, M. Dbaibo, G. Matar, Gm. (2013). Underlying Mechanisms Of
- 211.** Lu PL, Liu YC, Toh HS, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of gram negative bacteria causing urinary tract infections in Asia Pacific region: 2009-2010 results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(1):37-43
- 212.** Brink AJ, Botha RF, Poswa X, et al. Antimicrobial susceptibility of gram negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART Study 2004-2009): impact of new carbapenem breakpoints. *Surg Infect. (Larchmt)*. 2012;13(1):43-9
- 213.** Kılıç Ç, Güçkan R, Kahveci M, Kayhan Y, Pirhan Y, Özalp T. Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *IntJ Basic Clin Med*. 2015;3(3):125-30
- 214.** Küçükateş E, Gültekin N. Yoğun bakım ünitelerindeyatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları. *Med Bull Haseki*. 2016;54(2):97-102
- 215.** Şafak B, Kılınç O. 2010-2015 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klimik Derg*. 2016;29(2):60-4
- 216.** Şirin MC, Ağuş N, Yılmaz N, ve ark. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(3):269-78
- 217.** Say Coşkun US. Kan kültürlerinden üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*. 2018;32(2):45-52
- 218.** Temiz H, Temiz S, Kaya Ş, Çelen MK. Kan kültürlerindenizole edilen gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci. *Klimik Derg*. 2014;27(2):62-8
- 219.** Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:1099-1106

220. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Derg* 2009; 23: 177-181
221. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B: Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Ankem derg* 2009; 23: 127-132
222. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *Ankem Derg* 2002; 16: 1-3
223. Şesli Çetin E, Kaya S, Cicioğlu Arıdoğan B, Demirci M, Arıkan S, Pakbaşı İ: Ocak 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik direnç durumları, *Ankem Derg* 2005; 19: 52
224. Bayraktar B, Özcan N, Borahan I, Başarı F, Bulut E: Yatan ve ayaktan hastalardan izole edilen üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda antibiyotiklere direnç, *Ankem Derg* 2004; 18: 137-139.)TEZ TARTIŞMA
225. Çetin M, Ocak S, Görür S, Avunduk G: Semptomatik üriner sistem infeksiyonlarında üropatojenler ve izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılığı, *ANKEM Derg* 2006; 20: 169-72
226. Ertuğrul MB, Çolak N: idrardan izole edilen toplum kökenli *Escherichia coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *Ankem Derg* 2004; 18: 161
227. Vurgun N, Ece A, Çetinkaya Z, Şengül AZ, Balkan C: Çocuk idrar yolu enfeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları, *Süleyman Demirel Üniv Tıp Fak Derg* 1996; 3: 77-81
228. Gökçe I, Alpay H, Bıyıklı N, Özdemir N. Urinary tract pathogens and their antimicrobial resistance patterns in Turkish children, *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1327-8
229. Çatal F, Bavbek N, Bayrak O. Antimicrobial resistance patterns of urinary tract pathogens and rationale for empirical therapy in Turkish children for the years 2000-2006, *Int Urol Nephrol* 2008
230. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *Ankem Derg* 2009; 23: 177-181

231. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S, Bilek H. 2004-2006 Yıllarında İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibiyotik Direnci. *Ankem Dergisi*. 2007; 21: 32-36
232. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B: Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının karşılaştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2002; 16: 55-58
233. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, Quale J: Evolution of antimicrobial resistance among *P.aeruginosa*, *A.baumannii* and *K.pneumoniae* in Brooklyn, NY. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60: 78-82
234. Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2011;53:532-540
235. Kilic A, Aktaş Z, Bedir O, Gumral R, Bulut Y, Stratton C, Tang YW, Basustaoglu AC. Identification and Characterization of OXA-48 Producing, Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolates in Turkey. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2011; 41:2-11
236. Yalçın AN: Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç sorununa genel bakış. *Ankem Derg* 2009; 23: 136-142
237. Gülhan B, Özekinci T, Atmaca S: *Escherichia coli* suşlarında on yıl (1996-2006) ara ile antibiyotiklere direnç, *Ankem Derg* 2006; 20: 226-228
238. Taneja N, Chatterjee SS, Singh M, Singh S: Pediatric urinary tract infections in a tertiary care center from North India. *Indian J Med Res* 2010: 101-105
239. Aminzadeh Z, Kashi MS, Sha'bani M: Bacteriuria by extended-spectrum betalactamase- producing *E.coli* and *K.pneumoniae*. *IJKD* 2008; 2: 197-200
240. Kayman T, Ayangil D. Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesinde İzole Edilen *Enterobacteriaceae* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2007; 21: 203-207
241. Landman D, Bratu S, Kochar S, Panwar M, Trehan M, Doymaz M, Quale J: Evolution of antimicrobial resistance among *P.aeruginosa*, *A.baumannii* and *K.pneumoniae* in Brooklyn, NY. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60: 78-82
242. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg*. 2001;15(4):753-759

- 243.** Dizbay M, Tunccan OG, Karasahin O, Aktas F. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. infections in a Turkish university hospital: epidemiology and risk factors. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2014;8:044-049
- 244.** Us E, Tekeli A, Arikan Akan O, Dolapci I, Sahin F, Karahan ZC. [Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated between 2004-2007 in Ankara University Hospital, Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:1-10
- 245.** Labarca J, Poirel L, Ozdamar M, Turkoglu S, Hakko E, Nordmann P. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey. *New Microbes New Infect.* 2014;2(2):50-1. <https://doi.org/10.1002>
- 246.** Munoz-Price L S, Poirel L, Bonomo R A, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(9):785-96
- 247.** Marchaim D, Chopra T, Pogue JM, et al. Outbreak of colistin-resistant, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in metropolitan Detroit, Michigan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):593-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.01020-10>
- Candevir Ulu A, Kurtaran B, Inal AS, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a serious threat in ICUs. *Med Sci Monit.* 2015;21:219-24
- 248.** Hidron AI, Edwards JR, Patel J, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996-1011
- 249.** Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2070-4
- 250.** Saygılı-Pekintürk N, Akgüneş A. Yatan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik direnç oranları: 2011-2015 verileri. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(3):221-8
- 251.** Liste Ü, Nigiz Ş, Çakar A, Altun B, Sancak B, Gür D. Kan kültürlerinden izole edilen 151 *Klebsiella* izolatında mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenen antibiyotiklere direnç oranları (2016-2017). 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 8-12 Kasım 2017, Antalya, PS:117

252. Bouchillon SK, Hoban DJ, Johnson BM. In Vitro Evaluation of Tigecycline and Comparative Agents in 3049 Clinical Isolates: 2001 to 2002, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51: 291-295
253. Karlı, Ş. Ceran, N. Genç, İ. İnan, A. Öztürk, D. Taşdemir, C. Uzun, B. Aksaray, S. Göktaş, P. Toplum ve hastane kaynaklı infeksiyonlardan izole edilen GSBL pozitif *Escherichia coli* suşlarında tigesiklin duyarlılığının araştırılması. *ANKEM Derg.* 2015; 24(4): 209-214
254. Vardar-Ünlü, G. Ünlü, M. Yağmuroğlu, A. Yıldırım D. Efficacy of Tigecycline to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Clinical Specimens. *ANKEM Derg.* 2009;23(1): 22-25
255. Kaya, I. Göker, G. Bal Kayacan, Ç. Gürler, N. Yoğun bakım isolatı Gram negatif bakteri – lerde tigesiklin duyarlılığı. *ANKEM Derg.* 2007; 21(3): 142-145
256. Korten, V. Söyletir, G. Leblebicioğlu, H. Usluer, G. Dünder, D. In vitro activity of tigecycline against pathogens from Turkey-TEST Program 2006. *Int J Antimicrob Agent* 2007;29(Suppl 2): 517
257. Altındış, M. Şafak, B, Demirdal, T, Çetinkaya, Z, Aktepe, OC. Kan kültürlerinden izole edilen etkenlerde tigesiklin duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2007; 21(3):171-174
258. Aktas Z, Kayacan C, Oncul O. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with betalactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48 beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *International journal of antimicrobial agents* 2012; 39 (1): 86-9
259. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of betalactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014; 58 (2): 833-8
260. De Jonge BL, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahm DF, Nichols WW. (2016). In vitro susceptibility to ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 60:3163-3169
261. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, Falagas ME. Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of anti-microbial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(2): 255-68
262. Van Den Bijllaardt W, Schijffelen MJ, Bosboom RW, Stuart JC, Diederer B, Kampinga G, et al. Susceptibility of ESBL *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to

- fosfomycin in the Netherlands and comparison of several testing methods including Etest, MIC test strip, Vitek2, Phoenix and disc diffusion. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(9):2380–7
- 263.** Camarlinghi G, Parisio EM, Antonelli A, Nardone M, Coppi M, Giani T, et al. Discrepancies in fosfomycin susceptibility testing of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various commercial methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019;93(1):74–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.014>
- 264.** Tuon FF, Rocha JL, Formighieri MS, et al. Fosfomycin susceptibility of isolates with blaKPC-2 from Brazil. *J Infect.* 2013; 67(3): 247–9. 15
- 265.** PerrY JD, Naqvi SH, Mirza IA, et al. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(10): 2288–94
- 266.** Fleischmann WA, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In Vitro Activity of Plazomicin Compared to Amikacin, Gentamicin, and Tobramycin against 83 Multidrug-Resistant Aerobic Gram-Negative Bacilli. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64
- 267.** Queenan AM, Bush K . Carbapenemases: the Versatile  $\beta$ -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews.* 2007; 20 (3): 440-458
- 268.** Balkan Il, Aygün G, Aydın S, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *Int J infect Dis.* 2014 Sep; 26: 51-6., 7. .
- 269.** Zubair A. Qureshi, David L Paterson, et al. Treatment Outcome of Bacteremia Due to KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Superiority of Combination Antimicrobial Regimens *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Apr; 56 (4): 2108-13
- 270.** Labarca J, Poirel L, Ozdamar M, Turkoglu S, Hakko E, Nordmann P. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey. *New Microbes New Infect* 2014; 2(2): 50-1.



## 8. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Şekil 1.</b> Görülme sıklığına göre Enterobacteriaceae üyeleri ile gelişen enfeksiyon bölgeleri (27-28).....	8
<b>Şekil 2.</b> $\beta$ -laktam antibiyotikler ve $\beta$ -laktamaz enzimlerinin tarihçesi (60).....	16
<b>Şekil 3.</b> Penisilin molekül yapısı (64). ....	17
<b>Şekil 4.</b> Sefalosporin molekül genel yapısı (64). ....	18
<b>Şekil 5.</b> CRE'de farklı ilaç direnci mekanizmalarının sınıflandırılması.....	23
<b>Şekil 6.</b> Gram pozitif bakterilerde $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin Mekanizması (92). ....	25
<b>Şekil 7.</b> Gram negatif bakterilerde $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direncin Mekanizması (92).....	25
<b>Şekil 8.</b> KPC, NDM ve OXA-48 tipi karbapenemazların dünya üzerinde dağılımı (116). ....	31
<b>Şekil 9.</b> Karbapenemazların substratı, hidrolizi ve karbapenemaz inhibitörleri (122). ....	31
<b>Şekil 10.</b> NDM üreten izolatların dünyada coğrafik dağılımı (137). ....	34
<b>Şekil 11.</b> OXA-48 coğrafi dağılımı (142). ....	35
<b>Şekil 12.</b> Karbapenemlerin tanıtımını ve dünya çapında karbapenemazların görünümünü temsil eden zaman çizelgesi (145). ....	37
<b>Şekil 13.</b> Enterobacteriaceae'deki Karbapenemazların Ülke Ve Bölgelere Göre Küresel Dağılımı (159).....	38
<b>Şekil 14.</b> BD Phoenix (Becton-Dickinson, ABD) otomatize sistem.....	42
<b>Şekil 15.</b> Petriden eküvyon çubuğu ile mikroorganizmanın alınması. ....	42
<b>Şekil 16.</b> Mc Farland cihazı ile bulanıklığın ayarlanması.....	43
<b>Şekil 17.</b> AST indikatör solüsyonunun damlatılması.....	44
<b>Şekil 18.</b> Panellerdeki deliklere bakteri süspansiyonunun boşaltılması.....	44
<b>Şekil 19.</b> BD Phoenix cihazının ana ekran görüntüsü ve paneldeki deliklerin görüntüsü. ....	45
<b>Şekil 20.</b> NMIC/ID 433 Paneli.....	46
<b>Şekil 21.</b> CPO NMIC-505 Paneli.....	47
<b>Şekil 22.</b> Karbapenem dirençli enterobactercea izolatlarının bakteriler göre dağılımı.....	49
<b>Şekil 23.</b> İzolatların kliniklere göre dağılımı. ....	50
<b>Şekil 24.</b> Karbapenem dirençli Enterobactercea İzolatlarının klinik örneklere göre dağılımı. ....	51
<b>Şekil 25.</b> Karbapenem Dirençli Enterobactercea izolatlarının NMIC -505 CPO paneli ve NMIC 433 Panelin antibiyotik duyarlılık profilleri. ....	52

<b>Şekil 26.</b> Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının NMIC-505 CPO paneli ve NMİC 433 Panelin antibiyotik direnç profilleri. ....	53
<b>Şekil 27.</b> NMIC 433 panelinde çalışılmayan NMIN 550 CPO Panelinde çalışılabilen antibiyotikler. ....	54
<b>Şekil 28.</b> Karbapenem Dirençli Enterobactercea izolatlarının antibiyotiklere direnç(%) oranları. ....	55
<b>Şekil 29.</b> Klebsiella Pneumonie NMİC 433 paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları. ....	56
<b>Şekil 30.</b> E. Coli izolatlarının NMİC 433 paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları. ....	57
<b>Şekil 31.</b> Klebsiella Pneumonie NMİC 505 CPO paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları. ....	59
<b>Şekil 32.</b> Escherichia coli NMİC 505 CPO paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları. ....	60
<b>Şekil 33.</b> Karbapenamaz üreten izolatların ambler sınıflarının dağılımı. ....	62

## 9. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> Enterobacteriaceae Ailesinin Sınıflandırılması (21). .....	5
<b>Tablo 2.</b> Karbapenem dirençli <i>K.pneumoniae</i> enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisi algoritması (53). .....	13
<b>Tablo 3.</b> Beta-laktam grupları ve örnekler (63). .....	17
<b>Tablo 4.</b> European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine göre karbapenemaz üreten Enterobacterales için klinik sınır değerler ve tarama eşik değerleri (81). .....	21
<b>Tablo 5.</b> Karbapenemazların moleküler ve fonksiyonel sınıflandırılması (111). .....	29
<b>Tablo 6.</b> Karbapenemaz saptanmasında kullanılan başlıca yöntemler (143). .....	36
<b>Tablo 7.</b> Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının klinik örneklerle göre dağılımı. 51	
<b>Tablo 8.</b> Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının NMİC 433 paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları. ....	58
<b>Tablo 9.</b> Karbapenem dirençli Enterobactercea izolatlarının NMİC 505 CPO paneliyle antibiyotiklere karşı dirençlilik ve duyarlılık durumları. ....	61









