



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIA*
ENFEKSİYONUNUN RİSK
FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fethiye AKGÜL
Samsun
Haziran-2015



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIA*
ENFEKSİYONUNUN RİSK
FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fethiye AKGÜL

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa SÜNBÜL**

**Samsun
Haziran 2015**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmamda ve uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa SÜNBÜL, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki deneyim, öneri ve katkılarını benimle paylaşmış olan değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU, Prof. Dr. Şaban ESEN, Prof. Dr. Cafer EROĞLU, Doç. Dr. Esra TANYEL, Doç. Dr. Nuriye TAŞDELEN FİŞGIN, Doç. Dr. Aydın DEVECİ, Yrd. Doç. Dr. Hava YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. İlkey BOZKURT'a birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, başta servis sorumlu hemşiremiz Cemile TİRYAKİ olmak üzere Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca zorlu tıp fakültesi eğitimim süresinde koşulsuz desteklerini esirgemeyen ve bana güzel bir gelecek sağlamak için ellerinden geleni yapan sevgili annem ve babama, manevi desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Yetkin AKGÜL'e ve Eylül'üme teşekkür ederim.

Dr. Fethiye AKGÜL

ÖZET
KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIA*
ENFEKSİYONUNUN RİSK
FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ

Genel Bilgi ve Amaç: Son yıllarda Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) enfeksiyonu tüm dünyaya yayılmaktadır. Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda, hastalık daha şiddetli seyretmekte, hastanede kalış süresi ve ölüm oranı artmaktadır. KDKP’de risk faktörlerinin belirlenmesi, bu mikroorganizma ile enfeksiyon riski olan hastaların erken tanınması, uygun ampirik tedavi başlanması mortaliteyi azaltabilir. Çalışmamızda, KDKP enfeksiyonu gelişen hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu enfeksiyonun mortalite ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal metod: Çalışma Ocak 2010-Eylül 2014 tarihleri arasında yapılmıştır. En az 72 saat hastanede yatan, kültüründe KDKP üremesi olan ve etken kabul edilerek tedavi başlanan, ≥ 18 yaş hastalar vaka grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu aynı dönemde, aynı servislerde >72 saat yatan, klinik örneklerde KDKP üremesi olmayan hastalar arasından rastgele seçilmiştir. Verilerin analizi SPSS programında yapılmıştır. Sonuçlar, sıklık, yüzde, median (minimum-maximum) aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde sunulmuştur. Kategorik olan değişkenler için Pearson Chi-Square Continuity Correction ve Fisher's Exact testi analizleri kullanılmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerin normallik testi Kolmogrow Smirnov testi ile yapılmıştır. Grup karşılaştırmalarında parametrik yöntemlerden bağımsız iki örnek t testi ile parametrik olmayan yöntemlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Bulgular: KDKP etkeni olan vakaların 3 (%3.2)’ü 2010 yılında, 7 (%7.4)’si 2011 yılında, 5 (%5.3)’i 2012 yılında, 17 (%17.9)’si 2013 yılında ve 63 (%66.9)’ü 2014 yılında tespit edilmiştir. Vaka grubunda ortalama yaş 66 (19-94 yıl) kontrol grubunda 58 (21-87 yıl) olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Vaka grubunda hastaların %47.4’ü, kontrol grubunda ise hastaların %18’i kaybedilmiştir ($p<0.001$). Akut böbrek yetmezliği tanısı ($p<0.05$), steroid kullanımı ($p<0.05$), diare öyküsü ($p<0.05$), mekanik ventilasyon ($p<0.05$), trekeostominin olması ($p:0.001$), idrar sondası ($p<0.05$), santral venöz kateter ($p<0.001$) veya nazogatrik tüp ($p<0.001$) gibi invaziv araç kullanımı, acil operasyon

öyküsü (p:0.005), kan ürünleri kullanımı (p<0.001), total parantral nutrisyon (p<0.05), hastanede yatış öyküsü (p<0.05), karbapenem (p<0.05), glikopeptid (p<0.001), kolistin (p<0.05) ve piperasilin tazobaktam (p<0.05) kullanımı KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir. KDKP gelişmemesi açısından; glikopeptid kullanılmaması (OR:0.143; %95 CI:0.031-0.674; p<0.05), steroid kullanılmaması (OR:0.244;%95 CI:0.072-0.822; p<0.05), trekeostominin olmaması (OR:0.06;%95 CI:0.006-0.614; p<0.05) koruyucu faktörler olarak bulunmuştur.

Sonuç: KDKP izolatu ile gelişen enfeksiyon sıklığı hastanemizde giderek artmaktadır. Bu etken ile gelişen enfeksiyonlarda mortalite diğer mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyonlara göre daha yüksektir. Hastalarda komorbid durumlar ve invaziv girişimler KDKP enfeksiyon sıklığını artırmaktadır. KDKP ile gelişen enfeksiyonları önlemek amacıyla gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılmalı, komorbid durumu olan hastalarda ampirik tedavide KDKP göz önünde bulundurulmalı ve sürveyans sonuçları yakın takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, risk faktörleri, invaziv girişim

Dr.Fethiye AKGÜL, Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi , Samsun, 2015

ABSTRACT

ASSOCIATION OF CARBAPENEM RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIA INFECTION WITH RISK FACTORS AND MORTALITY

Background: Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infection has been spreading worldwide in the recent years. The disease course is more severe and duration of hospital stay and rate of mortality are increased in infections caused by resistant microorganisms. Defining the risk factors in CRKP, early diagnosis of patients with a risk of infection with this microorganism and starting an appropriate empirical treatment may decrease mortality. The aims of this study are to define the risk factors in patients who develop CRKP infection and to determine the correlation between this infection and mortality.

Material and method: This study was performed between January 2010 and September 2014. Patients who were older than 18 years, stayed in hospital at least for 72 hours, had growth of CRKP in cultures and started to receive treatment after CRKP being accepted as the agent were included in the case group. Control group was randomly selected among the patients who were admitted to the hospital and stayed in the same wards for longer than 72 hours and who had no growth of CRKP in clinical samples. Results were presented as frequency, percentage, median (minimum-maximum) and arithmetic mean \pm standard deviation. For categorical variables, Pearson Chi-Square Continuity Correction and Fisher's Exact test analyses were used. For non-categorical variables, normal distribution was tested by Kolmogorov Smirnov test. In group comparisons, independent two samples t-test among parametric methods and Mann-Whitney U test among non-parametric methods were used.

Findings: Among the cases with a causative agent of CRKP, 3 (3.2%), 7 (7.4%), 5 (5.3%), 17 (17.9%) and 63 (66.9%) cases were detected in the years 2010, 2011, 2012, 2013 and 2014, respectively. Mean age was 66 years (19-94 years) in the case group while it was 58 years (21-87 years) in the control group ($p < 0.05$). The rate of mortality was 47.4% and 18% in the case group and control group, respectively ($p < 0.001$). Detected risk factors for development of CRKP infection were; the diagnosis of acute

renal failure ($p<0.05$), steroid use ($p<0.05$), history of diarrhea ($p<0.05$), mechanical ventilation ($p<0.05$), use of invasive items such as the presence of a tracheostomy ($p<0.001$), urinary catheter ($p<0.05$), central venous catheter ($p<0.001$) or nasogastric tube ($p<0.001$), history of emergent operation ($p<0.005$), use of blood products ($p<0.001$), total parenteral nutrition ($p<0.05$), history of hospital admission ($p<0.05$), and use of a carbapenem ($p<0.05$), glycopeptide ($p<0.001$), colistin ($p<0.05$) or piperacillin and tazobactam ($p<0.05$). Preventive factors for the development of a CRKP infection were found to be ;avoiding the use of glycopeptides (OR:0.143; %95 CI:0.031-0.674; $p<0.05$) and steroids (OR:0.244;%95 CI:0.072-0.822; $p<0.05$) and absence of a tracheostomy (OR:0.06;%95 CI:0.006-0.614; $p<0.05$).

Result: Frequency of infections with CRKP isolate is progressively increasing in our hospital. The rate of mortality in infections developing with this agent is higher when compared to infections developing with other microorganisms. Comorbidities and invasive interventions increase the frequency of CRKP infections in the patients. To prevent infections developed with CRKP, unnecessary invasive interventions should be refrained from, CRKP should be considered in the empirical treatment of patients with comorbid conditions and results of surveillance should be closely monitored.

Key words: Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, risk factors, invasive intervention

Dr.Fethiye AKGÜL, Thesis in Residency, Ondokuz Mayıs University, Samsun, 2015

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

BOS: Beyin omirilik sıvısı

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

DHP-1: Dehidropeptidaz-1

EDTA: Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

EKK : Enfeksiyon kontrol komitesi

ESBL: Genişlemiş Spekturumlu Beta-laktamaz

GES: Guiana Extended Spectrum

IMI: İmipenem-Hydrolyzing

INICC: International Infection Control Consortium

KDKP: Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae*

KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase

MBL: Metallo Beta-laktamaz

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

MHT: Modifiye hodge testi

MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*

NDM-1: New Delhi Metallo Beta-laktamaz

NMC: Not Metalloenzyme Carbapenemase

OMP: Outer Membrane Protein

PBP: Penisilin Bağlayan Proteinler

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SHV: Süifidril Hiper Variabl

TAK: Trekeal aspirat kültürü

TEM: Temioniera

VIM: Verona integronunda MBL

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET... ..	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. MİKROBİYOLOJİ.....	3
2.2. BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER.....	5
2.2.1. KARBAPENEMLER.....	5
2.3. BETA LAKTAMAZ ENZİMLERİ VE SINIFLANDIRILMASI.....	7
2.4 KARBAPENEM DİRENCİ.....	13
2.4.1. İlacın Hücre İçinde Etkin Konsantrasyona Ulaşamaması.....	13
A) Porin Değişimi.....	13
B) Eflüks Pompa Sistemi.....	13
2.4.2.Hedef PBP Değişimleri.....	14
2.4.3.Karbapenemleri Hidroliz Eden Enzimlerin Varlığı (Karbapenemazlar).....	14
a. İntrinsik (kromozomal) Karbapenemazlar.....	16

b. Ekstrinsik (kazanılmış) Karbapenemazlar.....	16
Sınıf A Beta-laktamazlar.....	17
Sınıf B Beta-laktamazlar.....	20
Sınıf C Beta-laktamazlar.....	23
Sınıf D Beta-laktamazlar.....	23
3.TEDAVİ.....	25
4.EPİDEMİYOLOJİ.....	29
5.AMAÇ.....	35
6.GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
7.BULGULAR.....	38
8. TARTIŞMA.....	44
9.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR.....	54
EKLER.....	70

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- Karbapenemlerin Gruplandırılması.....	6
Tablo 2- Beta-laktamazlarının Sınıflandırılması.....	10
Tablo 3- Güncellenmiş Beta-laktamaz Grupları ve Genel Özellikleri.....	11
Tablo 4- Enterobacteriaceae’larda KPC ve NDM Tipi Beta-laktamazlar.....	18
Tablo 5- <i>Klebsiella pneumoniae</i> ’nın Antibiyotik Duyarlılığı.....	20
Tablo 6- Olgularda Kültür Pozitifliği ve Klinik Örneklere Göre Dağılım.....	39
Tablo 7- Yaş, Cinsiyet ve Prognoz ile İlgili Değişkenler.....	39
Tablo 8- Komorbid Hastalıklar.....	40
Tablo 9- Hastalara Uygulanan Girişimler.....	40
Tablo 10- Hastaların Sağlık Bakımı İle İlişkili Parametreleri.....	41
Tablo 11- Hastalara Kullanılmış Olan Antibiyotikler.....	41

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1- EMB agarda <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
Şekil 2-Modifiye Hodge Testi.....	19
Şekil 3-Çift Disk Sinerji Testi.....	23
Şekil 4-Avrupa’da Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae’ların Coğrafik Dağılımı.....	29
Şekil 5- Dünya Genelinde NDM-1 Üreten Bakterilerin Dağılımı.....	30
Şekil 6- KPC Beta-laktamazların Küresel Dağılımı.....	31
Şekil 7- OXA-48 Tipi Direncin Coğrafik Dağılımı.....	32
Grafik 1- Vakaların Yıllara Göre Dağılımı.....	38

1.GİRİŞ

Klebsiella pneumoniae önemli Gram negatif bakteriyel patojenlerden biridir. 1980'lerde geniş spektrumlu sefalosporinlerin klinik kullanımının yaygınlaşmasından sonra dünya çapında hastane ve toplum kaynaklı Enterobactriacea cinsi bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) sıklığı da artmıştır (Pitout ve ark., 2005; Prabaker ve Weinstein, 2011). ESBL üreten *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak karbapenem grubu antibiyotikler kullanılmıştır (Endimiani ve ark., 2004).

Son yıllarda Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) enfeksiyonu endişe verici bir şekilde tüm dünyaya yayılmaktadır. KDKP ilk olarak 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin Kuzey Karolina eyaletinde tespit edilmiştir (Yiğit ve ark., 2001). KDKP izolatları mevcut birçok antimikrobiyale dirençlidir. Bu izolatlar çoğunlukla polimiksin ve tigesikline duyarlıdır. Bir kısmı ise aminoglikozidlere duyarlı olmasına rağmen bunlara da direnç hızla artmaktadır (Marchaim ve ark., 2011; Chen ve ark., 2012).

Klebsiella pneumoniae; gastrointestinal sistem, deri ve nazofarenkste bulunabilir ve üriner sistem enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, hastane kaynaklı pnömoni, primer bakteriyemi gibi enfeksiyonlara neden olabilir (Landman ve ark., 2012; Tzouvelekis ve ark., 2012; Shilo ve ark., 2013).

Öncelikle KDKP hastane kaynaklı enfeksiyonlarla sınırlı görünüyor olmasına rağmen, uzun süreli bakım merkezleri gibi farklı sağlık ünitelerinde yayılabilmektedir. KDKP suşları ile gelişen bakteriyemide mortalite oranı %30-%50 gibi oldukça yüksektir (Schwaber ve ark., 2008; Borer ve ark., 2009; Mouloudi ve ark., 2010; Souli ve ark., 2010).

KDKP'de risk faktörlerinin belirlenmesinin, erken ve uygun ampirik tedavi başlama ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Patel ve ark., 2008).

A.B.D'de ulusal sağlık hizmeti ağı 2009-2010 yılları arasında KDKP'nin %12'ye ulaştığını rapor etmiştir (Sievert ve ark., 2013). Bazı Avrupa ülkelerinde,

özellikle Yunanistan, İtalya ve ülkemizde, KDKP izolatları en önemli hastane enfeksiyonu etkeni haline gelmiştir. Sınırlı antibiyotik seçeneğinden dolayı bu enfeksiyonda mortalite oranı yüksektir (Nordmann ve ark., 2009).

Rosenthal ve ark. (2014), 43 ülkede yapmış oldukları uluslararası bir çalışmada 2007-2012 yılları arasında *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında seftazidim ve imipenem direncinin Türkiye’de daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Dizbay ve ark. (2014) yaptığı çalışmada; nozokomiyal *Klebsiella* izolatlarının sıklığının artmadığı; ancak KDKP sıklığının arttığı görülmüştür. Bu durumun nedeni olarak; dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşunun klonal yayılımına bağlı bir salgın olabileceği düşünülmüştür. Bazı *Klebsiella* suşlarında OXA-48 enzimi tespit edilmiş, ancak tüm suşların moleküler analizi yapılmamıştır .

Epidemik potansiyele sahip KDKP izolatlarının hastanede yayılımı muhtemelen hasta transferi sırasında olmaktadır. Dolayısıyla, vankomisine dirençli enterokokların kontrolü için gösterilen çabaların benzeri, dirençli *Klebsiella* türlerini belirlemek ve sınırlamak için de gösterilmelidir; bu patojenlerin yayılımının engellenmesi amacıyla ulusal düzeyde sıkı gözetim ve etkili enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır (Us ve ark., 2010).

Özger ve ark. (2012), hastanelerinde *Klebsiella* türleri arasındaki karbapenem direncinin artış göstermesinin en önemli nedeni olarak kliniklerinde endemik olan *Acinetobakter spp*, *Pseudomonas spp* ve ESBL pozitif enterik bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin sık kullanımından kaynaklandığını düşünmektedir. Yapılan başka birçok çalışmada da karbapenem kullanımının KDKP gelişimi açısından risk faktörü olduğu görülmüştür (Falagas ve ark., 2007; Hussein ve ark., 2009; Atmış, 2011; Wu ve ark., 2011).

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak 2010 ile Eylül 2014 tarihleri arasında hastaneye başvuran hastaların verileri incelenerek yapılmıştır. KDKP ile enfekte olan hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi ve mortalite üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.MİKROBİYOLOJİ

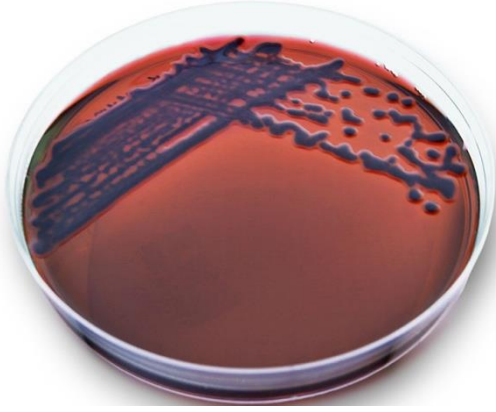
Enterobacteriaceae ailesine ait Gram negatif bakteriler grup içerisinde klinik örneklerden en sık izole edilen bakteri grubunu oluşturmaktadır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında klinik önemi olan izolatların %50'sini, laboratuvarında izole edilen Gram negatif basillerin yaklaşık %80'ini, bakteriyel gastroenteritlerin %65-70'ini, septisemilerin %50'sini, üriner sistem izolatlarının %70'den fazlasını oluşturmaktadır (Erdem, 1999).

Enterobacteriaceae *spp.* enterik bakteriler olarak da adlandırılır ve normal intestinal florada, içme suyunda, toprakta ve çürümekte olan sebzelerde de bulunur. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* gibi bazı türler insanlar için daima patojen iken; *Klebsiella spp*, *Escherichia spp* başka vücut lokalizasyonlarında fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır (Köşker, 2010).

Enterobacteriaceae *spp* ' nin özellikleri;

- Aerob veya fakültatif anaerob
- Hareketli veya hareketsiz flajellalı
- Sıklıkla gaz üretimi ile birlikte glukoz fermentasyonu yaparlar
- Oksidaz negatif, katalaz pozitif, nitratı nitrite indirgerler
- Sporsuz, en iyi MacConkey agarında ürer
- Gram negatif basillerdir (Erdem, 1999).

Klebsiella cinsi, Enterobacteriaceae'nin genel özelliklerine sahiptir. Geniş polisakkarit kapsülleri vardır, buna bağlı olarak besiyerlerinde M kolonilerini oluştururlar ve tümü hareketsizdir. Triptofandan indol oluşumu negatif, laktoz fermentasyonu ve üreaz enzimi pozitifdir (Friedman, 2002)(Şekil 1).



- ✓ Eozin metilen blue (EMB) agarda *Klebsiella pneumoniae* kolonileri
- ✓ Laktoz pozitifliği ve mukoid görünümü

Şekil 1. EMB agarda *Klebsiella pneumoniae*
(<http://www.chm.msu.edu> adresinden erişilmiştir.)

Klebsiella cinsi içinde 3 tür insanlarda hastalık yapar. Bunlar; *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Klebsiella granulomatis* 'tir (Podschun ve Ullmann, 1998). En sık enfeksiyon etkeni olan tür *Klebsiella pneumoniae* 'dır. Bu bakteri normalde %5-38 oranında sağlıklı insanların bağırsak ve solunum yolu florasında bulunur (Friedman ve ark., 2002).

Klebsiella pneumoniae, birincil patojen olarak üriner sistem enfeksiyonu, karaciğer absesi ve pnömoniye neden olur. Bu enfeksiyonların yanında yara enfeksiyonları, intravasküler ve diğer invazif alet ilişkili enfeksiyonlar, safra yolu enfeksiyonları, peritonit ve menenjit de yaparlar (Garcia de la Torre ve ark., 1985; Geerdes ve ark., 1992; Bishara ve ark., 2002). *Klebsiella pneumoniae* için başlıca virülans faktörü mukoid koloni oluşturmadan sorumlu olan ve 70'den fazla antijenik varyantı olan polisakkarid kapsülüdür (Podschun ve Ullmann, 1998). *Klebsiella pneumoniae* 'nın tüm suşları penisiline spesifik kromozomal genlerin beta-laktamaz üretmesinden dolayı ampisiline dirençlidir (Haeggman ve ark., 1997). Buna ek olarak hastane izolatları plazmidle taşınan direnç genleri sayesinde birçok antibiyotiğe dirençlidir. *Klebsiella pneumoniae* plazmid aracılı ESBL üreten yaygın mikroorganizmalardan biridir ve tedavi başarısızlığı ve mortalite ile ilişkili bakteriyemiden sorumludur (Tumbarello ve ark., 2006).

Çoklu ilaç direnci olmayan basillerin tedavisinde birinci kuşak sefalosporinler, penisilin/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, trimetoprim-sulfametoksazol, florokinolon ve aminoglikozidler kullanılabilir. Çoklu ilaç direnci olan, özellikle ESBL

üreten suşlarda ise 4. kuşak sefalosporin ve karbapenemler gibi sınırlı sayıda seçenek vardır (Andraca ve ark., 1993).

2.2. BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam grubu antibiyotikler, geniş etki spektrumları, mikroorganizmalar için yüksek ve seçici toksisiteleri, tüm yaş gruplarında uygulanabilir olmaları, diğer grup antibiyotiklere göre relatif olarak düşük yan etki insidansları ve tüm vücut sıvılarına olan üstün dağılım özellikleri nedeniyle günümüzde en çok reçete edilen antibiyotikler olmuştur (Roy ve ark., 1983).

Bu grupta bulunan antibiyotikler;

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Karbapenemler
- Monobaktamlar
- Beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar

Gereksiz, uygunsuz, yoğun antibiyotik kullanımı ve hastanelerde yeterli düzeyde enfeksiyon kontrol yöntemlerinin uygulanmaması nedeniyle bakterilerin bu antibiyotiklere olan direnci yıllar içinde hızla artmıştır (Roy ve ark., 1983).

Karbapenemler beta-laktam grubu antibiyotikler içinde en geniş spektrumlu, hızlı bakterisidal etkili antibiyotiklerdir.

2.2.1. KARBAPENEMLER

Karbapenemler *Streptomyces cattleya*'dan elde edilen tienamisin molekülünden üretilen sentetik moleküllerdir. 1970'li yılların sonunda keşfedilmiştir.

Mikroorganizmalardan; Gram pozitif etkenlerden; hemolitik streptokoklara, penisilin duyarlı ve bazı penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarına ve metisilin duyarlı stafilokoklara etkilidir. Karbapenemler, Gram negatif, aerop mikroorganizmalardan Enterobacteriaceae ailesine, *P. aeruginosa* ve Acinetobacter suşlarının çoğuna, ayrıca beta-laktamaz yapan *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*

gonorrhoeae ve *Mycobacterium avium intracellulare* suşlarına etkilidir. Metisilin dirençli stafilokok suşları, *Burkoldheria cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chylamidia spp* ve *Mycoplasma spp* karbapenemlerin etki spektrumunun dışında kalmaktadır (Şenol, 2008).

Karbapenemler etki spektrumuna göre üç gruba ayrılır. Bu grupta yer alan antibiyotikler Tablo 1’de gösterilmiştir. Birinci grup karbapenemler; ertapenem ve panipenemdir, toplumdan kazanılmış ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. İkinci grupta yer alan karbapenemler; imipenem, meropenem, biapenem ve doripenemdir, nonfermantatif Gram negatif mikroorganizmalara etkili olması nedeniyle hastane enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Üçüncü grupta yer alan karbapenem ise CS-023 tür, ikinci grubun etkinliğine ek olarak metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)’a karşı da etkilidir (Bassetti ve ark., 2009). İmipenem, insan renal tübüllerinde bulunan dehidropeptidaz-1 (DHP-1) adlı bir enzim tarafından hidrolize uğratılmaktadır. Bu nedenle, bir DHP-1 inhibitörü olan silastatinle birlikte verilmesi gerekmektedir. Meropenem, imipenemden farklı olarak DHP-1 enzimine karşı dayanıklı olduğu için tek başına kullanılır. Meropenem ve imipenem’in antibakteriyel etki spektrumu benzerdir. Ancak meropenem’in Gram pozitiflere karşı etkisi imipenem’e göre daha düşük, Gram negatiflere etkisi ise daha yüksektir. Ertapenem diğer karbapenemlere göre daha dar etki spektrumuna sahip yeni bir karbapenemdir. Ertapenem çoğu Enterobacteriaceae ve anaeroblara etkilidir. Ancak *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* ve Gram pozitif bakterilere özellikle de enterokok ve penisilin dirençli pnokoklara daha az etkilidir. Ertapenem’in bu duyarlılık özelliğinden dolayı, anerob ve aerobların neden olduğu toplum kökenli pnmoni, idrar yolu enfeksiyonu, toplum kökenli intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Ertapenem’in proteine bağlanma oranı diğer karbapenemlere göre daha yüksektir.

Tablo 1- Karbapenemlerin Gruplandırılması

Grup 1	Grup 2	Grup 3
Ertapenem	İmipenem	CS-023
Panipenem	Meropenem	
	Biapenem	
	Doripenem	

Enterobacteriaceae ailesi içinde, KDKP suşları son yıllarda dünyanın birçok bölgesinde sıklıkla izole edilmektedir. Bu izolatların hemen hemen mevcut tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli olduğu ve hastanelerde epidemilere yol açtıkları bildirilmektedir (Kitchel ve ark., 2009).

Son yıllarda Enterobacteriaceae'larda özellikle *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'de karbapenem direnci tüm dünyada olduğu gibi hastanemizde de artmıştır.

2.3.BETA LAKTAMAZ ENZİMLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı en çok görülen direnç, bakterilerin bu antibiyotikleri inaktive eden beta-laktamaz enzimlerini sentezlemesi ile oluşmaktadır (Livermore, 1995).

Gram negatif bakterilerden *E. coli*'de ilk saptanan ve dar spektrumlu beta-laktamaza TEM adı verilmiştir. Beta-laktamazlar Gram negatif basillerde yaklaşık 25 yıl boyunca birkaç çeşit ile sınırlı kalırken, 1978'den sonra pek çok yeni beta-laktamaz antibiyotiğin (sefamisinler, karbapenemler, sulfonlar ve monobaktamlar) kullanıma girmesi ve tanımlama yöntemlerinde gelişme olması ile birlikte beta-laktamazların sayı ve çeşidinde hızlı bir artış gözlenmiştir (Medeiros, 2000).

Pitton tarafından 1980'lerin başında *Klebsiella*'larda plazmid kaynaklı bir beta-laktamaz enzimi tanımlanmış ve adına SHV-1(sülfidril hiper variabl) denmiştir. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 dar spektrumlu plazmid kaynaklı ilk saptanan betalaktamazlardır. Almanya'da 1983 yılında *Klebsiella pneumoniae* suşlarında, daha sonra diğer Enterobacterlerde üçüncü kuşak sefalosporinleri de parçalayan plazmid kaynaklı bir beta-laktamaz bulunmuştur. Bu yeni beta-laktamaz *Klebsiella spp*'lerde sık bulunan SHV-1 tipi beta-laktamazdan mutasyonla oluşan SHV-2 enzimi olarak adlandırılmıştır (Özsoy ve ark., 2001).

Günümüzde 500'den fazla beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Beta-laktamazlar, hidrolitik etki spektrumlarına, inhibitörlere karşı duyarlılıklarına, aminoasit ve nükleotid dizilimine, kromozom veya plazmid aracılı olarak kodlanmalarına,

biyokimyasal özelliklerine, izoelektrik noktalarına göre sınıflandırılmışlardır (Livermore, 1995).

Günümüzde bu sınıflandırmalardan en çok ikisi kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi, 1980'de Ambler tarafından moleküler yapılarına, enzimleri kodlayan aminoasit ve nükleotid dizilerine dayanan sınıflandırmadır (Ambler, 1980). Buna göre beta-laktamazlar dört sınıfa ayrılmışlardır. Bu sınıflandırmada 4 grup mevcuttur; bunlar sınıf A, B, C ve D. Bu sınıflandırmaya karbapenamazlardan bahsedilirken değinilecektir.

Bush ve ark. (1995) tarafından geliştirilmiş olan ikinci sınıflandırma ise substrat profilleri ve beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlılık gibi biyokimyasal özellikleri esas kriter alınarak yapılan sınıflandırmadır. Bugün için en geçerli sınıflandırma olarak kabul edilmektedir. Bu sınıflandırma dört gruba ayrılarak incelenmiştir ve Tablo 2'de verilmiştir. Bu sınıflama 2010 yılında güncellenmiş olup Tablo 3'de gösterilmiştir (Bush ve Jacoby, 2010).

Grup 1: Moleküler sınıflamada sınıf C'de yer alan bu serin beta laktamazların birçoğu kromozomal olarak kodlanan sefalosporinazlardır. Kromozomal AmpC enzimleri yanında plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1 gibi beta-laktamazlar da bu grupta yer almaktadır (Livermore, 1995).

Grup 2: Serin beta-laktamazlar en geniş kategoriyi oluşturmaktadır. Tüm moleküler sınıflandırmaya göre sınıf A ve D'de yer almaktadır. Bu beta-laktamaz penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize etmelerine göre alt gruplara ayrılır (Medeiros, 1997).

Grup 3: Metallo-beta-laktamazlar olarak da adlandırılır. Moleküler sınıflandırmada sınıf B'de yer alan bu enzimler, penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemleri hidrolize ederler. Aktif merkezlerinde çinko içeren grup 3 enzimler beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezken, EDTA ile inaktive olurlar (Shibata ve ark., 2003).

Grup 4: Bu grup klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazları içerir. Yapıları tam olarak saptanamamış olan bu enzimler henüz moleküler olarak

sınıflandırılmamışlardır. *Burkholderia cepacia*'daki beta-laktamazlar bu gruba dahildir (Webber ve Piddock, 2003).

Tablo 2- Beta-laktamazlarının Sınıflandırılması (Bush ve ark., 1995)

Beta-laktamaz grubu	Alt grup	Moleküler sınıf (Ambler)	Substrat	Özellikler
1		C	Sefalosporinler	Çoğunlukla Gram-negatif bakterilerdeki kromozomal enzimler Klavulanik asitle inhibe olmaz
2		A,D		Birçoğu klavulanik asitle inhibe olur
	2a	A	Penisilinler	Stafilokok ve enterokoklardaki penisilinazlar
	2b	A	Penisilinler, Sefalosporinler	Çoğunlukla Gram-negatif Bakterilerdeki geniş spektrumlu betalaktamazlar
	2be	A	Penisilinler, dar ve geniş spektrumlu Sefalosporinler	Oksiiminosefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar
	2br	A	Penisilinler	Oksiiminosefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar
	2c	A	Penisilinler	Karbesilini hidroliz eden enzimler
	2d	D	Penisilin, Oksasilin	Oksasilini hidroliz eden Klavulanik asit ile az inhibe olurlar
	2e	A	Sefalosporinler	Klavulanik asit ile inhibe olan Sefalosporinazlar.
	2f	A	Penisilin, Sefalosporin, Karbapenemler	Karbapenemleri hidroliz eden, aktif bölgede serin içeren ve klavulanik asit ile inhibe olan enzimler
3	3a,3b,3c	B	Karbapenemler dahil birçok beta-laktam	Matallo-beta-laktamazlar.
4		?	Penisilinler	Diğer gruplara girmeyen enzimler

Tablo 3- Güncellenmiş β - Laktamaz Grupları ve Genel Özellikleri(Bush ve Jacoby, 2010)

Bush-Jacoby grubu(2009)	Bush-Jacoby-Medeiros grubu(1995)	Moleküler sınıf(Alt sınıf)	Ayrıştırıcı substratlar	İnhibe edenler		Tanımlayıcı özellikler	Tipik enzimler
				KA/TZB	EDTA		
1	1	C	Sefalosporinler	H	H	Sefalosporinler benzilpenisilinlerden daha fazla hidrolize olur	E.coli Amp C, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	DE	C	Sefalosporinler	H	H	Seftazidime ve sıklıkla diğer oksimino -Beta- laktamların artmış hidrolizi	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penisilinler	E	H	Benzilpenisilinlerin sefalosporinlerden daha fazla hidrolizi	PC1
2b	2b	A	Penisilin, erken sefalosporinler	E	H	Benzilpenisilin ve sefalosporinlerin benzer hidrolizi	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	E	H	Oksimono- β - laktamların (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, aztreonam) artmış hidrolizi	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	H	H	Klavulanik asit,sulbaktam ve tazobaktama direnç	TEM-30, SHV-10
2ber	DE	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	H	H	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama dirençle beraber oksimino- β - aktamların artmış hidrolizi	TEM-50
2c	2c	A	Karbenisilin	E	H	Karbenisilin artmış hidrolizi	PSE-1, CARB-3
2ce	DE	A	Karbenisilin, sefepim	E	H	Karbenisilin, sefepim ve sefpiromun artmış hidrolizi	RTG-4

Bush-Jacoby grubu (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros grubu (1995)	Moleküler sınıf (Alt sınıf)	Ayrıştırıcı substratlar	İnhibe edenler		Tanımlayıcı özellikler	Tipik enzimler
				KA/TZB	EDTA		
2d	2d	D	Kloksasilini	De	H	Kloksasilini ve oksasilinin artmış hidrolizi	OXA-1, OXA-10
2de	DE	D	Geniş spektrumlu sefalosporin	V	H	Kloksasilini veya oksasilin ve oksimino-β-laktamları hidrolize eder	OXA-11, OXA-15
2df	DE	D	Karbapenemler	V	H	Kloksasilini veya oksasilin ve karbapenemleri hidrolize eder	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Geniş spektrumlu sefalosporin	E	H	Sefalosporinleri hidrolize eder. Klavulanik asit ile inhibe olur ama aztreonam ile olmaz	CepA
2f	2f	A	Karbapenemler	De	H	Karbapenemler, oksimino-Beta-laktamlar ve sefamisinlerin artmış hidrolizi	KPC-2, IMI-1 SME-1
3a	3	B(B1) B(B3)	Karbapenemler	H	E	Karbapenemleri içeren ancak monobaktamları içermeyen geniş spektrumlu hidroliz	IMP-1, VIM-1 CcrA, IND-1 L1, CAU-1, G0B-1 FEZ-1
3b	3	B2	Karbapenemler	H	E	Karbapenem hidrolizine yatkınlık	CphA, Sfh-1
DE	4	Bilinmeyen					

KA:Klavulanik asit,**TZB:**Tazobaktam,**DE:**Dahi Edilmemiştir,**H:**Hayır,**E:**Evet,**De:**Değişken

2.4 KARBAPENEM DİRENCİ

Karbapenemlere karşı direnç mekanizmaları üç ana başlıkta toplanabilir.

2.4.1. İlacın Hücre İçinde Etkin Konsantrasyona Ulaşamaması

A) Porin Değişimi

Antibiyotiklerin etki gösterebilmesi için öncelikle hedeflerine ulaşması gereklidir. Örneğin, beta-laktam ajanlar PBP'lere bağlanabilmek için sitoplazmik zarın dış yüzüne ulaşmalıdır. Peptidoglikan tabaka, geniş aralıkları nedeniyle antibiyotiklerin bakteri hücrelerine girişine engel oluşturmaz. Ancak Gram negatif bakterilerin dış zarı, antibiyotikler ve ortamdan alınacak diğer moleküller için yarı geçirgen bir engel oluşturmaktadır. Bu nedenle, dış zar yapısı tüm Gram negatif bakterilere Gram pozitiflerden farklı bir avantaj sağlar. Küçük hidrofilik moleküller dış zardan ancak içi su dolu kanalcıklar olan porinler aracılığı ile geçebilir.

Özellikle *P. aeruginosa* suşlarındaki temel direnç mekanizması porin değişiminden kaynaklanmaktadır. Bu suşlarda karbapenemler için özel bir porin olan OprD'nin (Outer Membrane protein) kaybı direnç gelişimine yol açmaktadır. Bir haftalık imipenem tedavisi sonrası *P. aeruginosa* suşlarının %50'sinde OprD geninde mutasyon saptanmıştır (Rew, 1989). Porin kaybıyla ve kromozomal Amp C beta-laktamazlarının aşırı üretimi ile oluşan imipenem direnci *Enterobacter spp.*'de tanımlanmıştır (Lee ve ark., 1991).

K. pneumoniae'da ise porin kaybı ve plazmid aracılı AmpC beta-laktamazın (ACT-1) varlığıyla direnç oluşur (Bradford ve ark., 1997). *Klebsiella spp.*'de porin kaybıyla birlikte SHV (sülfidril hiper varyabl) tipi ESBL'ler ile ilişkili karbapenem direncine ait birkaç rapor bildirilmiştir (Rasmussen ve Bush, 1997). *K. oxytoca* ve *K. pneumoniae*'daki OmpK35 ve OmpK36 porin kayıpları, AmpC enzim kaybı karbapenem direncine neden olmaktadır (Chen ve ark., 2009).

B) Eflüks Pompa Sistemi

Gram negatif bakterilerde dış membranda bulunan enerji bağımlı kanallarla periplazmik alana giren antibiyotiğin dışarı pompalanmasıdır.

Yapılan çalışmalar eflüks pompa sistemlerinin *P. aeruginosa* ve birçok başka Gram negatif bakterinin çoklu ilaç direncinde belirgin rol oynadığını göstermektedir. *P. aeruginosa*'da çoklu ilaç direncine neden olan dört eflüks pompa sistemi olduğu belirlenmiştir. MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN, ve MexX-MexY-OprM. Bu eflüks pompaların farklı substrat özgüllükleri mevcuttur ve üretim ve aktiviteleri enfeksiyonlarda sık görülen faktörlerle arttırılabilirler (örneğin: bakteri inokulumunun büyük olması, düşük pH ve büyümenin durağan fazı) (Webber ve Piddock, 2003).

2.4.2.Hedef PBP Değişimleri

Tek başına nadir görülür, genellikle diğer mekanizmalar ile birlikte dir.

2.4.3.Karbapenemleri Hidroliz Eden Enzimlerin Varlığı (Karbapenemazlar)

Karbapenemazlar, karbapenem direnci ile sonuçlanan karbapenem hidrolize edici beta-laktamazlardır. Bu enzimlerin çoğu yalnız karbapenem grubu antibiyotikleri değil diğer bazı ajanları da hidrolize ederler. Diğer beta-laktamazlara kıyasla metalloenzimler karbapenemlere afinitesi daha fazla olduğu için “karbapenemaz” olarak adlandırılmaktadır. Karbapenemaz enzimi salgılayan ve porin mutasyon olan bir suşun duyarlılık paternleri eş olabilmesine rağmen, buradaki mekanizma porin mutasyonuna bağlı bozulmuş geçirgenlik mekanizmasından farklıdır. 1990 öncesinde tanımlanan karbapenem hidroliz eden enzimlerin tümü kromozomal olarak bilinmesine rağmen 1991 yılında Japonya'dan plazmid aracılı metallo-beta-laktamazlar bildirilmiştir (Amyes, 1997; Nordmann ve Poirel, 2002).

Karbapenemler için Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) 2010 yılında enterik Gram negatif bakteriler için yeni MİK (Minimum inhibitör konsantrasyonu) ve disk difüzyon eşiklerini yayınlamıştır (Wayne, 2010). Buna göre, enterik Gram negatif bakterilerde ertapenem ve meropenem diskleri etrafındaki inhibisyon zon çapları <22 mm olması veya MİK değerlerinin ertapenem için $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$ ve diğer karbapenemler için $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ olarak saptanan suşların karbapenemaz aktivitesi açısından araştırılması önerilmektedir. Karbapenemaz aktivitesinin belirlenmesinde değişik karbapenem moleküllerinin karşılaştırıldığı çalışmada meropenemin daha özgün, ancak ertapenemin daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Ertapenemin herhangi bir test tarafından duyarlı

bulunmaması, imipenem ve meropenem göre daha duyarlı bir göstergedir. Öte yandan ertapenem, imipenem ve meropenemden daha düşük özgüllüğe sahiptir. Çünkü AmpC ve GSBL gibi diğer beta-laktamazların üretimi ve azalmış permeabilite imipenem ve meropenemden daha çok ertapenem MİK değerlerini değiştirir. Bu nedenle karbapenemaz aktivitesinin fenotipik olarak belirlenmesinde tarama amacıyla ertapenem kullanılması önerilmektedir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde birden fazla risk faktörü taşıyan hastaların hayatı tehdit eden enfeksiyonların tedavisinde karbapenem kullanımı zorunlu ise MİK değerlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (Budak ve ark., 2012).

SENTRY antimikrobiyal sürveyans programı sonuçlarına göre 2007-2009 yılları arasında karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* oranı % 5.3'dür ve bu izolatların % 3.8'inin karbapenemaz ürettiği tespit edilmiştir (Castanheira ve ark., 2011). Ülkemizde 2000-2003 yılları arasında dokuz merkezin katıldığı MYSTIC çalışmasının sonuçlarına göre enterik Gram negatif bakterilerin genel olarak meropenem %99.3, imipenem %97.6 duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir. Yine, 2007 yılında yapılan çok merkezli HİTİT-2 çalışmasının sonuçlarına göre *E. coli* suşlarında karbapenem direnci gözlenmezken, *K. pneumoniae* suşlarında imipenem direnci %3.2 olarak belirlenmiştir. EARRS-2008 çalışması ise Türkiye'de karbapenem direncinin %1-5 arasında olduğunu bildirmiştir. Türkiye'de 2000 yılından sonra yayınlanan toplum kökenli enterik Gram negatif bakterilerin izolatlarını irdeleyen derlemede ise imipenem direnci *E. coli* suşlarında %0-3 aralığında (ortanca değer %1), *Klebsiella* suşlarında ise %0-5 aralığında (ortanca değer %0) olarak bildirilmiştir (Budak ve ark., 2012).

Hastanemizde enfeksiyon kontrol komitesi hemşireleri tarafından Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Programı Yazılımı olan 'infiline' a hasta verilerinin girişi yapılmaktadır. Bu program 2014 ocak ayından itibaren kullanılmaktadır. Merkezimizde 01.01.2014 - 31.05.2015 tarihleri arasında 306 hastada *K. pneumoniae* etkeni izole edilmiş ve bunların 112 si karbapenem dirençli bulunmuştur ve direnç yüzdesi %36.6 olarak hesaplanmıştır (<http://infiline.saglik.gov.tr/> adresinden 01.06.15 tarihinde erişildi). 2014 yılı öncesinde ulusal hastane enfeksiyonları ağı (UHESA) kullanılmakta idi. Bu programdan alınan verilere göre 2010 yılında hastanemizde tüm mikroorganizmalara karşı karbapenem direnci oranı; %28.9, sonrasında sırasıyla 2011

yılında %35.8, 2012 yılında %36.5, 2013 yılında %34.3 olarak tespit edilmiştir (uhes.saglık.gov.tr adresinden 01.06.15 tarihinde erişildi).

Karbapenemazlar intrinsik (kromozomal) veya ekstrinsik (kazanılmış) olabilirler.

a. İntrinsik (kromozomal) Karbapenemazlar

Bu grupta; *B. cereus* II, *Bacteroides fragilis*'in CcrA, *B.cepacia*'nın PCM-1, *S. maltophilia*'nın L1, *Chryseobacterium indologenes*'in IND-1-4, *Chryseobacterium meningosepticum*'un BlaB enzimleri sayılabilir. Bunların tümü Bush sınıflandırmasında grup 3'te yer alan metallobetalaktamaz (MBL)lardır (Bush ve ark., 1995).

Katalitik aktivite çinko iyonuna bağlıdır ve Ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) ile birleştiğinde kaybolur. Diğer moleküler sınıflara (A, C ve D) ait beta laktamazlar çinko içermezler, serin bazlı mekanizmaları vardır ve birkaç istisna dışında önemli kromozomal karbapenemaz etkinlikleri yoktur (Bush ve ark., 1995).

Sınıf B beta-laktamazlar *S. maltophila*, *Flavobacterium odoratum*, *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*, *C. indologenes*, *A. hydrophilia*, *A. sobria*, *A. salmonicida*, *L. gormanii* ve *B. cereus*'da yaygındır.

Karbapenemleri hidrolize eden betalaktamaz enzim genlerinin çoğu kromozomal olarak kodlanır. Bu durum bu enzimlerin yavaş yayılımını ve böylece karbapenemlere karşı beta-laktamaz aracılıklı direncin artmasının yavaş olmasını açıklar. Yine de direnç paternleri değişebilir. Uzun yıllardır nadir olarak bilinen enzimler beta-laktam antibiyotiklerin kullanımına gerçek ve artan oranda tehdit oluşturabilir. Düşük düzey direncin ne kadar beta-laktamaz aracılıklı olduğu bilinmemektedir. Fakat yüksek düzey direnç beta-laktamaz ile ilgilidir.

b. Ekstrinsik (kazanılmış) Karbapenemazlar

Ambler moleküler sınıflandırma sisteminde karbapenemazlar amino asit homolojisine göre sınıflandırılmışlardır. Bu direnç kapsamına giren karbapenemazlar, Ambler moleküler sınıflamasına göre A, B veya D moleküler sınıflarına ait olabilir (Nordmann ve Poirel, 2002). Moleküler sınıf B kazanılmış karbapenemazlar *Acinetobacter spp*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter spp*'de, moleküler sınıf D *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp*'de, moleküler sınıf A ise *Enterobacterler*'de saptanmıştır (Poirel ve Nordmann, 2002; Poirel ve ark., 2004). Sınıf A, C ve D beta-

laktamazlar aktif bölgelerinde bir serin rezidüsü taşırlar, ancak sınıf B enzimleri aktivite için çinkoya ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle sınıf B karbapenemazlar MBL olarak adlandırılırlar. Sınıf A, B ve D daha çok plazmid kaynaklı, sınıf C sefalosporinazlar ise çoğunlukla kromozomal kaynaklı dirençten sorumludur (Budak ve ark., 2012).

Sınıf A Beta-laktamazlar

Sınıf A beta-laktamazlarda direnç kromozomal veya plazmid kaynaklı olabilir. Sınıf A beta-laktamazlar aktif bölgelerinin 70. pozisyonunda serine ihtiyaç göstermeleri ile karakterize, öncelikle penisilinleri hidroliz eden beta-laktamazlardır (Shibata ve ark., 2003). Bunlar; imipenem, meropenem, penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonoma direnç gelişmesine neden olan ve tazobaktam ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlı olan enzimlerdir. Bu grupta Gram negatif bakterilerde en sık bulunan TEM, SHV ve CTX-M tipi (karbapenemi hidrolize etmeyen) penisilinaz ve sefalosporinazlar yer almaktadır. Sınıf A beta-laktamaz etkinlik gösteren (karbapenemaz dahil) diğer beta-laktamazlar NMC (not metalloenzyme carbapenemase) ve IMI (imipenem-hydrolyzing)'dir (Jacoby ve ark., 2005; Walther-Rasmussen ve Hoiby, 2007).

Sınıf A beta-laktamazlar tüm beta-laktamları hidrolize eder. Sefoksitin ve seftazidim için zayıf fakat belirlenebilir bir hidroliz söz konusudur. ESBL'ler ile karıştırılabilir. Her iki grupta geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize ederler. Farklı karbapenem hidroliz aktivitesi ve bu aktivitenin klavulanik asit ve tazobaktam tarafından sadece zayıf inhibisyon göstermesidir (Budak ve ark., 2012).

NMC ve IMI beta-laktamazlar bu gruba dahildir. SME (*Serratia marcescens* enzyme) az sayıda bir grup *S. marcescens* izolatında tespit edilmiştir, IMI ve NMC *Enterobacter* izolatlarında tespit edilmiştir, bunlar Bush 2f grubu olan ve Sınıf A adında sınıflandırılmış enzimlerdir (Rasmussen ve ark., 1996; Pottumarthy ve ark., 2003; Queenan ve ark., 2006). Bu grup ayrıca plazmidde kodlanmış olan enzimler KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) ve GES (Guiana extended spectrum) enzimlerini içerir. GES *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*'da tanımlanmıştır (Yigit ve ark., 2001; Poirel ve ark., 2002; Jeong ve ark., 2005; Walther-Rasmussen ve Hoiby, 2007).

Sınıf A karbapenemazlar içinde en çok klinik önemi olan KPC'dir. KPC tipi beta-laktamaz klinik önemi olmasının yanında sık görülmektedir. Karbapenem dirençli enterobacteriacealarda diğer sık görülen beta-laktamaz NDM tipi beta-laktamazdır. Bu iki tip beta-laktamazın özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4'te verilmiştir (Sidjabat ve ark., 2011).

Tablo 4- Enterobacteriaceae'lar ve KPC/NDM Tipi Beta-laktamazlar

Özellikler	KPC	NDM
Beta-laktamaz tipi	Serin	Metallo-Beta-laktamaz
Ambler sınıflaması	A	B
En sık etkilenen tür	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Daha az sıklıkla etkilenen türler	<i>E. coli, E. cloacae</i>	<i>E. coli, E. cloacae</i>
En sık MLST tipi	ST258	Değişken
Coğrafik merkez	Kuzey doğu ABD	Hindistan, Pakistan
Etkilenen beta laktam antibiyotikler	Penisilinler, sefalosporinler Karbapenemler	Penisilinler, sefalosporinler Karbapenemler
Fenotipik belirleme	Modifiye hodge testi (MHT)	Bilinmiyor(MHT muhtemelen pozitif)
İnhibitörleri	Boronik asit	EDTA

EDTA: ethylene diamine tetraacetic acid.

MLST: multilocus sequence typing

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

Karbapenemaz aktivitesini gösteren uygulanması kolay fenotipik yöntemlerden birisi Modifiye hodge testi (MHT) dir. Bu test imipenem duyarlı *E. coli* suşunun MBL üreten bir bakteriyle birlikte bulunduğu inhibisyon zonunun daralmasıyla karakterizedir (Walsh ve ark., 2005).

MHT'i CLSI tarafından en az bir geniş spektrumlu sefalosporin alt grubundaki antibiyotiklerden birine direnç (örneğin; sefoperazon, sefotaksim, seftazidim, seftizoksim ve seftriakson) veya karbapenem MİK değerlerinde yükselme ve inhibisyon zon çaplarında azalma olması durumunda önerilmekte idi. Ancak son güncelleme ile karbapenem inhibisyon zon çapları ve MİK değerlerinin belirlenmesi yeterli kabul edilmektedir. Rutin olarak dilüsyon yöntemlerinin çalışılmadığı laboratuvarlarda KPC, OXA ve MBL gibi enzimlerin hepsini birden tespit edebilmesi ve uygulaması kolay bir test olması nedeniyle MHT'i kullanışlı bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (Budak ve ark., 2012).

Test için 0.5 McFarland standardına uygun hazırlanan *E. coli* ATCC 25922 süspansiyonları 1/10 oranında Mueller Hinton buyyonda seyreltikten sonra Mueller Hinton Agar (MHA) plağına ekilir. Ertapenem, imipenem veya meropenem disklerinden biri plak merkezine yerleştirilir. Bir öze veya eküvyon ile 18-24 saatlik

kültürlerden üretilmiş olan test bakterisi alınarak diskin kenarından dışarı doğru 20-25 mm uzunluğunda düz bir çizgi şeklinde ekilir ve plaklar etüvde 18-20 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilir. Bu plakta, test bakterisinin çizgisi ile inhibisyon zonunun kesişme noktasındaki üreme artışına bakılır. Üremede artış varlığı karbapenemaz üretimi pozitif olarak değerlendirilir. Şekil 2’de karbapenemaz üreten bir bakteriye ait MHT sunulmaktadır (Budak ve ark., 2012).



Şekil 2. Modifiye Hodge Testi

Sınıf A karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae’ların laboratuvar ortamında tespit edilmesi güç olabilir. Üçüncü jenerasyon sefalosporinlere duyarlı imipeneme dirençli saptanan izolatlarda, SME, NMC veya IMI (*Enterobacter* türlerinde) beta-laktamaz üretimi olasılığını akla getirmelidir (Rasmussen ve ark., 1996; Pottumarthy ve ark., 2003; Queenan ve ark., 2006). Ancak yapılan bir çalışmada KPC üreten *K. pneumoniae* suşlarının % 87’sinin karbapenemlere in vitro duyarlı olduğu bildirilmiştir (Tenover ve ark., 2006).

KPC üreten *K. pneumoniae* ile gelişen enfeksiyonlar çoğunlukla; invaziv araç uygulanan hastalarda sistemik enfeksiyonlar şeklinde veya özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda üriner enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır (Bratu ve ark., 2005; Marchaim ve ark., 2008). Yapılan çalışmalarda, KPC üreten *K. pneumoniae* suşlarında spesifik bir virülans faktörü saptanamamış olmakla birlikte, bir çalışmada bu suşlarla enfeksiyon gelişen hastalardaki ölüm oranı, imipeneme duyarlı *K. pneumoniae* ile infekte olan hastalara oranla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur

(Marchaim ve ark., 2008). KPC üreten *K. pneumoniae* ile ilgili saptanmış olan risk faktörleri; uzun süreli hastanede veya yoğun bakımda yatış, invaziv araç kullanımı, bağışıklık yetmezliği ve çoklu antibiyotik kullanımı olarak saptanmıştır (Woodford ve ark., 2004; Bratu ve ark., 2005). Çok merkezli bir çalışmada, KDKP suşu ile infekte olduğu saptanan 58 hastanın sadece 12'sinin öncesinde karbapenem tedavisi almış olduğu, fakat tüm hastaların diğer beta-laktam antibiyotiklerden veya florokinolonlardan birini almış olduğu tespit edilmiştir (Bratu ve ark., 2005).

Ülkemizde yapılan ve hastane kökenli Gram negatif bakterilerde antibiyotik direncini irdeleyen çok merkezli çalışmalarda; *K. pneumoniae*'nin çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 5'de gösterilmiştir (Eraksoy ve ark., 2007; Gür ve ark., 2008).

Tablo 5- *Klebsiella pneumoniae*'nin Antibiyotik Duyarlılığı (%)

Seftriakson	Seftazidim	Sefepim	İmipenem	Sefoperazon-Sulbaktam	Piperasilin tazobaktam	Siprofloksasin
31	25	21	1	18	22	
41	55	22	15		27	29

Türkiye'nin komşu ülkelerinde KPC tipi karbapenamaz yaygın olarak görülmesine rağmen Türkiye'de yakın zamana kadar tespit edilmemiştir. Ancak Labarca ve ark. (2014), tarafından Kasım 2012'de 80 yaşında Romanya'dan İstanbul'a tedavi amacıyla gelen bir bayan hastanın trekeal aspirat örneğinden KPC üreten *K. pneumoniae* izole edilmiştir .

Sınıf B Beta-laktamazlar

Sınıf B beta-laktamazlar metallo-beta-laktamaz (MBL) olarak da bilinirler, bu isim beta-laktamazın etkin hidrolizi için çinkoya ihtiyaç duymaları sebebiyle verilmiştir. Sonuç olarak MBL'ler tazobaktam, klavulonat ve sulbaktam ile inhibe edilemezken EDTA (iyon şelatörü) ile inhibe edilebilmektedir (Bush ve ark., 1995). İlk MBL, IMP-1; 1990 yılında Japonya'dan bildirilmiştir (Watanabe ve ark., 1991). Takibinde, edinilmiş MBL'lerin ek grupları tespit edilmiştir; IMP, VIM, GIM, SPM ve SIM. Her MBL grubunda birkaç adet varyant mevcuttur (örneğin, IMP grubunda 19 varyant vardır) (Walsh ve ark., 2005; Poirel ve Nordmann, 2006).

Yeni bir MBL geni, New Delhi metallo-beta-laktamaz (NDM-1), taşıyan Enterobacteriaceae izolatları ilk olarak 2009 yılında *K. pneumoniae* kaynaklı bir

enfeksiyon sebebiyle hospitalize edilmiş bir hastada Hindistan’da tanımlanmıştır (Yong ve ark., 2009). Takip eden dönemlerde Pakistan ve Hindistan arasında gezmiş ve tıbbi prosedür uygulanmış olan hastalarda da bildirilmiştir (Kumarasamy ve ark., 2010). Daha sonraki vakalar Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika’dan bildirilmiştir; yayılımın etkin plazmid transferine bağlı olabileceği düşünülmüştür (CDC, 2010). İzolatlar *E. coli* ve *Enterobacter cloacae*’yi de içermektedir (Kumarasamy ve ark., 2010). NDM-1 için risk faktörleri yakın zamanda karbapenem kullanımı, invazif üriner ve venöz kateter kullanımını ve ağır hastalığı içermektedir (Deshpande ve ark., 2010).

Ocak ve Nisan 2013 tarihleri arasında İstanbul’da bir hastanede ardışık 22 tane karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatı tespit edilmiştir. Karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* izolatlarında OXA-48, KPC-2, ve NDM-1, *Enterobacter cloacae* izolatlarında NDM-1, *E. coli* izolatlarında OXA-48 tespit edilmiştir. Çoğu OXA-48 üreten *K. pneumoniae* ile NDM-1 üreten *E. cloacae* arasında klonal benzerlik bulunmuştur (Poirel ve ark., 2014). Yanık ve ark. (2013), yaptığı çalışmada içinde 3 suşun KDKP olduğu 210 dirençli suşta NDM-1 geni araştırılmış ancak pozitif suş bulunmamıştır .

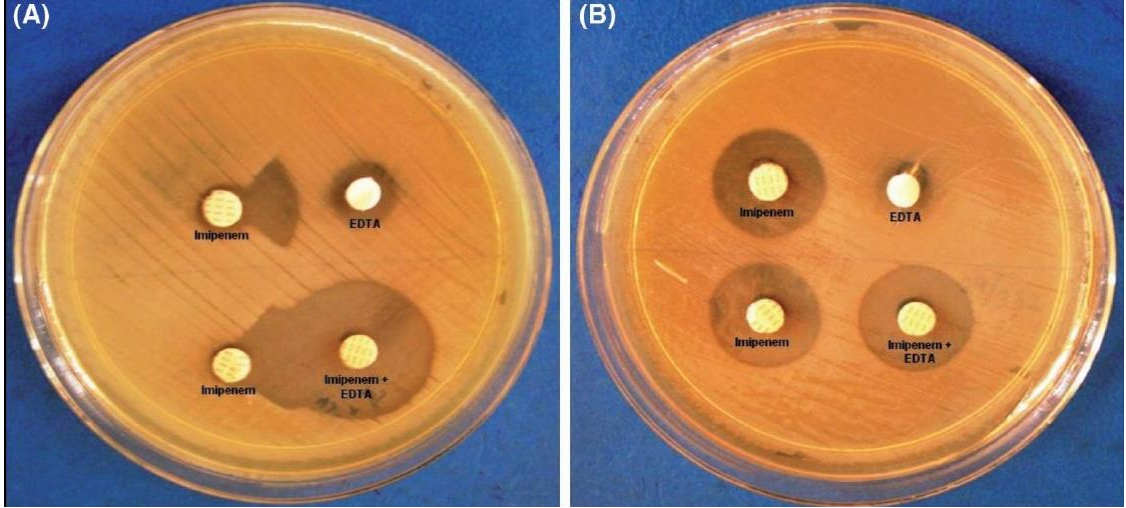
Başka bir MBL, Verona integronunda kodlanmış bir MBL (VIM), 2010 yılında karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşu ile enfekte bakteriyemik bir hastada tanımlanmıştır. İzolat *K. pneumoniae*’yı tedavi etmek için kullanılan birçok antimikrobiyale dirençli olarak sonuçlanmıştır. Dirençli suşa rağmen, hasta 26 gün sonra hastaneden taburcu edilmiştir (CDC, 2010). Yine Slovakya’da panresistan NDM-1 üreten *P. auriginosa* suşu tespit edilmiş ve uygunsuz tedaviye rağmen hasta sonuç başarılı olmuştur (Kulkova ve ark., 2015).

MBL üreten mikroorganizmaların laboratuvarında tespit edilmesi zor olabilmektedir, bu izolatların çoğu 2010 yılı öncesi duyarlılık tanımlarına göre karbapenemlere duyarlı olarak sonuçlanmaktadır (Franklin ve ark., 2006). Bunun yanında, MBL; E-testi (ticari olarak bulunabilen bir test) karbapenemlere gerçekten dirençli olan MBL üreten organizmaları tutarlı olarak tespit edememektedir (Walsh ve ark., 2005). Bu sebeple, MBL üreten mikroorganizmalar karbapenem duyarlılık test sonuçlarından bağımsız olarak karbapenem dirençli kabul edilmelidir (Naas ve ark., 2005).

MBL üreten polimiksin dirençli *K. pneumoniae* suşlarında bildirilmiştir (Antoniadou ve ark., 2007). Dizbay ve ark. (2014), yaptığı çalışmada kolistin dirençli izolat tespit edilmemiş ancak yapılan bazı çalışmalarda kolistine düşük düzey direnç oranları gösterilmiştir. Bu nedenle kolistin direnç oranlarının yakın takip edilmesi gerektiği düşünülmektedir .

İmipenem ve EDTA disklerini veya iki karbapenem diskini (birine EDTA konulmuş şekilde) kullanan kombinasyon disk testlerinin, MBL'yi tespit ettiği rapor edilmiştir (Lee ve ark., 2003; Pitout ve ark., 2005; Galani ve ark., 2008). Ancak, bu metodlar belirgin karbapenem duyarlılığı olan mikroorganizmalarda MBL tespiti için her zaman güvenilir değildir (Jernigan ve ark., 2012). Daha duyarlı bir MBL tespit metodu 3 bileşenli bir besiyeri kullanılarak yapılmasıdır. İmipenem ve EDTA ile ikili disk sinerji testi, iki imipenem diskini içeren kombine bir disk (bir diskte ayrıca EDTA var) ve aztreonam duyarlılığını tespit etmek için bir aztreonam diski kullanılır. Bu metod hem karbapenem duyarlı, hem de karbapenem dirençli izolatlarda MBL varlığını tespit edebilmektedir ve bu metodun genotipik geçerliliğinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %98'dir. Uzmanlar; hem seftazidime hem de tikarsilin klavulonata dirençli, karbapeneme duyarlı izolatların MBL testi açısından değerlendirilmesini önermektedir (Franklin ve ark., 2006). Çift disk sinerji testi örneği şekil 3'te gösterilmiştir.

MBL genleri (örn; blaVIM veya blaIMP) için özgül primerlerle PCR amplifikasyonunu kullanan genotipik belirleme MBL üreten organizmalar için kesin bir metoddur (Yan ve ark., 2001). Ancak bu metodlar klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmamaktadırlar.



Şekil 3. Çift Disk Sinerji Testi (A: MBL pozitif, B: MBL negatif)
(www.ijmm.org adresinden erişilmiştir.)

Sınıf C Beta-laktamazlar

Ambler moleküler sınıflandırmasına göre moleküler sınıf C, Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel gruplandırmasına göre Grup 1'deki beta-laktamazlar AmpC tipi beta-laktamazlar olarak adlandırılır. AmpC tipi beta-laktamazlar türe özgü, kromozomal olarak kodlanan enzimlerdir. Ayrıca plazmidler üzerinde de taşınabilir ve transfer edilebilirler. İndüklenebilir veya yapısal özellik gösteren bu enzimler sefalosporinleri penisilinden daha etkin parçalamaktadır (Balıkçı, 2007).

Sınıf D Beta-laktamazlar

Sınıf D beta-laktamazlar aynı zamanda oksasilini de (penisilinden ziyade) hidrolize etmeleri nedeniyle OXA-tip enzimler olarak adlandırılmaktadır (Walther-Rasmussen ve Hoiby, 2006). Bu gruptaki enzimler klavulonat, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta laktamaz inhibitörlerinden değişik oranlarda etkilenmektedirler. OXA karbapenemaz taşıyan klinik izolatlardan çoğunluğu *A. baumannii* suşlarıdır ve bu enzimlere sahip olan *A. baumannii* suşları tüm dünyadan bildirilmiştir (Turton ve ark., 2006; Walther-Rasmussen ve Hoiby, 2006; Vahaboglu ve ark., 2006). OXA tip karbapenemazların çoğu imipenem ve özellikle meropeneme zayıf hidrolitik aktivite gösterir (Budak ve ark., 2012).

OXA tipi karbapenemazların laboratuvar ortamında tespiti çok güçtür, OXA tipi karbapenemaz tespitinde klinik laboratuvarlar için uygun olan herhangi bir tarama

metodu mevcut değildir. Tarama amacıyla kullanılacak bir PCR metodu geliştirilmiştir (Yan ve ark., 2001).

Türkiye’de OXA tipi karbapenamazlar özellikle de OXA-48 sık görülmektedir. OXA 23-27-49 (grup 1), OXA 24-25-26-40-72 (grup 2), OXA-51 (grup 3), OXA-58 (grup 4) *Acinetobacter spp*’de karbapenem direnci ile ilişkili iken, OXA-48 (grup 5) *E.coli*, *Klebsiella spp.* ve *Citrobacter spp*’de karbapenem direncine neden olmaktadır (Budak ve ark., 2012). OXA-48 ilk olarak İstanbul’da *K. pneumoniae* salgınında tespit edilmiştir. Daha sonrasında İstanbul’da bir üniversite hastanesinde OXA-48 üreten karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşu ile oluşan hastane kaynaklı salgın bildirilmiştir (Carrer ve ark., 2008). 2004-2007 yılları arasında izole edilen *K. pneumoniae* suşlarından yapılan bir çalışmada OXA-48 oranı % 26.9 (7/26), 2012 yılında yapılan başka bir çalışmada da % 18.6 (22/118) olarak tespit edilmiştir (Aşık ve ark., 2012). 2012 yılında yapılan yaklaşık dört yıllık bir analizde 238 OXA-48 pozitif *K. pneumoniae* suşu belirlenmiştir (Biçmen ve ark., 2012).

3.TEDAVİ

KDKP'nin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak seçenekler kısıtlıdır ve maalesef yakın gelecekte bu sorunun çözülebileğine dair umut ışığı yoktur.

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların neredeyse tüm beta laktam/beta laktamaz inhibitörlerine, sefalosporinlere, aminoglikozidlere ve kinolonlara dirençli olduğu bilinmektedir. Tedavi kültür antibiyogram sonuçlarına göre yapılmalıdır. Ancak kültür sonuçlarını beklemek zaman kaybı yaratacağından dolayı hastaya hemen ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Antibiyotik duyarlılığında kolistin veya polimiksin B, aztreonam, tigesiklin ve üriner sistem izolatları için fosfomisin mutlaka olmalıdır.

KDKP'nin hem enfeksiyona hem de kolonizasyona neden olduğu bilinmektedir. Hastane kaynaklı sporadik enfeksiyonlardan sorumlu olduğu gibi epidemilere de yol açabilmektedir. Bu mikroorganizmalar solunum yolu, abdominal sürüntü, kateter, abse, kan kültürü, idrar ve cerrahi yara örneklerinden izole edilmiştir (Herbert ve ark., 2007).

Son yıllarda yaygınlığı artan KDKP'nin karbapenem dışında birçok antibiyotiğe de dirençli olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KDKP örneklerinin hepsinin tigesiklin ve polimiksin dışındaki tüm antibiyotiklere dirençli olduğu tespit edilmiştir (Us ve ark., 2010).

KPC taşıyan *K. pneumoniae*'da florokinolonlar için %98'e, gentamisin ve amikasin için %50'ye varan direnç bildirilmiştir (Bratu ve ark., 2005). İtalya'da yapılan bir çalışmada 52 KPC suşunun 47'sinin gentamisin, tigesiklin ve kolistin duyarlı olduğunu saptanmıştır (Gaibani ve ark., 2011).

Aminoglikozid ve florokinolonu içeren antibiyotiklere karşı direnç genleri, karbapenemaz üreten suşlarda sıklıkla tespit edilmektedir (Hirakata ve ark., 1998).

Tüm bu dirençler ve KDKP tedavisi sırasında karşılaşılan güçlükler; bizi alternatif antibiyotik kullanımına, alternatif antibiyotik dozlarına ve kombinasyon tedavilerine yöneltmiştir. Kombinasyon tedavisi; şiddetli Gram negatif enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Ancak belli bir standardizasyonu olmaması, klinik çalışmanın az olması dezavantajdır. Ayrıca meta-analiz sonuçlarının farklı ve çelişkili olması da kafa karışıklığına neden olmaktadır. Bunlara rağmen kombinasyon tedavileri monoterapi ile

karşılaştırıldığında; daha geniş bir antibakteriyel spektruma sahiptir, sinerjistik etkisi vardır. Tedavi başarısı daha yüksek ve tedavi sırasında direnç gelişme riski daha azdır (Lee ve Burgess, 2012; Tangden, 2014). Fakat in vitro sinerjik görünen antibiyotikler her zaman klinik olarak etkili olmayabilir. Benzer şekilde in vitro dirençli olan antibiyotikler, duyarlı olan antibiyotiklerle birlikte verildiğinde yararlı olabilmektedir.

Monoterapiler açısından incelendiğinde; aztreonamın in vitro duyarlılığı gösterilen MBL üreten mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonlarda yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (Bellais ve ark., 2002). Ancak MBL üreten bakterilerin ciddi enfeksiyonlarının tedavisi için aztreonam ile ilgili klinik tecrübeler çok sınırlıdır.

Üriner sistem enfeksiyonuna neden olan KPC üreten Enterobacteriaceae izolatlarında aminoglikozid, tigesiklin, minosiklin ve fosfomisin ile klinik ve mikrobiyolojik olarak başarı sağlanmaktadır (Alexander ve ark., 2012).

KDKP nedeniyle bakteriyemi veya pnömoni gelişen hastalarda; kolistin monoterapisinin etkisiz olduğu düşünülmüş ve bu etkisizliğin özellikle ağır enfeksiyonlarda ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kolistinin düşük plazma konsantrasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür (Garonzik ve ark., 2011).

Tigesiklin karbapenemaz üreten mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir seçeneklerden biridir, ancak çoklu ilaç direnci gösteren Gram negatif bakteriler için bu ajanla klinik deneyim kısıtlıdır (Woodford ve ark., 2004; Bratu ve ark., 2005; Peleg ve ark., 2005; Leavitt ve ark., 2007). Tigesiklinle tedaviye başlamadan önce, MİK değerlerine göre klinik başarı sağlanacağı düşünülmese rağmen tedavi başarısızlığı bildirilmiştir (Anthony ve ark., 2008). Ayrıca serum düzeyleri düşük olduğu için bakteriyemik seyreden ağır enfeksiyonlarda tigesiklin kullanımından kaçınılmalıdır.

KDKP tedavisinde fosfomisin ile ilgili klinik deneyimler oldukça sınırlıdır. Yunanistan'da 11 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) multidrug resistant Gram negatif basil ile enfekte olan toplam 68 hastaya (41 tanesi KDKP) intravenöz 24 gram fosfomisin, tigesiklin veya kolistin ile birlikte 14 gün verilmiş. 14 günlük tedavi

sonunda bakteriyel eradikasyon oranı %56.3 ve 28 günün sonunda mortalite oranı %37.5 olarak raporlanmıştır (Pontikis ve ark., 2014).

Kolistin ile imipenem veya tek başına kolistine duyarlı olan izolatlarda bu iki ajanın birlikte kullanımının bakterisidal etkili olduğu gösterilmiştir. Polimiksin ve karbapenem (karbapenem direncinin olduğu durumlarda bile) kombinasyonu tek başına karbapenem kullanımına göre daha düşük mortalite ile sonuçlanmıştır. Yine aminoglikozid veya polimiksin ve tigesiklin kombinasyonu, KPC üreten mikroorganizmalar ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde polimiksinin tek başına kullanımına göre daha başarılı sonuçlar vermiştir. Polimiksin'in tek başına kullanımında MİK değerlerindeki artış da dikkat çekicidir (Souli ve ark., 2009; Hirsch ve ark., 2010). Monoterapi sırasında direnç gelişmesi nedeniyle iki veya daha fazla ajan ile kombine terapi önerilmesine rağmen bazı klinik veriler kombinasyon tedavisinin direnç gelişimini azalttığı fikrini desteklemektedir. Yapılan bir meta analizde direnç gelişme açısından; beta laktamların aminoglikozidlerle kombine edilmesinin beta laktam monoterapisinden üstün olmadığı gösterilmiştir (Bliziotis ve ark., 2005; Falagas ve ark., 2014).

NDM üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında, yüksek düzey monobaktam direnci ve meropenem direnci olmasına rağmen; meropenem ve kolistinin aztreonam ile kombinasyon tedavisi sinerjistik ve bakterisidal etkilidir (Tangden ve ark., 2014). İkili kolistin ve rifampisin tedavisi de sinerjik etkilidir (Tascini ve ark., 2013). Amikasin ile trimetoprim sülfametoksazol kombinasyonunun %90 sinerjik olduğu tespit edilmiştir (Bremmer , 2014).

Yapılan bir çalışmada dirençli Gram negatif mikroorganizmaların tedavisinde (24'ü KDKP) kolistin ve vankomisin kombinasyon tedavisi bir seçenek olarak gösterilmiştir (Petrosillo ve ark., 2014).

Tedavide ikili karbapenem kombinasyonlarında denenmiştir. Giamarellou ve ark. (2013), panrezistan KPC üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonunda (2 tanesi bakteriyemi, 1 tanesi üriner sistem enfeksiyonu) uzun infüzyonlu doripenem veya meropenemin ertapenem ile kombinasyonunun başarılı sonuç verdiğini göstermişlerdir.

Tigesiklin ile kolistin, kolistin ile karbapenem, fosfomisin ile karbapenem, fosfomisin ile aminoglikozid ve karbapenem ile aminoglikozid gibi kombinasyon

tedavileri karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae'larda verilebilecek tedavi seçenekleridir (Falagas ve ark., 2011). İki etkin antibiyotik olan; karbapenem (MİK \leq 4 mg/L) ile tigesiklin veya kolistin yada aminoglikozid kombinasyonu ile karbapenem yanına başka ajanların eklendiği tedavi rejimleri, mortalite açısından karşılaştırıldığında tigesiklin, kolistin veya aminoglikozid ile karbapenem rejimlerinin en düşük mortalite oranına sahip olduğu görülmüştür (Daikos ve Markogiannakis, 2011). Son yayınlarda da; polimiksinin tigesiklin ile kombinasyonunun en çok önerilen ve uygun olan tedavi seçeneği olduğu belirtilmiştir. Menenjit gibi ciddi enfeksiyonu olan olgularda tigesiklin ve polimiksin tedavisine 3. ajan olarak karbapenem eklenmesi önerilmektedir. Eğer izolat polimiksin dirençli ise tigesikline ikinci bir ajan (özellikle karbapenem) eklenmelidir. İzolatın tigesiklin dirençli olması durumunda polimiksine karbapenem veya rifampisin gibi ikinci bir ajan eklenmesi önerilmektedir. Klinik tecrübeler kombinasyon tedavisinin mortaliteyi azalttığı yönündedir. Kolistin tigesiklin kombinasyon tedavisine 3. ajan olarak meropenem eklendiğinde yaşam süresinin arttığı görülmüştür (Hirsch ve Tam, 2010; Zarkotou ve ark., 2011; Jernigan ve ark., 2012; Tumbarello ve ark., 2012; Qureshi ve ark., 2012; Sbrana ve ark., 2013; Falagas ve ark., 2014).

KPC üreten *K. pneumoniae* bakteriyemisi olan 125 hastanın olduğu bir çalışmada 30. günde toplam mortalite oranı %42 olarak sonuçlanmıştır. Bu hastalardan monoterapi uygulanan 46 hastanın 25'i (%54) kaybedilmiştir. Monoterapide tigesiklin, kolistin ve gentamisin kullanılmıştır. 55 hastaya kolistin ve tigesiklin veya tigesiklin ve gentamisin ikili kombinasyon tedavisi verilmiş ve bu hastalardan 23'ü (%41.8) kaybedilmiştir. 23 hastaya üçlü kombinasyon tedavisi uygulanmış ve bu hastalardan 4'ü kaybedilmiştir. Üçlü kombinasyon tedavisinde 16 hastaya kolistin+ tigesiklin+ uzatılmış infüzyon şeklinde meropenem tedavisi verilmiştir (Tumbarello ve ark., 2012).

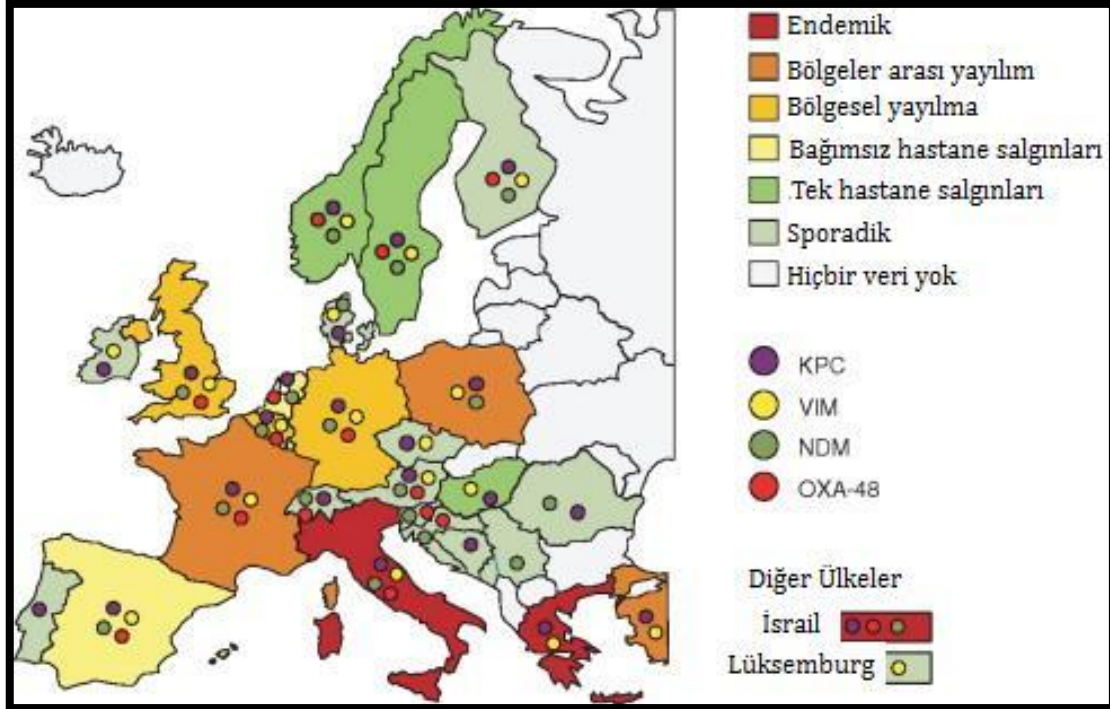
Won ve ark. (2011), yapmış olduğu çalışmada KPC üreten *Klebsiella* izolatlarının tüm beta laktamlara, amikasin ve siprofloksasine de dirençli olduğu gösterilmiş ve bu çalışmada kolistin ve gentamisin kombinasyonunun en etkili tedavi olduğu sonucuna varılmıştır .

Sonuç olarak dirençli Gram negatif enterik bakterilerin tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Gelecekte karbapenem direnci hasta tedavisinde ciddi bir sorun haline gelebilir.

4.EPIDEMİYOLOJİ

Son yıllara kadar metisilin dirençli *S.aureus* ve vankomisin dirençli *Enterococcus spp.* enfeksiyon kontrolünde önemli problem oluşturmaktayken günümüzde artan oranda çoklu antibiyotik dirençli Gram negatif bakterilerin kontrolü sorun olmaya başlamıştır.

Karbapenem direnci ilk olarak 1988 yılında Japonya’da *Pseudomonas aeruginosa*’da tespit edilmiştir (Watanabe ve ark., 1991). Takibinde 1998 yılında *K. pneumoniae*’da, 1998-2000 yılları arasında *Citrobacter youngae* izolatlarında saptanmıştır (Hawkey ve ark., 2001; Yan ve ark., 2001). Bu tarihten itibaren karbapenem direnci birçok ülkeden bildirilmiştir. Avrupa’da Ocak 2012 tarihine kadar karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae’nın coğrafik dağılımı şekil 4’te gösterilmiştir (Canton ve ark., 2012). Hastaların hastaneler arasındaki transferinin ve uluslararası seyahatlerdeki artışın karbapenem direnç genlerinin coğrafi dağılımında önemli risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (Hawkey ve ark., 2001; Nouér ve ark., 2005; Walsh ve ark., 2005; Peleg ve ark., 2006).

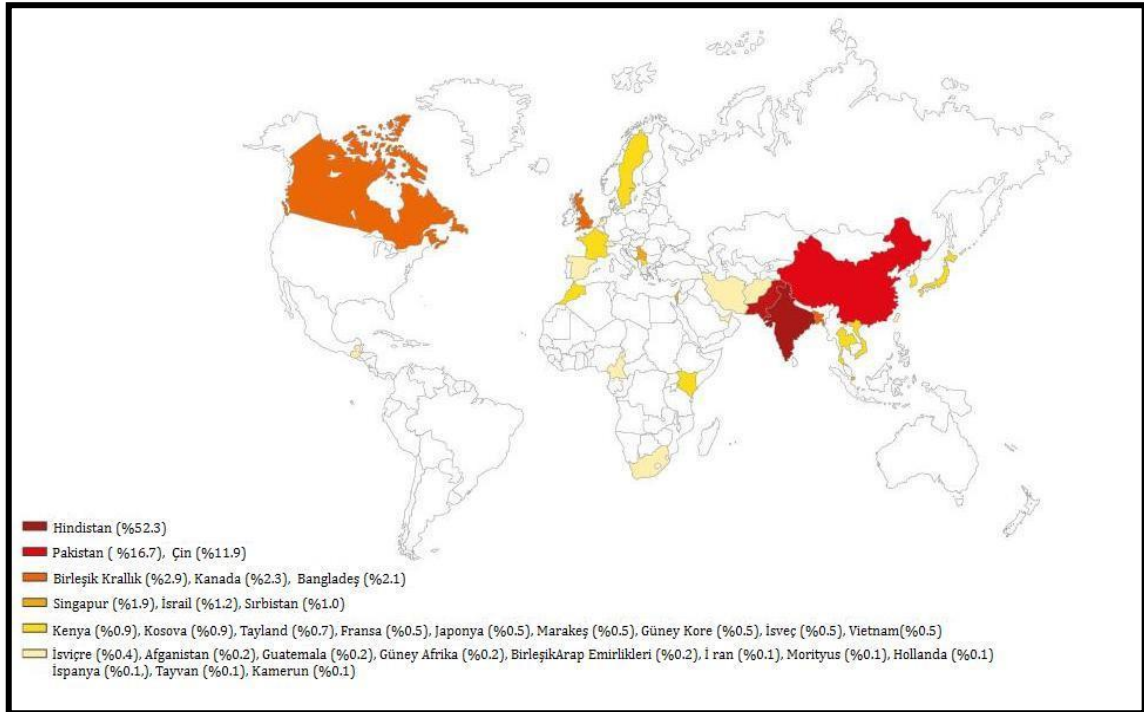


Şekil 4. Avrupa’da Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae’nın Coğrafik Dağılımı (Ocak 2012 tarihine kadar) (Canton ve ark., 2012; şekil değiştirilerek alınmıştır.)

2011 yılında ABD’de bir merkezde KDKP salgını olmuş, bu salgından 18 hasta etkilenmiş ve bu hastaların 11’i kaybedilmiştir (Snitkin ve ark., 2012).

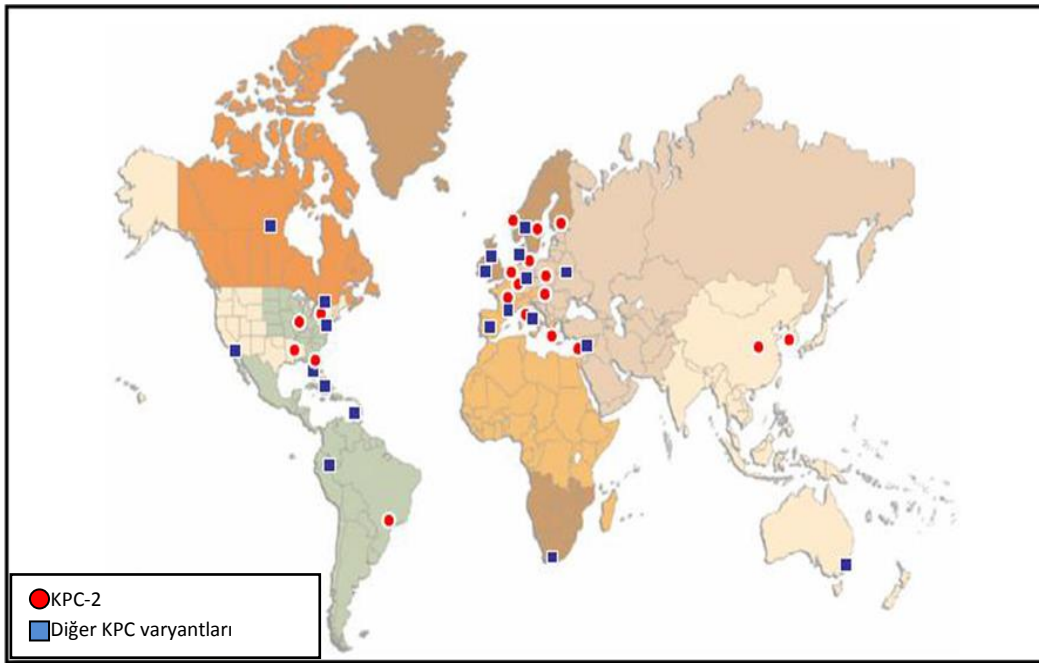
Ortam kültürlerinin alındığı bir çalışmada; lavabolarda ve steteskoaplarda karbapenem dirençli mikroorganizmalar tespit edilmiştir, ilginç olarak sağlık çalışanlarının ellerinden alınan kültürlerde karbapenem dirençli mikroorganizmalar saptanmamıştır (Crespo ve ark., 2004).

Türkiye’den ilk NDM-1 Poirel ve ark. (2012), tarafından rapor edilmiştir. Alp ve ark. (2013), tarafından yapılan çalışmada; 137 hastada KDKP tespit edilmiş ve 94 izolatin direnç genleri çalışılmış, %91.5 inde OXA-48, %4.3’ünde NDM-1, %1’inde hem NDM-1 hem de OXA-48 ve % 3.2 si imipenem dirençli olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar ile birlikte NDM-1 tipi direnç olan ülkelerin büyüyen listesine Türkiye’nin de eklenmiş olduğu ve NDM-1’in tüm dünyaya kolayca yayılabileceği gösterilmiş oldu. Dünya çapında NDM-1 üreten bakterilerin dağılımı şekil-5’te gösterilmiştir. NDM-1 üreten patojenlerin görülme sıklığı artıkça bu konuyla ilgili makale sayısı da hızla artmıştır (Berrazeg ve ark., 2014).



Şekil 5- NDM-1 Üreten Bakterilerin Dünyadaki Dağılımı (1 Aralık 2009-31 aralık 2012 arasında)(Berrazeg ve ark., 2014; şekil değiştirilerek alınmıştır.)

KPC tipi direnç ilk olarak 1996 yılında Kuzey Karolina'da *K. pneumoniae*'nin klinik bir izolatında tanımlanmıştır (Nordmann ve ark., 2009). A.B.D dışında ilk KPC üreten *K. pneumoniae* salgını 2007 yılında İsrail'den bildirilmiştir (Leavitt ve ark., 2007). İlk KPC tespitinden kısa bir süre sonra, A.B.D'nin kuzeydoğusunda KPC-2, daha sonra ilk tanımlanan KPC ile aynı olduğu anlaşılan ve bu KPC'yi taşıyan *K. pneumoniae* ile hastane salgınları bildirilmiştir (Bratu ve ark., 2005; Nordmann ve ark., 2009). Daha sonrasında, KPC-3 (KPC-1/KPC-2'den tek bir aminoasit ile farklı olan) taşıyan *K. pneumoniae* ile New York şehrinde bir salgın bildirilmiştir (Woodford ve ark., 2004). Dünya genelinde KPC-2 ve diğer varyant KPC tipi dirençlerin dağılımı şekil-6'da gösterilmiştir (Walsh , 2010).

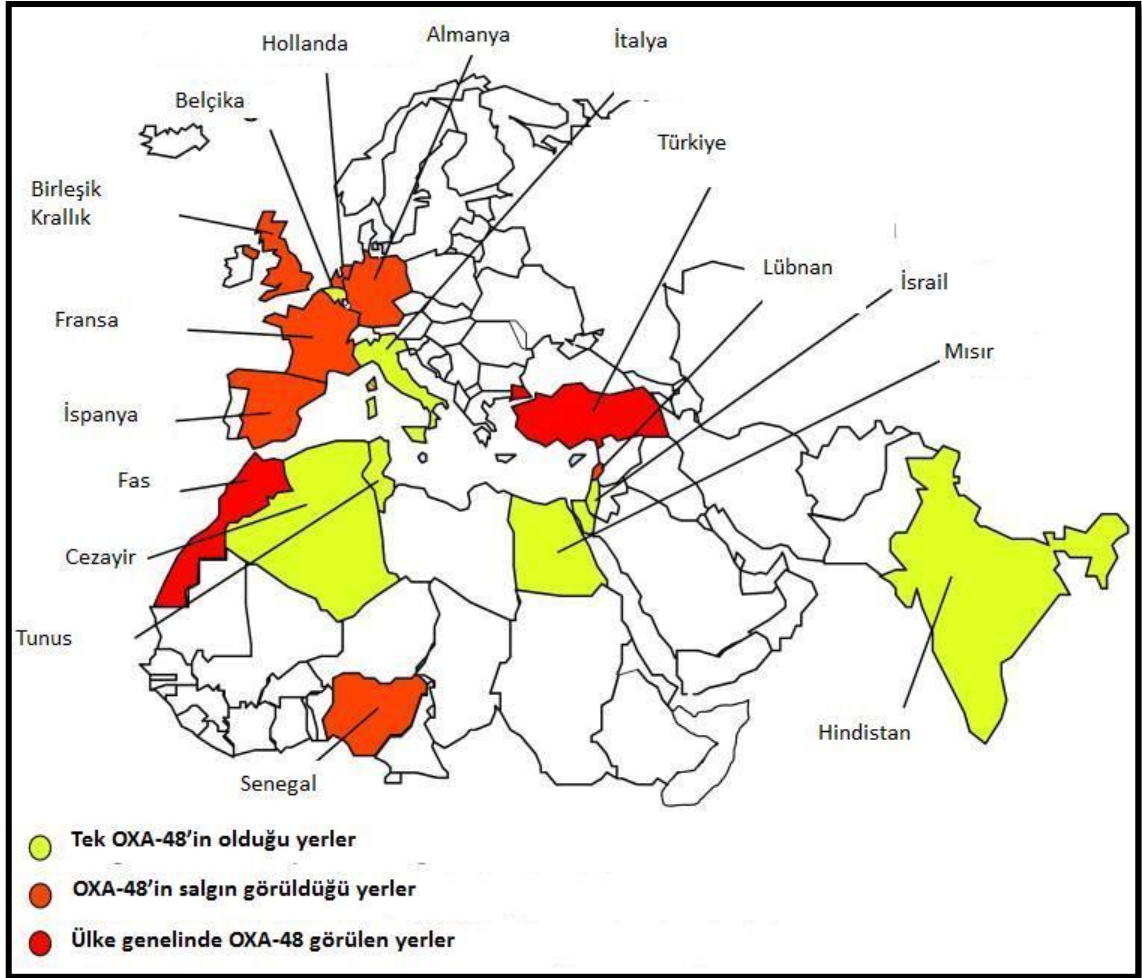


Şekil 6- KPC Beta-Laktamazların Dünyadaki Dağılımı(Walsh, 2010; şekil değiştirilerek alınmıştır)

Ülkemizde ilk olarak Aktaş ve ark. (2006), tarafından nöroblastomalı bir çocuğun kan kültüründen IMP-1 üreten imipeneme dirençli *K. pneumoniae* izole edilmiştir. Hematoloji bölümünde yatan ve idrar yolu enfeksiyonu geçiren 4 yaşındaki bir hastadan blaIMP-1 üreten *E. coli* tespit edilmiştir ve bu Türkiye'den rapor edilen ilk blaIMP-1 olmuştur (Aktaş ve ark., 2012).

Ülkemizde özellikle hastane enfeksiyonu etkeni olan enterik Gram negatif bakteriler arasında sınıf D OXA karbapenemaz aracılı karbapenem direnci sıklıdır.

Karbapenem direncinin araştırıldığı çok merkezli çeşitli çalışmalar olmakla beraber direnç mekanizmalarına yönelik moleküler çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bazı bölgesel çalışmalarda ise karbapenem direnci ile ilişkili OXA-48 karbapenemaz aktivitesi enterik Gram negatif bakteri izolatlarında gösterilmiştir (Budak ve ark., 2012). Şekil-7’de OXA-48 tipi direncin coğrafik dağılımı görülmektedir (Nordmann ve ark., 2011).



Şekil 7- OXA-48 Tipi Direncin Coğrafik Dağılımı (Nordmann ve ark., 2011; şekil değiştirilerek alınmıştır.)

Özellikle hastalar ve çevreleriyle devamlı temas halinde bulunan sağlık personelleri mutlaka her hasta için standart izolasyon önlemlerine dikkat etmelidir. Bu önlemler alınmadığı sürece hastane enfeksiyonları oranının artması kaçınılmazdır.

Hastanelerde KDKP gelişimi için görülen risk faktörleri şunlardır (Falagas ve ark., 2007; Dizbay ve ark., 2014; Kofteridis ve ark., 2014).

- YBÜ’de kalma öyküsü
- İmmünesüpresif tedavi
- H2 reseptör antagonisti kullanma
- Trekeostomi
- Hemodializ
- Mekanik ventilasyon
- Üriner kateter
- Öncesinde antipsödomonal penisilin, kinolon, karbapenem ve glikopeptid kullanımı
- Santral venöz kateter
- Böbrek yetmezliği
- Cerrahi geçirme öyküsü

Hastanelerde karbapenem dirençli Enterobacteriaceae’nin kontrolüne yönelik olarak alınması gereken önlemler çoğul dirençli Gram pozitif kokların kontrolündeki kadar iyi tanımlanmamıştır. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından Mart 2009’da yayınlanan ve tüm akut bakım hastanelerinde uygulanması istenen öneriler şunlardır (CDC, 2009)

-Karbapenem dirençli mikroorganizmaların laboratuvar ortamında tanımlanabilmesi için CLSI kılavuzlarına uyulmalıdır.

-Her hastane bir önceki 6-12 aylık döneme ait mikrobiyoloji laboratuvarı raporlarını o dönemde karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izole edilip edilmediği yönünden gözden geçirmelidir. Eğer karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izole edilmiş ise yüksek riskli ünitelerde yatan hastalardan sürveyans kültürü alınarak bir nokta prevalans çalışması yapılmalı ve yeni vakaların varlığı araştırılmalıdır. Yeni vaka saptanması durumunda periyodik olarak aktif sürveyansa devam edilmelidir.

- Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae ile kolonize veya enfekte olduğu saptanan hastalar temas izolasyonuna alınmalıdır.

Literatürler incelendiğinde; hastanelerde KDKP yayılımının başarıyla kontrol edilebildiğini bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. KDKP'ninin çok yaygın olduğu New York'taki bir üniversite hastanesinin 10 yataklı YBÜ'sinde 2006 yılından itibaren bu mikroorganizmaya yönelik bir enfeksiyon kontrol programı başlatılmıştır (hastalardan perirektal sürüntü kültürü alınması, KDKP ile enfekte/kolonize olduğu saptanan hastaların temas izolasyonuna alınması, ortamdaki elle sık temas eden yüzeylerin günde en az bir kez dezenfekte edilmesi, izolasyon önlemlerine uyumun gözlenmesi). Bu programın başlatılmasını takiben saptanan yeni olgu sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandığı gözlenmiştir (Kocher ve ark., 2009). Bir başka çalışmada Şikago'daki 70 yataklı bir bakımevinde yaşanan KDKP salgınının benzer önlemler alınarak kontrol altına alındığı bildirilmiştir (Munoz-Price ve ark., 2010). Başka bir çalışmada İsrail'de ülke genelinde birçok hastaneyi etkileyen klonal bir KDKP salgını, Sağlık Bakanlığı tarafından merkezi olarak koordine edilen bir programla (risk grubundaki hastalardan perirektal sürüntü kültürü alınması, karbapenem dirençli Enterobacteriaceae ile enfekte/kolonize olduğu saptanan hastaların temas izolasyonuna alınması ve personel kohortu uygulanması, ortamdaki elle sık temas eden yüzeylerin günde en az bir kez dezenfekte edilmesi, izolasyon önlemlerine uyumun gözlenmesi ve sonuçlar hakkında hastanelere geribildirim verilmesi) kontrol altına alınmıştır (Müdahale programı öncesinde aylık nozokomiyal karbapenem dirençli Enterobacteriaceae insidansı= 55,5/100.000 hasta günü, sonrasında aylık nozokomiyal karbapenem dirençli Enterobacteriaceae insidansı=11,7/100.000 hasta günü, $p<0.001$) (Schwaber ve ark., 2011).

Yakın bir geçmişte ülkemizde, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada CDC önerileri doğrultusunda başlatılan kontrol programının etkinliğini değerlendirmek amacı ile çalışmanın ilk yedi aylık dönemine ait (Haziran-Aralık 2009) karbapenem dirençli *E. coli*/*K. pneumoniae* enfeksiyonu/kolonizasyonu insidansı, takip eden bir yıllık döneme ait karbapenem dirençli *E. coli*/*K. pneumoniae* insidansı ile karşılaştırılmış ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (sırası ile 0,55/100 yatan hasta ve 0,29/100 yatan hasta; $p<0.01$) (Cinel, 2011).

Yapılan bu çalışmalar neticesinde enfeksiyon kontrol programlarının ve hastane personeline sürekli eğitim verilmesinin önemi vurgulanmıştır.

Literatürde çok yönlü müdahale programları ile (aktif sürveyans, izolasyon önlemleri, eğitim, antibiyotik kullanım politikalarının gözden geçirilmesi, kohort uygulaması, ortam temizliği-dezenfeksiyonu, vb.) hastanelerde çoğul dirençli mikroorganizmaların kontrolünde başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Crespo ve ark., 2004).

5.AMAÇ

1930'larda sülfonamidlerin keşfi, sonraki yıllarda penisilin ve diğer antibiyotiklerin bulunması ile enfeksiyon hastalıklarının seyri değişmiştir. Antibiyotiklerin kullanılmaya başlanması ve gittikçe çeşitlenmesi karşısında bakteriler de intrensek ya da edinsel direnç mekanizmalarını kullanmaya başlamıştır. Antibiyotik kullanımı arttıkça, ne yazık ki, bakteriler arasındaki direnç de hızla yayılmaktadır.

Son yıllarda KDKP enfeksiyonu tüm dünyaya yayılmaktadır. Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda, hastalık daha şiddetli seyretmekte, hastanede kalış süresi ve ölüm oranı artmaktadır. Ayrıca, daha etkili ve pahalı ilaçların gerekmesi nedeniyle tedavi maliyeti de yükselmektedir.

KDKP'de risk faktörlerinin belirlenmesi, bu mikroorganizma ile enfeksiyon riski olan hastaların erken tanınması, uygun ampirik tedavi başlanması mortaliteyi azaltabilir. Çalışmamızda, KDKP enfeksiyonu gelişen hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu enfeksiyonun mortalite ile ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır.

6.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2010-Eylül 2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmıştır. Vaka-kontrol çalışması şeklinde yapılmıştır. En az 72 saat hastanede yatan, herhangi bir mikrobiyolojik kültüründe KDKP üremesi olan ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğince etken kabul edilip tedavi başlanan, ≥ 18 yaş hastalar vaka grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu ise vakalar ile aynı dönemde, aynı servislerde >72 saat yatan, klinik örneklerde KDKP üremesi olmayan hastalar arasından rastgele seçilmiştir. Her vaka için en az bir kontrol hastası belirlenmiştir. Kontrol grubu seçilirken sadece aynı serviste yatma kriteri eşleştirilmiştir.

Standart bir forma; hastaların medikal kayıtlarından veriler kaydedilmiştir (Ek-1). Başlıca hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), komorbid durumlar (kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik, merkezi sinir sistemi hastalıkları, diyabet, malignite, organ transplantasyonu), yapılan invazif işlemler (santral venöz kateter, üriner kateterizasyon, nazogastrik sonda, trekeostomi ve endotrakeal entübasyon), acil veya elektif cerrahi geçirme öyküsü, özel tedaviler (kortikostreoid, kemoterapi, kan ürünleri), YBÜ'de kalma öyküsü, son 3 ay içinde hastanede yatış öyküsü, başka bir hastaneden transfer öyküsü, pozitif örneğin kaynağı, kullanmış olduğu antibiyotik tedavileri forma işlenmiştir. Aynı zamanda vaka grubunda KDKP ile birlikte eş zamanlı başka bakteri üremesi varlığı, yoğun bakımda yatan hastaların yoğun bakımda yatış süreleri, mekanik ventilatöre bağlı olanlarda mekanik ventilatörde kalış süreleri ve hastaların prognozu kayıt edildi. Vakalar için ilk KDKP üremesinin saptandığı tarihe kadar, kontrol grubu hastaları için tüm yatış süresine ait veriler toplanmıştır. Çalışmamız için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Verilerin analizi SPSS windows 21 paket programında yapılmıştır. Sonuçlar, sıklık, yüzde, median (minimum-maximum) aritmetik ortalama \pm standart sapma şeklinde sunulmuştur. Kategorik olan değişkenler için Pearson Chi-Square Continuity Correction ve Fisher's Exact testi analizleri kullanılmıştır. Kategorik olmayan değişkenlerin normallik testi Kolmogrow Smirnov testi ile yapılmıştır. Grup karşılaştırmaları parametrik yöntemlerden bağımsız iki örnek t testi ile parametrik

olmayan yöntemlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Prognosa etki eden faktörler ikili lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenler çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

7.BULGULAR

Çalışma süresince herhangi bir mikrobiyolojik kültüründe KDKP üremesi olan ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji tarafından etken kabul edilen 95 hasta saptanmıştır. Bu vakalardan 3 (%3.2)'ü 2010 yılında, 7 (%7.4)'si 2011 yılında, 5 (%5.3)'i 2012 yılında, 17 (%17.9)'si 2013 yılında ve 63 (%66.9)'ü 2014 yılında tespit edilmiştir. Vakaların yıllara göre dağılımı Grafik-1'de görülmektedir.



Grafik 1- Vakaların Yıllara Göre Dağılımı

Hastalardan enfeksiyon odağına göre kan kültürü, kateter kültürü, BOS (Beyin omirilik sıvısı) kültürü, trekeal aspirat kültürü (TAK), idrar kültürü (idrar sondası olan hastalardan idrar sondasından), eksuda kültürü ve balgam kültürü alındı. Vaka grubunda tespit edilen mikroorganizmalar KDKP, kontrol grubunda tespit edilen mikroorganizmalar ise KDKP dışındaki mikroorganizmalardır. Ayrıca kontrol grubu rastgele seçildiğinden dolayı bu grupta herhangi bir kültüründe üreme olmayan hastalarda bulunmaktadır. Olgularda kültür pozitifliği ve tespit edildiği örneklerle göre dağılımı Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6- Kültür Pozitifliği ve Klinik Örneklerle Göre Dağılım

Örnek türü	Vaka grubu n:95(%)	Kontrol grubu n:100 (%)
Kan kültürü	32 (33.7)	24 (24)
Kateter kültürü	11(11.6)	3 (3)
Beyin omirilik sıvısı kültürü	0	1(1)
Trakeal aspirat kültürü	13(13.7)	6(6)
İdrar kültürü	8 (8.4)	14(14)
İdrar kültürü (sonda)	27(28.4)	25(25)
Eksuda kültürü	13(13.7)	11(11)
Balgam kültürü	2 (2.1)	1 (1)

Kateter kültür pozitifliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer kültür örnekleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir.

Vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; vaka grubunda ortalama yaş 66 (19-94 yıl) kontrol grubunda 58 (21-87 yıl) olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Vaka grubunda hastaların %47.4'ü, kontrol grubunda ise hastaların %18'i kaybedilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Hastaların yaş, cinsiyet ve prognozu ile ilgili sonuçlar Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7- Yaş, Cinsiyet ve Prognoz ile İlgili Değişkenler

Değişkenler	Vaka grubu (%)	Kontrol grubu (%)	P değeri
Ortanca yaş	66(19-94 yıl)	58(21-87 yıl)	<0.05
Cinsiyet	63(%66.3)	62 (%62)	0.53
Erkek			
Sonuç/prognoz	45(%47.4)	18(%18)	<0.001
Exitus			

Altta yatan hastalıklar açısından akut böbrek yetmezliği (ABY) dışında gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p<0.05$). Ayrıca hastada diare öyküsünün olması da KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir ($p<0.05$). Hastaların altta yatan hastalıkları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8- Komorbid Hastalıklar

Değişkenler	Vaka grubu n:95 (n, %)	Kontrol grubu n:100 (n,%)	P değeri
Diabetes mellitus	39(41.1)	30 (30)	0.1
Kardiyak hastalık	54 (56.8)	51(51)	0.41
Akut böbrek yetmezliği	34(35.8)	22(22)	<0.05
Kronik böbrek yetmezliği	12(12.6)	8(8)	0.40
Kronik karaciğer hastalığı	9(9.5)	4(4)	0.21
Kronik akciğer hastalığı	12(12.6)	9(9)	0.55
Malignite	39(41.1)	42(42)	0.8
Nörolojik hastalık	24(25.3)	25(25)	1.0
Transplantasyon	3(3.2)	2(2)	0.67
Steroid kullanımı	44(46.3)	29(29)	<0.05
Diare öyküsü	23(24.2)	10(10)	<0.05

Hastaların yatışı süresince yapılmış olan girişimler, uygulanan bazı hizmetler ve hastaların takibinde görülen bulgular Tablo-9’da verilmiştir. Bunların içinde; mekanik ventilatöre bağlanma, trekeostomi, idrar sondası, nazogastrik sonda ve total parenteral nütrisyon kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05).

Tablo 9- Hastalara Uygulanan Girişimler

Değişkenler	Vaka grubu n:95 (n, %)	Kontrol grubu n:100 (n, %)	P değeri
Mekanik ventilasyon	39(41.1)	23(23)	<0.05
Trekeostomi	18(18.9)	3(3)	<0.001
Kolostomi	6(6.3)	7(7)	1.0
İdrar sondası varlığı	80(84.2)	65(65)	<0.05
Sistostomi	1(1.1)	2(2)	1.0
Nefrostomi	5(5.3)	4(4)	0.74
NG tüp varlığı	52(54.7)	23(23)	<0.001
Santral venöz kateter	62 (65.3)	33 (33)	<0.001
Operasyon geçirme öyküsü	38(40)	33(33)	0.3
Acil operasyon geçirme öyküsü	13(35.1)	4(12.1)	0.050
Göğüs tüpü	8(8.4)	2(2)	0.054
Diren	24(25.3)	18(18)	0.29
Gastrostomi	6(6.3)	2(2)	0.16
Bronkoskopi	2(2.1)	1(1)	0.61
Endoskopi/kolonoskopi	12(12.6)	10(10)	0.72
Hemodializ	10(10.5)	9(9)	0.90
Yatak başı debridman	15(15.8)	16(16)	1.0
Ventriküler drenaj	4(4.2)	0	0.055
Kemik iliği biyopsisi	15(15.8)	11(11)	0.44
ERCP	5(5.3)	3(3)	0.48
TPN	29(30.5)	14(14)	<0.05
H2 reseptör blokörü kullanma öyküsü	55(57.9)	54(54)	0.5
Nötropeni	15(15.8)	7(7)	0.87
Kemoterapi öyküsü	21(22.1)	19(19)	0.71

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi , TPN:Total parenteral nütrisyon, NG:Nazogastrik tüp.

YBÜ’de kalma, bakım evinde kalma, hastanede yatış ve başka bir hastaneden transfer öyküsü ile ilgili veriler Tablo-10’da verilmiştir. Hastanede yatış öyküsü olan vakalarla kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (<0.05).

Tablo 10- Hastaların Sağlık Bakımı İle İlişkili Parametreleri

Değişkenler	Vaka grubu (n,%)	Kontrol grubu(n, %)	P değeri
YBÜ’de kalma	53(55.8)	44(44)	0.1
Bakım evinde kalma	2(2.1)	2(2)	1.0
Hastanede yatış	58(61.1)	43(43)	<0.05
Başka bir hastaneden transfer	23(24.2)	20(20)	0.59

Vaka ve kontrol grubu; antibiyotik kullanıp kullanmamasına göre karşılaştırıldığında, antibiyotik kullanımı KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak sonuçlanmamıştır ($p>0.05$). Ancak antibiyotikler tek tek incelendiğinde karbapenem ($p<0.05$), glikopeptid ($p<0.001$), kolistin ($p<0.05$) ve piperasilin tazobaktam ($p<0.05$) kullanımı KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak sonuçlanmıştır. Hastaların kullandığı antibiyotikler Tablo-11’de verilmiştir.

Tablo 11- Hastalara Kullanılmış Olan Antibiyotikler

Değişkenler	Vaka grubu (n, %)	Kontrol grubu (n, %)	P değeri
Antibiyotik kullanımı	87(91.6)	82(82)	0.079
Florokinolon	21(22.1)	17(17)	0.47
Karbapenem	47(49.5)	28(28)	<0.05
Glikopeptid	40(42.1)	9(9)	<0.001
Daptomisin	5(5.3)	1(1)	0.11
Amikasin/gentamisin	9(9.5)	4(4)	0.21
Kolistin	15(15.8)	5(5)	<0.05
Sefalosporin	34(35.8)	42(42)	0.3
Sefazolin	10(10.5)	11(11)	1.0
Sefepim	1(1.1)	2(2)	1.0
Seftriakson	26(27.4)	34(34)	0.31
Seftazidim	3(3.2)	0	0.11
Sefotaksim	1(1.1)	0	0.48
Sefaperozon sulbaktam	2(2.1)	2(2)	1.0
Piperasilin tazobaktam	39(41.1)	21(21)	<0.05
Sulbaktam	3(3.2)	0	0.114
Ampisilin sulbaktam	30(31.6)	26(26)	0.38
Kloritromisin	6(6.3)	5(5)	0.93
Rifampisin	0	1(1)	1.0
Linezolid	4(4.2)	2(2)	0.43
TMP-SMX	8(8.4)	4(4)	0.32
Tigesiklin	6(6.3)	1(1)	0.06
Metronidazol	12(12.6)	6(6)	0.17
Fosfomisin	1(1.1)	1(1)	1.0
Asiklovir	7(7.4)	3(3)	0.20

Hastanede yatış süresi vaka grubunda ortalama 31gün (4-160 gün), kontrol grubunda 16 gün (4-150 gün) olarak tespit edildi ($p<0.001$).

Vaka grubunda 80 hastada (%84.2) idrar sondası takılma öyküsü mevcuttu.

Vaka grubunda 39 hastada (%41.1) malignite tanısı bulunmaktaydı. Bunların %17.9'unda AML, %12.8'inde lenfoma tanısı vardı.

Vaka grubunda eş zamanlı başka bakteri enfeksiyonu varlığı araştırıldığında; 95 hastanın 27 (%28.4)'sinde eş zamanlı başka bakteri enfeksiyonu saptandı. Bu hastalardan 11'i şifa ile taburcu olurken, 16'sı kaybedilmiştir. Bu sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde; vaka grubunda eş zamanlı başka bakteri enfeksiyonu varlığının mortalite üzerine etkisi olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Vaka grubundan kültür alınması ile hastaya uygun antibiyotik tedavisi başlaması arasında geçen süre; şifa ile taburcu olanlarda ortalama 3.56 ± 3.31 gün , vefat edenlerde ortalama 2.73 ± 2.3 gündü. 5 hasta ise tedavi başlanmadan kaybedilmiştir. Tedaviye başlama süresi ile mortalite arasında da anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).

Vaka grubunda; mekanik ventilasyona bağlı olan hastalarda mekanik ventilasyona bağlı olduğu gün sayısı ortalama 22.9 ± 19.9 gün, kontrol grubunda ise 7.6 ± 7.6 gün idi. Ventilasyon gün süresinin, vaka ve kontrol grupları arasında KDKP gelişimi açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p:0.001$).

YBÜ'de kalış süreleri vaka grubunda ortalama 25.7 ± 23.6 gün kontrol grubunda ortalama 13.3 ± 11.8 gün idi. YBÜ'de kalış süresinin vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

KDKP üremesi olan hastalarda ortalama tedavi süresi 12.5 ± 8.9 gün idi.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenler çoklu değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Bu değişkenler; akut böbrek yetmezliği tanısı ($p<0.05$), steroid kullanımı ($p<0.05$), diare öyküsü ($p<0.05$), mekanik ventilasyonda kalması ($p<0.05$), trekeostominin olması ($p:0.001$), idrar sondası ($p<0.05$), santral venöz kateter ($p<0.001$) veya nazogatrik tüp ($p<0.001$) gibi invaziv araç kullanımı, acil operasyon

öyküsü (p:0.005), kan ürünleri kullanımı (p<0.001), total parantral nutrisyon kullanımı (p<0.05), hastanede yatış öyküsü (p<0.05), karbapenem (p<0.05), glikopeptid (p<0.001), kolitsin (p<0.05) ve piperasilin tazobaktam (p<0.05) kullanımı idi.

Bu analiz sonucunda KDKP gelişmemesi açısından;

Glikopeptid kullanılmaması (OR:0.143; %95 CI:0.031-0.674; p<0.05)

Steroid kullanılmaması (OR:0.244;%95 CI:0.072-0.822; p<0.05)

Trekeostominin olmaması (OR:0.06;%95 CI:0.006-0.614; p<0.05) koruyucu faktörler olarak bulunmuştur.

8. TARTIŞMA

Yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarda ve çoklu ilaç direnci gösteren Gram negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda karbapenem grubu antibiyotikler son seçenek durumunda olduğu için karbapenem direncinin ayrı bir önemi vardır. Direnç oranları ve dirençten sorumlu olabilecek enzimler her ülke ve merkeze göre değişiklikler göstermekte, direnç oranları yıllar içinde artmaktadır.

Son yıllarda KDKP tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de çok önemli bir sorun haline gelmiştir. Nitekim son 1 yıl içinde alınan tüm izolasyon önlemlerine rağmen hastanemizde de KDKP sayısı hızla artmıştır (<http://inframe.saglik.gov.tr> adresinden 01.06.15 tarihinde erişildi).

Çalışmamızın sonucunda KDKP gelişmemesi açısından; glikopeptid kullanılmaması (OR:0.143; %95 CI:0.031-0.674; $p<0.05$), steroid kullanılmaması (OR:0.244;%95 CI:0.072-0.822; $p<0.05$), trekeostominin olmaması (OR:0.06;%95 CI:0.006-0.614; $p<0.05$) koruyucu faktörler olarak bulunmuştur.

Hastane enfeksiyonları ve dolayısıyla KDKP gelişimi açısından konak ve çevre ile ilişkili risk faktörleri vardır. Konak ile ilişkili olanlar çoğunlukla değiştirilemeyen faktörlerdir. Ancak konak dışında oluşan risk faktörleri çeşitli tedbirler alınarak önlenebilir. Özellikle hastaya uygulanan girişimler KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edilmektedir. Günümüzde teknoloji ve tıp bilimi ilerledikçe hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde birçok invaziv girişimler olmaktadır. Ayrıca bu girişimlerin kullanım sıklığı da artmaktadır. Hastanemizde daha önce yapılan bir günlük nokta prevalans çalışmasında entübasyon, trakeostomi, üriner kateter, santral venöz kateter, nazogastrik tüp, mekanik ventilasyon ve acil cerrahinin hastane enfeksiyonu gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Esen ve ark., 2004). Çalışmamızda da bu girişimlerden; mekanik ventilasyon (<0.05), trakeostomi (<0.001), idrar sondası varlığı (<0.05), nazogastrik tüp takılması (<0.001) ve santral venöz kateter takılması (<0.001) KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Hyle ve ark. (2010), tarafından yapılan çalışmada santral venöz kateter kullanımı bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Falagas ve ark. (2007), Yunanistan'da yaptıkları çalışmada ise nazogastrik tüp kullanımının bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirilmiştir. Santral

venöz kateter ve nazogastrik beslenme tüpü genellikle klinik tablosu ciddi hastalara takılmaktadır. Bu değişkenlerin karbapenem direnci için bağımsız risk faktörü olarak bulunması altta yatan hastalığın ağırlığının yeterince kontrol edilememesi ile ilişkili olabilir. Ayrıca nazogastrik sonda ile enteral beslenme uygulanan hastalarda gastrik bakteriyel kolonizasyon artışı sonucu, trakeal kolonizasyon ve sonuçta aspirasyon nedeniyle nozokomiyal pnömoni gelişebilmektedir. Diğer yandan santral venöz kateter ve/veya nazogastrik tüp/beslenme tüpü takılan hastalar sağlık personelinin bakım veya tedavi vermek amacıyla çok sık temas ettiği hastalardır. Başta temas öncesi el hijyeni olmak üzere, enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması nedeniyle bu hastalara karbapenem dirençli mikroorganizmaların daha kolay bulaştığı ve bu değişkenlerin gerçekten bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada çok yönlü enfeksiyon kontrol önlemleri alındığı takdirde kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının belirgin azaldığı tespit edilmiştir (Leblebicioğlu ve ark., 2013).

Trakeostomi, YBÜ’de genellikle uzamış havayolu ihtiyacı nedeniyle gerçekleştirilen bir uygulamadır. Sıklıkla solunum yetmezliği nedeniyle açılrsa da bilinç bozuklukları, havayolu koruyucu reflekslerinin kaybı ve travma gibi durumlarda da ihtiyaç duyulabilir. Trakeostomi tek başına enfeksiyon gelişimi açısından çok büyük bir risk faktörü olmasada, trakeostomili olan hastanın genel durumu genellikle kötüdür ve bu hastalar YBÜ’de mekanik ventilatöre bağlı olarak takip edilir. Yapılan çalışmalarda trakeostominin varlığı KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edilmektedir (Falagas ve ark., 2007; Dizbay ve ark., 2014). Çalışmamızda da KDKP gelişmemesi açısından trakeostominin olmaması koruyucu faktör olarak tespit edilmiştir (OR:0.06; %95 CI:0.006-0.614; p<0.05).

Kateter ile ilişkili üriner sistem enfeksiyonları en sık gözlenen hastane kökenli enfeksiyonlardandır. Üriner kateterler geçici aralıklı veya kalıcı olarak uzun yıllardır belki de en sık kullanılan tıbbi gereçlerdir. İdrar sondası; genel durumu kötü, entübe veya idrar inkontinansı olan hastalara takılmaktadır. Bunun yanında idrar analizi ve kültürü için örnek alma, idrar çıkışını takip etme gibi durumlarda da sık sık kullanılmaktadır. Çoğu zaman idrar sondasının takılı olması hasta, hasta yakını veya doktor tarafından takibi kolay olması nedeniyle tercih edilmektedir. Son 50 yılda hastaneye yatırılan hastalarda üretraya yerleştirilen kateter sıklığı giderek artmıştır.

Uzun dönem üriner kateter kullanımına bağlı gelişen en önemli komplikasyon üriner enfeksiyondur ve hastanede gelişen enfeksiyonların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (Lawrence ve Turner, 2005). Endikasyon olmadığı sürece, idrar sondasının en kısa zamanda çıkarılması gerekir.

CDC tarafından yayınlanan raporda; Enterobacteriaceae ailesinde karbapenem direncinin 2001 ve 2011 yılları arasında %1 den %4'e yükseldiği ve KDKP oranının da %2 den %10'a yükseldiği belirtilmiştir (CDC, 2013). Çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir. 2010 yılında 3 hasta KDKP ile enfekte iken; 2014 yılının ilk 8 ayında KDKP ile enfekte olan hasta sayısı 63'e yükselmiştir.

Literatürde KDKP enfeksiyonları için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. İleri yaşlarda nozokomiyal enfeksiyon riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (Gross ve ark., 1988). Çalışmamızda da KDKP gelişimi açısından ileri yaş risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0.05$). İleri yaştaki hastalarda altta yatan hastalık sayısı fazladır. Bu hastalar daha sık hastaneye başvurmakta, daha çok invaziv girişim gerekmekte ve tıbbi müdahale sayısı da artmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada KDKP suşları ile enfekte olan hastalarda %24 ila %65 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiş ve karbapenemlere direnç, ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Deshpande ve ark., 2006; Schwaber ve ark., 2008; Daikos ve Markogiannakis, 2011). Çalışmamızda da KDKP üremesi olan hastalarda ölüm oranı %47.4 gibi yüksek oranda bulunmuştur ($p<0.001$). KDKP'de tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır ve antibiyogram sonuçlarına göre çeşitli kombinasyon tedavileri denenmektedir. Mortalitenin bu kadar yüksek olmasının önemli nedenlerinden biri olarak etkin tedavinin olmaması olabilir. Bu suş ile enfekte olan hastaların genellikle komorbid hastalıkları bulunmaktadır. Çoğunlukla bu hastaların enfeksiyon öncesi dönemde komorbidite nedeniyle hastanede yatış süresi uzundur. Ayrıca KDKP üremesi olduktan sonra tedavi aşamasında da hastaların uzun süre hastanede yatması gerekmektedir. Yatış süresinin uzun olması ve bu süre içinde hastaya uygulanmak zorunda olunan girişim sayısının artmasından dolayı da mortalitenin artmış olabileceği düşünülmüştür. Bu hastalara çoğunlukla aminoglikozid ve kolistin gibi nefrotoksik ajanlar verilmektedir. Dolayısıyla bu hastalarda kreatinin değerlerinde akut gelişen

artışlar dikkati çekmektedir. Bunun sonucunda da hastaların dialize alınması ve santral kateter açılması zorunlu bir hal almaktadır.

Kofteridis ve ark. (2014), yaptığı çalışmada YBÜ'de yatma, cerrahi işlem öyküsü ve renal hastalığın olmasının KDKP enfeksiyonu/kolonizasyonu ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Cerrahi işlem, bakteriyel penetrasyon ve enfeksiyon için iyi bilinen bir risktir. Ayrıca renal hastalığı olanlar konak savunma mekanizmasındaki defektler nedeniyle enfeksiyonlara daha yatkındır (Naqvi ve Collins, 2006). Çalışmamızda acil operasyon geçirme risk faktörü olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Bunun nedeni olarak; yeterli antisepsinin sağlanamaması, cerrahi profilaksinin uygun zamanda uygulanamaması veya acil operasyona alınanlarda komplikasyonların daha çok olması düşünülmüştür. Yine akut böbrek yetmezliğinin gelişmesi risk faktörü olarak bulunurken ($p < 0.05$), kronik böbrek yetmezliği risk faktörü olarak bulunmamıştır ($p > 0.05$). Akut böbrek yetmezliği gelişen bazı hastalara kateter takılarak acil dializ uygulaması gerekebilir. Kateterin de enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kronik böbrek yetmezliği olanlar ise enfeksiyon riski daha düşük olan fistülden dialize alındığı için kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KDKP gelişimi açısından anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada; invaziv cihaz kullanımı, total parenteral beslenme süresi, hastanede yatış süresi, kan ürünleri transfüzyonu, ESBL ve çoklu ilaç direnci, karbapenem direnci için risk faktörleri olarak bulunmuştur (Budak ve ark., 2014). Başka bir çalışmada ise üriner kateter kullanımı, cerrahi müdahale öyküsü, invaziv girişimlerin yapılması ve mekanik ventilasyon süresinin uzaması, KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (Yigit ve ark., 2001).

Çalışmamızda da kan ürünleri kullanımı risk faktörü olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Kan transfüzyonu çoğunlukla genel durumu kötü, malignitesi ve kanaması olan hastalara yapılmaktadır. Bu hastaların hastanede kalış süresi daha uzundur. Ayrıca bu hastaların birçoğu YBÜ'de takip edilmektedir ve çok sayıda girişime maruz kalmaktadır. Kan transfüzyonunun yüksek riskli hastalara uygulanması; KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak sonuçlanması kaçınılmazdır.

Glukokortikoidler birçok enflamatuvar, alerjik, immünolojik ve malign hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca lenfosit, nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarını ve sitokinlerin salınımını, makrofajlardan IL-1 ve aktive edilmiş T lenfositlerden IL-2 salınımını ve hücrel immünite ile kompleman sistemini inhibe ederler. Bu nedenle özellikle viral ve fungal enfeksiyonlara eğilimi ve bakteriel patojenlerle olan enfeksiyonlarda sepsis gelişme riskini artırırlar. Yapılan bir çalışmada sistemik steroid kullanımı KDKP gelişimi için risk faktörü olarak bulunmazken (Bremmer, 2014), başka bir çalışmada steroid kullanımı koruyucu faktör olarak bulunmuştur (Kofteridis ve ark., 2014). Çalışmamızda ise KDKP gelişmemesi açısından steroid kullanılmaması koruyucu faktör olarak tespit edilmiştir (OR:0.244; %95 CI:0.072-0.822; $p<0.05$). Farklı sonuçların nedeninin ise hasta popülasyonun seçiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ve insan sağlığı açısından çok büyük öneme sahip ilaçlardır. Ancak bu ilaçların etki spektrumlarının, farmokokinetik özelliklerinin bilinmeden, uygun olmayan doz ve sürelerde verilmesi gibi yanlış kullanımlar başta olmak üzere birçok nedenden dolayı antibiyotiklere direnç gelişmektedir. Günümüzde çeşitli antibiyotiklerin toplumda tüketiminin artması, immün sistemi bozulmuş hastaların sayısının artması ve gıda endüstrisinde antibiyotik kullanımı gibi nedenlerle de mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci giderek artmaktadır. Wu D. ve ark. (2011), tarafından Çin’de yapılan çalışmada karbapenem ve glikopeptid kullanımı KDKP gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde Dizbay ve ark. (2014), çalışmasında ise; 3 ay öncesinde antibiyotik kullanımının özellikle imipenem ve sefaperozan sulbaktam kullanımının KDKP gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, diğer antibiyotiklerle KDKP arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir. Hyle ve ark.(2010), A.B.D’de yaptıkları çalışmada; son 30 gün içinde beta-laktam antibiyotik ve karbapenem kullanımı, karbapenem dirençli Enterobacteriaceae için risk faktörü olarak rapor edilmiştir. Benzer sonuçlar; Falagas ve ark.(2007), Jeon ve ark. (2008), Hussein ve ark. (2009), da yaptıkları araştırmalarda da mevcuttur.

Bunun aksine Kofteridis ve ark. (2014), yaptığı çalışmada ise KDKP gelişmesi ile antimikrobiyal tedavi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular; antimikrobiyal tedavi kullanımı ile KDKP gelişimi arasında genel kabul görmüş bir ilişki olduğu için beklenmedik olarak değerlendirilmiştir (Tacconelli, 2009). ABD’de 8 hastanede yapılan çalışmada, çok fazla antimikrobiyal tedavi kullanımının yüksek derecede direnç ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Monnet ve ark., 1998). Buna ek olarak moleküler analizlerin kullanıldığı, çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerle ilgili yapılan bir çalışmada, bu bakterilerin gelişiminde antimikrobiyal kaynaklı dirençten ziyade horizontal klonal suşların bulaşının daha önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (Hyle ve ark., 2005).

Ancak antibiyotikler tek tek incelendiğinde; karbapenem ($p<0.05$), glikopeptid ($p<0.001$), piperasilin tazobaktam ($p<0.05$) ve kolistin (<0.05) kullanılmış olması risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ve çalışmamızda KDKP gelişmemesi açısından; glikopeptid kullanılmamasının koruyucu (OR:0.143; %95 CI:0.031-0.674; $p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Glikopeptidler gram pozitif etkinliği olan antibiyotiklerdir. Merkezimizde glikopeptidler çoğunlukla kateter enfeksiyonun ampirik tedavisinde, MRSA enfeksiyonlarında, nötropenik ateş nedeniyle takip edilen ve mukozit veya hipotansiyonu gelişen hastalarda kullanılmaktadır. Bu hastalar çoğunlukla böbrek yetmezliği olan, dialize alınan veya malignite nedeniyle steroid ve kemoterapi alan hastalardır. Bu profildeki hastalara glikopeptid verilmesinden dolayı glikopeptid kullanımının KDKP için risk faktörü olarak sonuçlanmış olabileceği düşünülmüştür.

Antibiyotiklerin kullanımı genel olarak değerlendirildiğinde KDKP açısından risk faktörü olarak sonuçlanmamıştır ($p>0.05$). Sadece bazı antibiyotiklerin kullanımı KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak, kontrol grubunda da enfeksiyonu bulunan hastaların olması ve bu hastalara da antibiyotik kullanılması olabileceği düşünülmüştür.

Çoğu çalışmada kontrol grubu olarak duyarlı *K. pneumoniae* ile enfekte olmuş hastalar alınmıştır, bu durumun biasa neden olabileceği düşünülmektedir. Çünkü gözlemlenen risk faktörleri dirençli bir mikroorganizmanın izolasyonu için gerçek risklerden ziyade; duyarlı mikroorganizmanın izolasyonundan koruyucu faktörleri yansıtabilmektedir (Falagas ve ark., 2007; Patel ve ark., 2008; Gasink ve ark., 2009;

Hussein ve ark., 2009). Kontrol grubunu; KDKP üremesi olmayan hastalardan rastgele seçtiğimizden bu biasın ortadan kalktığını düşünüyoruz.

YBÜ; aynı anda çok sayıda hasta izlenmek zorunda kalınması ve altta yatan hastalıklar, uygulanan invazif işlemler ve sık kullanılan antimikrobiyaller nedeniyle antimikrobiyal direncin oluşmasında, yayılmasında kritik ünitelerdir (Brussels ve ark., 2011). Papadimitriou-Olivgeris ve ark. (2012), tarafından yapılan çalışmada YBÜ'ye kabul edilen hastaların %13'ünün KPC ile kolonize olduğu tespit edilmiştir. YBÜ'ye kabul edilen hastaların mümkün olan en kısa sürede tedavilerinin tamamlanıp normal servislere alınması gerekmektedir. Çünkü YBÜ'de kalış süresi uzadıkça KDKP kolonizasyon ve sonrasında enfeksiyon riski artmaktadır. Nitekim yapılan bir çalışmada YBÜ'de kaldıkları süre içerisinde hastaların %75'inin KPC ile kolonize olduğu tespit edilmiştir (Papadimitriou-Olivgeris ve ark. (2013).

Kontrol grubu seçilirken; hastaların yattığı servisler vaka grubunun yattığı servisler ile eşit seçilmeye çalışılmıştır. Nörolojide yatan hastalar eşit seçildiğinden nörolojik hastalık, hematoloji servisinde yatan hastalar eşit seçildiğinden malignite, kemoterapi öyküsü ve YBÜ'de yatan hastaların sayısı vaka grubu ile eşit sayıda seçildiğinden dolayı da YBÜ'de yatış öyküsü KDKP gelişimi açısından risk faktörleri olarak bulunmamıştır. YBÜ'de yatış süresi uzayan hastalarda, invazif girişimlere veya diğer risk faktörlerine maruziyet süresi artmaktadır. Lelebicioğlu ve ark. (2014), yapmış olduğu çalışmada; Türkiye'de YBÜ'lerinde invazif cihaz ile ilişkili enfeksiyon oranlarının Uluslararası Nazokomial Enfeksiyon Kontrol Konsorsiyum (International Infection Control Consortium:INICC) raporlarından ve ABD Ulusal Sağlık Güvenlik Ağı verilerinden daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada YBÜ'de edinilmiş enfeksiyonu olan hastalarda ortalama yatış süresinin enfeksiyonu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğunu tespit edilmiştir. Ayrıca her yatış günü için YBÜ'de edinilmiş enfeksiyon rölatif riskinin 1.3 kat arttığı ve edinilmiş enfeksiyonu olan hastalarda ilk enfeksiyon epizodunun ortaya çıkış günü ortalaması 6.9 ± 5.0 gün olduğu saptanmıştır (Yılmaz ve ark., 2001). Ventilasyon ve oksijenasyon yetersizliği durumlarında, bu duruma neden olan patoloji ortadan kalkıncaya kadar, akciğerlerin kollabe olmasını önlemek, ventile edilmesini sağlamak ve kanı yeterince oksijenlemek amacı ile

geliştirilmiş özel aygıtları kullanarak akciğerlerin dışarıdan havalandırılmasına mekanik ventilasyon denilmektedir. Mekanik ventilasyonda kalış süresi uzadıkça doğal olarak YBÜ’de kalış süresi ve risk faktörlerine maruziyet süresi de artmaktadır. Nitekim çalışmamızda da YBÜ’ de yatış süresinin uzaması ($p<0.05$) ve benzer şekilde mekanik ventilasyonda kalış süresinin uzaması da KDKP gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca hastanede yatış süresinin uzamasının da KDKP gelişimi açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$).

Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae enfeksiyonlarının bir kısmının sporadik sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar şeklinde, bir kısmının ise klonal salgınlar şeklinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (Shibata ve ark., 2003; Crespo ve ark., 2004). Hastanemizde çalışma süresince toplam 95 KDKP etkeni ile enfeksiyonu olan hasta tespit edildi. Saptanan vakaların servislere ve zamana göre dağılımı incelendiğinde hem küçük klonal yayılımların, hem de sporadik vakaların bulunduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda kesin bir yorum yapabilmek için izole edilen suşların köken ilişkisinin moleküler yöntemlerle incelenmesi gerekmektedir.

Enfeksiyon kontrol komitesi (EKK); yataklı tedavi kurumlarında sağlık hizmetleri ile ilişkili olarak gelişen enfeksiyon hastalıklarını önlemek ve kontrol altına almak, konu ile ilgili sorunları tespit etmek, çözümüne yönelik faaliyetleri düzenleyip yürütmek ve yataklı tedavi kurumları düzeyinde alınması gereken kararları gerekli mercilere iletmek üzere kurulmuş, hastanelerin farklı birimlerinden temsilcilerin yer aldığı birimdir. Kurumumuzda EKK 1992 yılında oluşturulmuştur. Son 5 yıldır EKK’da 4 hemşire aktif görev almaktadır. Sürekli hastane personeline hizmet içi eğitimler verilmekte ve uygulamalar denetlenmektedir. Ayrıca EKK hemşireleri surveyans programlarını da oluşturmaktadır. Merkezimiz 3. basamak üniversite hastanesi olup başvuran veya sevk edilen hastalar genellikle çoklu sorunu olan klinik tablosu ciddi popülasyonlardan oluşmaktadır. Hastanemizde; YBÜ dışında da mekanik ventilatör, üriner kateter ve invazif cihazlar sık kullanılmaktadır. Tüm bölümlerde; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve EKK’nın yoğun çalışmalarına rağmen enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun az olması sık karşılaşılan problemlerdir. KDKP sıklığının hastane genelinde yaygın olması bu nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

Hastaların hastanede yatış süresi uzadıkça, uygulanan girişimlerin sayısı artıkça ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun az olduğu sürece hastalarda eş zamanlı birden çok etken mikroorganizma farklı sistemler üzerinden enfeksiyona neden olabilmektedir. Çalışmamızda vaka grubunda eş zamanlı başka bakteri enfeksiyonu varlığının mortalite üzerine etkisi olup olmadığı araştırıldı. Ancak mortalite ile ilişkili bulunmadı ($p>0.05$). Etken olarak kabul edilen mikroorganizmaların ve hastadaki enfeksiyon sayısının artması, tedavinin daha komplike olmasına neden olacağından bu beklenmedik bir sonuç olarak değerlendirildi. Literatürde bununla ilgili herhangi bir çalışma bulunamadı.

Çalışmamızda bulunan ilginç başka bir veri ise, vaka grubunda KDKP üreme zamanı ile uygun antibiyotik tedavisine başlama süresinin mortalite üzerine anlamlı etkisinin bulunmamasıdır ($p>0.05$). Yapılan bir retrospektif araştırmada dirençli Gram negatif mikroorganizma üremesi saptanan 286 hastada, ilk 24 saat içinde uygunsuz antibiyotik tedavisi başlananlarda mortalite oranı %38.4 iken, yine ilk 24 saat içinde en az bir uygun antibiyotik başlananlarda mortalite oranı %27.4 olarak bulunmuştur ($p: 0.049$) (Kang ve ark., 2005). Mortaliteyi önleyen tek faktörün uygun antibiyotiğin doğru zamanda verilmesi olmadığından ve birçok neden ile ilişkili olabileceğinden dolayı farklı sonuçların çıktığı düşünülmüştür.

Olguların çoğunda KDKP saptanmasından önceki dönemde antibiyotik maruziyeti tespit edilmiştir. Uygunsuz antibiyotik kullanımı antibiyotik direncini tetikleyen en önemli faktördür.

9.SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastane enfeksiyonları; morbidite ve mortalite oranlarını, hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetini önemli ölçüde artırmaktadır. KDKP'ler de hastane enfeksiyonlarına yol açan etkenler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu etkenlerin hastane enfeksiyonlarında sık olarak saptanmalarının nedenleri, bakterilerin dış ortam koşullarında kolaylıkla yaşayabilmeleri ve antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanabilmeleridir. KDKP'nin doğru ve hızlı tespiti, enfeksiyonun tedavisi ve salgının kontrolü açısından önemlidir.

Dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların önlenmesinde enfeksiyon kontrol yöntemleri taviz verilmeden uygulanmalıdır.

Her ünite kendi bakteriyel etken dağılımını ve antibiyotik duyarlılıklarını mutlaka takip etmeli ve ampirik tedavi şemalarını oluşturmalıdır.

Antibiyotikler uygun dozlarda kullanılmalı, subinhibitör dozlarda kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Antibiyotiklerin dönüşümlü olarak kullanılmasının direncin önlenmesinde etkili olduğu unutulmamalı ve antibiyotikler dönüşümlü olarak kullanılmalıdır.

Mutlak gereklilikler dışında ampirik antibiyotik kullanımından kaçınılmalı, ampirik tedavinin spektrumu kültür sonuçları dikkate alınarak daraltılmalı, gereksiz antibiyotik profilaksisinden ve kombinasyon tedavisinden kaçınılmalı ve tedavi süresi tamamlanan hastalarda mümkün olan en kısa sürede antibiyotikler kesilmelidir.

Ampirik antibiyotik tedavisi, enfeksiyon tedavi edildiğinde, enfeksiyon tanısı konulmamışsa, mikrobiyolojik olarak dokümanite edilmiş enfeksiyon yok ve enfeksiyon olası değilse sonlandırılmalıdır.

KDKP etkeni ile oluşan enfeksiyonları azaltmak için, düzenli olarak sürveyans sonuçları takip edilmeli, invaziv girişimlerin endikasyonları iyi değerlendirilmeli, enfeksiyonlardan korunma ilkelerinden ödün verilmemeli ve antibiyotiklerin bilinçli kullanılması konusunda yoğun çaba gösterilmeli, gereksiz girişimlerden, inaziv araç kullanımından kaçınılmalı, invaziv araç kullanımı rutin bir prosedür olmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Aktaş Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. Clin Microbiol Infect. **2006**;12(7):695-6.
- Aktas Z, Satana D, Kayacan Ç, Özbek B, Gürler N, Soner A et al. Carbapenem resistance in Turkey: Repeat report on OXA-48 in *Klebsiella pneumoniae* and first report on IMP-1 beta-lactamase in *Escherichia coli*, African Journal of Microbiology Research. **2012**;6(17):3874-78
- Alexander BT, Marschall J, Tibbetts RJ, Neuner EA, Dunne WM Jr, Ritchie DJ. Treatment and clinical outcomes of urinary tract infections caused by KPC-producing Enterobacteriaceae in a retrospective cohort. Clin Ther. 2012;34(6):1314-23.
- Alp E, Perçin D, Colakoğlu S, Durmaz S, Kürkcü CA, Ekincioglu P, Güneş T. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey. J Hosp Infect. **2013** Jun;84(2):178-80.
- Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. **1980**;289(1036):321-31.
- Amyes SGB. Carbapenemases. ANKEM Dergisi **1997**; 11(2):221-225.
- Andraca R, Edson RS, Kern EB. Rhinoscleroma: a growing concern in the United States? Mayo Clinic experience. MayoClin Proc. **1993**;68:1151-1157.
- Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. Clin InfectDis. **2008**;46(4):567-70.
- Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, Galani I, Papadomichelakis E, Kopterides P, Souli M, Armaganidis A, Giamarellou H. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. J Antimicrob Chemother. **2007**;59(4):786-90.
- Aşık G, Er H, Şahin M, Ünal Z, Demirörs A, Altındiş M. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında OXA-48 geninin varlığının araştırılması, 10. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, Poster no.16, İstanbul (**2012**).
- Atmış V. Karbapenem Dirençli *Escherichia Coli* veya *Klebsiella Pneumoniae* ile Enfeksiyon veya Kolonizasyon İçin Risk Faktörleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Uzmanlık Tezi, **2011**; 39
- Balıkçı A. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* cinsi bakterilerde plazmidik AmpC tipi beta-laktamaz direnci, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Uzmanlık Tezi (**2007**).

- Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current status of newer carbapenems. *Curr Med Chem* **2009**; 16: 564-75.
- Bellais S, Mimoz O, Léotard S, Jacolot A, Petitjean O, Nordmann P. Efficacy of beta-lactams for treating experimentally induced pneumonia due to a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase-producing strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. **2002**;46(6):2032-4.
- Biçmen M, Sarı A, Gülay Z. OXA-48 carbapenemaz üreten Enterobacteriaceae üyelerinin klonal ilişkilerinin araştırılması, Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, Poster no.48, İstanbul (**2012**).
- Bishara J, Leibovici L, Huminer D, et al. Five-year prospective study of bacteraemic urinary tract infection in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **1997**;16:563-567.
- Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. **2005**;41(2):149-58.
- Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, Schlaeffer F, Sherf M. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):972-6.
- Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother*. **1997**;41(3):563-9.
- Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, Quale J. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med*. **2005**;165(12):1430-5.
- Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, Quale J, Mooty M, Nichani S, Landman D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *J Antimicrob Chemother*. **2005**;56(1):128-32.
- Bremmer DN. *Antimicrob Agents Chemother*. **2014**;58(12):7597-600 .
- Berrazeg M, Diene S, Medjahed L, Parola P, Drissi M, Raoult D, Rolain J. New Delhi Metallo-beta-lactamase around the world: an eReview using Google Maps. *Euro Surveill*. **2014**;19(20).
- Brusselsaers N, Vogelaers D, Blot S. The rising problem of antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2011 23;1:47.

- Budak S, Aktaş Z, Erdem H. Enterik gram-negatif bakterilerde laboratuardan kliniğe karbapenemazlar. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* **2012**;1:11
- Budak S, Oncul O, Aktas Z, Acar A, Ozyurt M, Turhan V, Erdem H, Gorenec L. The determination of carbapenem resistance in *Escherichia coli* and *Pneumoniae* isolates related to nosocomial infections and the evaluation of risk factors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. **2014**;45(1):113-22
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. **1995**;39(6):1211-33.
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. **2010**;54(3):969-76
- Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen Ø, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. **2012**;18(5):413-31.
- Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay A, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48 positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isoletes in İstanbul, Turkey, *Antimicrob Agents Chemother* **2008**;52(8):2950-4.
- Castanheira M, Mendes RE, Woosley LN, Jones RN. Trends in carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* from Europe and the Americas: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2007-09). *J Antimicrob Chemother*. **2011**;66(6):1409-11.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of Enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. **2010**;59(24):750.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: detection of a verona integron-encoded metallo-beta-lactamase in *Klebsiella pneumoniae* ---United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. **2010**;59(37):1212.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2013**; 62:165.
- Chen LF, Anderson DJ, Paterson DL. Overview of the epidemiology and the threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPC) resistance. *Infect Drug Resist*. **2012**;5:133–141.
- Chen LR, Zhou HW, Cai JC, Zhang R, Chen GX. Combination of IMP-4 metallo-beta-lactamase production and porin deficiency causes carbapenem resistance in a *Klebsiella oxytoca* clinical isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis*. **2009** ;65(2):163-7.

- Cinel M. Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Yatan Karbapenem Dirençli *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* ile İnfekte veya Kolonize Olan Hastaların Tanımlayıcı özellikleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, **2011**.
- Crespo, M.P., et al., Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. J Clin Microbiol, **2004**. 42(11): p. 5094-101.
- Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, Velez JD, Castañeda CR, Recalde M, Livermore DM. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. J Clin Microbiol. **2004**;42(11):5094-101.
- Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*:(when) might we still consider treating with carbapenems? Clin Microbiol Infect. 2011 Aug;17(8):1135-41.
- Deshpande LM, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: report from the MYSTIC Program (1999-2005). Diagn Microbiol Infect Dis. **2006**;56(4):367-72.
- Deshpande P, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R, Rodrigues C. New Delhi metallo 1: have carbapenems met their doom? Clin Infect Dis. **2010**;51(10):1222.
- Dizbay M, Guzel Tunccan O, Karasahin O, Aktas F. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella spp.* infections in a Turkish university hospital:epidemiology and risk factors. J Infect Dev Ctries. **2014** ;8(1):44-9.
- Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lombardi G, Coli A, Tamborini A, Amicosante G, Toniolo A. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM 52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. Clin Infect Dis. **2004**;38(2):243-51
- Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, Kurt H, Ozturk R, Ulusoy S, Yaman A, Yuce A, Zarakolu P; Turkish MYSTIC Study Group. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey--a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother. **2007**;19(6):650-7.
- 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.
- Esen S, Leblebicioğlu H, Study Group. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey:a multicenter one-day point prevalence study. Scand J Infect Dis. 2004;36:144-148.

- Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Nordmann P. Therapeutic options for infections with Enterobacteriaceae producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol.* 2011;6(6):653-66.
- Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):654-63.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatzoglou FC, Papaioannou V, Maraki S, Samonis G, Michalopoulos A. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Nov;60(5):1124-30.
- Franklin C, Liolios L, Peleg AY. Phenotypic detection of carbapenem-susceptible metallo-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3139-44.
- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL, Reller LB, Sexton DJ. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791-7.
- Gaibani P, Ambretti S, Berlingeri A, Gelsomino F, Bielli A, Landini MP, Sambri V. Rapid increase of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in a large Italian hospital: surveillance period 1 March - 30 September 2010. *Euro Surveill.* 2011;16(8)
- Galani I, Rekatsina PD, Hatzaki D, Plachouras D, Souli M, Giamarellou H. Evaluation of different laboratory tests for the detection of metallo-beta-lactamase production in Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(3):548-53.
- García de la Torre M, Romero-Vivas J, Martínez-Beltrán J, Guerrero A, Meseguer M, Bouza E. *Klebsiella* bacteremia: an analysis of 100 episodes. *Rev Infect Dis.* 1985;7(2):143-50.
- Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP, Forrest A, Nation RL. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3284-94.
- Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(12):1180-5.
- Geerdes HF, Ziegler D, Lode H, et al. Septicemia in 980 patients at a University Hospital in Berlin: prospective studies during 4 selected years between 1979 and 1989. *Clin Infect Dis.* 1992;15:991-1002.

- Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **2013**;57(5):2388-90.
- Gross PA, DeMauro PJ, Van Antwerpen C, Wallenstein S, Chiang S. Number of comorbidities as a predictor of nosocomial infection acquisition. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **1988**;9(11):497-500.
- Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities MMWR. Morbidity and mortality weekly report. **2009**;58 (10):256-60.
- Gur D, Gulay Z, Akan OA, Aktas Z, Kayacan CB, Cakici O, et al. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. *Mikrobiyol Bul* **2008**;42:537-44.
- Haeggman S, Löfdahl S, Burman LG. An allelic variant of the chromosomal gene for class A beta-lactamase K2, specific for *Klebsiella pneumoniae*, is the ancestor of SHV-1. *Antimicrob Agents Chemother.* **1997**;41:2705-2709.
- Hawkey PM, Xiong J, Ye H, Li H, M'Zali FH. Occurrence of a new metallo-beta-lactamase IMP-4 carried on a conjugative plasmid in *Citrobacter youngae* from the People's Republic of China. *FEMS Microbiol. Lett.* **2001**; 194, 53-7.
- Herbert S, Halvorsen DS, Leong T, Franklin C, Harrington G, Spelman D. Large outbreak of infection and colonization with gram-negative pathogens carrying the metallo- beta -lactamase gene blaIMP-4 at a 320-bed tertiary hospital in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **2007**;28(1):98-101.
- Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, Takemura H, Tanaka H, Yoshida R, Matsuda J, Nakano M, Tomono K, Maesaki S, Kaku M, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S. Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrob Agents Chemother.* **1998**;42(8):2006-11.
- Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65(6):1119-25.
- <http://inflight.saglik.gov.tr/>
- Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **2009**;30(7):666-71.

- Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **2009**;30(7):666-71.
- Hyle EP, Ferraro MJ, Silver M, Lee H, Hooper DC. Ertapenem-resistant Enterobacteriaceae: risk factors for acquisition and outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* **2010**;31(12):1242-9.
- Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, Mao X, Lautenbach E. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis.* **2005**;40(9):1317-24.
- Jacoby, G.A., Munoz-Price, L.S. The new beta-lactamases. *The New England journal of medicine*, **2005**; 352 (4), 380-391.
- Jeon MH, Choi SH, Kwak YG, Chung JW, Lee SO, Jeong JY, Woo JH, Kim YS. Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **2008** Dec;62(4):402-6.
- Jeong SH, Bae IK, Kim D, Hong SG, Song JS, Lee JH, Lee SH. First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing GES-5 and SHV-12 extended-spectrum beta-lactamases in Korea. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**;49(11):4809-10.
- Jernigan MG, Press EG, Nguyen MH, Clancy CJ, Shields RK. The combination of doripenem and colistin is bactericidal and synergistic against colistin-resistant, carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **2012**;56(6):3395-8.
- Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**;49(2):760-6.
- Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y, Brolund A, Giske CG. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* **2009**;53(8):3365-70.
- Kochar, S., et al., Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2009**. 30(5): 447-52.
- Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, Maraki S, Christidou A, Mantadakis E, Samonis G. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

- infection/colonization: a case-case-control study. *J Infect Chemother.* **2014**;20(5):293-7.
- Köşker P. Enterobacteriaceae, Murray PR, Rosenthal KS, Başustaoğlu A(çeviri editörü), *Tıbbi Mikrobiyoloji*, 6.baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık, **2010**:301
- Kulkova N, Babalova M, Sokolova J, Kremery V. First report of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing strains in Slovakia. *Microb Drug Resist.* 2015;21(1):117-20.
- Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, Chaudhary U, Doumith M, Giske CG, Irfan S, Krishnan P, Kumar AV, Maharjan S, Mushtaq S, Noorie T, Paterson DL, Pearson A, Perry C, Pike R, Rao B, Ray U, Sarma JB, Sharma M, Sheridan E, Thirunarayan MA, Turton J, Upadhyay S, Warner M, Welfare W, Livermore DM, Woodford N. Emergence of a ne antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis.* **2010**;10(9):597-602.
- 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.
- Landman D, Babu E, Shah N, et al. Transmission of carbapenem-resistant pathogens in New York City hospitals: progress and frustration. *J Antimicrob Chemother.* **2012**;67(6):1427–1431
- Lawrence EL, Turner IG. Materials for urinary catheters: A review of their history and development in the UK. *Med Eng Phys* 2005;27:443-53.
- Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* **2007**;51(8):3026-9.
- Leblebicioglu H, Ersoz G, Rosenthal VD, Yalcin AN, Akan OA, Sirmatel F, Turgut H, Ozdemir D, Alp E, Uzun C, Ulusoy S, Esen S, Ulger F, Dilek A, Yilmaz H, Kaya A, Kuyucu N, Turhan O, Gunay N, Gumus E, Dursun O, Tulunay M, Oral M, Unal N, Cengiz M, Yilmaz L, Sacar S, Sungurtekin H, Uğurcan D, Geyik MF, Sahin A, Erdogan S, Aygen B, Arda B, Bacakoglu F. Impact of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in adult intensive care units in 10 cities of Turkey: International Nosocomial Infection Control Consortium findings (INICC). *Am J Infect Control.* 2013;41(10):885-91.
- Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, Atasay B, Erbay A, Unal S, Senol G, Willke A, Özgültekin A, Altin N, Bakir M, Oncul O, Ersöz G, Ozdemir D, Yalcin AN, Özdemir H, Yıldızdaş D, Koksali I, Aygun C, Sirmatel F, Sener A, Tuna N, Akan ÖA, Turgut H, Demiroz AP, Kendirli T, Alp E, Uzun C, Ulusoy S, Arman D. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) national report

- ondevice-associated infection rates in 19 cities of Turkey, data summary for 2003-2012. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2014;13:51.
- Lee EH, Nicolas MH, Kitzis MD, Pialoux G, Collatz E, Gutmann L. Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* with high-level resistance to imipenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(6):1093-8.
- Lee GC, Burgess DS. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012;11:32.
- Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo-beta lactamase-producing isolates of *Pseudomonas spp.* and *Acinetobacter spp.* *J Clin Microbiol.* 2003;41(10):4623-9.
- Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(4):557-84.
- 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):593–599.
- Marchaim D, Navon-Venzia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species; emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1413-8.
- Medeiros AA. Cooperative evolution of mechanisms of beta-lactam resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2000;6 Suppl 3:27-33.
- Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis.* 1997;24 Suppl 1:S19-45.
- Monnet DL, Archibald LK, Phillips L, Tenover FC, McGowan JE Jr, Gaynes RP. Antimicrobial use and resistance in eight US hospitals: complexities of analysis and modeling. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project and National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. *Infect Control HospEpidemiol.* 1998;19(6):388-94.
- Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, Tsioka A, Roilides E, Sofianou D, Gritsi-Gerogianni N. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(12):1250-6.

- Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, Won S, Calvert K, Lin M, Stemer A, Weinstein RA. Successful control of an outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* at a long-term acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(4):341-7.
- Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**;49(10):4423-4.
- Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(3):199-204.
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* **2009**;9(4):228-36.
- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* **2011**;17(10):1791-8.
- Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect.* **2002**;8:321-33.
- Nordmann, P., Poirel, L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **2002**;8 (6), 321-331.
- Nouér SA, Nucci M, de-Oliveira MP, Pellegrino FL, Moreira BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**;49(9):3663-7.
- Özger H, Karaşahin Ö, Telli G, Gaygısız G, Civil F, Dizbay M, Nozokomiyal *Klebsiella* Türleri Arasında Karbapenem Direnç Sıklığı ve Fenotipik Yöntemlerle Direncin Değerlendirilmesi *FLORA* **2012**;17(3):103-110
- Özsoy FM, Ö.O., Yıldırım A, Pahsa A. genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *Flora Dergisi*, **2001**; 6,3-21.
- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Bartzavali C, Anastassiou ED, Filos KS. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2976-81.
- Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, Christofidou M, Sklavou C, Vamvakopoulou S, Anastassiou ED, Filos KS. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagn Microbiol Infect Dis.* **2013**;77(2):169-73.

- 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(12):1099-106.
- Peleg AY, Bell JM, Hofmeyr A, Wiese P. Inter-country transfer of Gram-negative organisms carrying the VIM-4 and OXA-58 carbapenem-hydrolysing enzymes. *J Antimicrob Chemother.* **2006**;57(4):794-5.
- Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clin Infect Dis.* **2005**;41(11):1549-56.
- Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, Inkaya A C, De Pascale G, Grilli E, Tumbarello M, Akova M. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* **2014**;58(2):851-8.
- Pitout JD, Gregson DB, Poirel L, McClure JA, Le P, Church DL. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. *J Clin Microbiol.* **2005**;43(7):3129-35.
- Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 56(1):52–59.
- Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* **1998**;11:589-603.
- Poirel L, Magalhaes M, Lopes M, Nordmann P. Molecular analysis of metallo-beta-lactamase gene bla(SPM-1)-surrounding sequences from disseminated *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Recife, Brazil. *Antimicrob Agents Chemother.* **2004**;48(4):1406-9
- Poirel L, Nordmann P. Acquired carbapenem-hydrolyzing β -lactamases and their genetic support. *Current Pharmaceutical Biotechnology.* **2002**;3:117-27.
- Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* **2006**;12(9):826-36.
- Poirel L, Ozdamar M, Ocampo-Sosa AA, Türkoglu S, Ozer UG, Nordmann P. NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* now in Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* **2012**;56(5):2784-5.
- Poirel L, Weldhagen GF, De Champs C, Nordmann P. A nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the extended-spectrum beta-lactamase GES-2 in South Africa. *J Antimicrob Chemother.* **2002**;49(3):561-5.

- Poirel L, Yilmaz M, Istanbul A, Arslan F, Mert A, Bernabeu S, Nordmann P. Spread of NDM-1-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother.* **2014** ;58(5):2929-33.
- Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, Oikonomou A, Poulakou G, Roilides E, Giamarellou H. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to drug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* **2014**;43(1):52-9
- Pottumarthy S, Moland ES, Juretschko S, Swanzy SR, Thomson KS, Fritsche TR. NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerg Infect Dis.* 2003 Aug;9(8):999-1002. Erratum in: *Emerg Infect Dis.* **2003**;9(9):1188.
- Prabaker K, Weinstein RA. Trends in antimicrobial resistance in intensive care units in the United States. *Curr Opin Crit Care.* **2011**;17(5):472-9.
- Queenan AM, Shang W, Schreckenberger P, Lolans K, Bush K, Quinn J. SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* **2006**;50(10):3485-7.
- Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, Polsky B, Adams-Haduch JM, Doi Y. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* **2012** ;56(4):2108-13.
- Rasmussen, B.A., Bush, K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **1997**; 41 (2), 223-232.
- Rasmussen BA, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C, Medeiros AA. Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **1996**;40(9):2080-6.
- Rosenthal VD, Maki DG, Mehta Y, Leblebicioglu H, Memish ZA, Al-Mousa HH, Balkhy H, Hu B, Alvarez-Moreno C, Medeiros EA, Apisarnthanarak A, Raka L, Cuellar LE, Ahmed A, Navoa-Ng JA, El-Kholy AA, Kanj SS, Bat-Erdene I, Duszynska W, Van Truong N, Pazmino LN, See-Lum LC, Fernández-Hidalgo R, Di-Silvestre G, Zand F, Hlinkova S, Belskiy V, Al-Rahma H, Luque-Torres MT, Bayraktar N, Mitrev Z, Gurskis V, Fisher D, Abu-Khader IB, Berechid K, Rodríguez-Sánchez A, Horhat FG, Requejo-Pino O, Hadjieva N, Ben-Jaballah N, García-Mayorca E, Kushner-Dávalos L, Pasic S, Pedrozo-Ortiz LE, Apostolopoulou E, Mejía N, Gamar-Elanbya MO, Jayatilleke K, de Lourdes-Dueñas M, Aguirre-Avalos G; International Nosocomial Infection Control Consortium. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2014;42(9):942-56.

- Rew H. resistance mechanisms in pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram negative bacteria. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, **1989**;27 (1), 93-99.
- Roy C, Foz A, Segura C, Tirado M, Fuster C, Reig R. Plasmid-determined beta lactamases identified in a group of 204 ampicillin-resistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. **1983** Nov;12(5):507-10.
- Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, Casini B, Tascini C, Menichetti F. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit. Clin Infect Dis. **2013**;56(5):697-700.
- Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. Antimicrob Agents Chemother. **2008**;52(3):1028–1033.
- Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, Shalit I, Carmeli Y; Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis. **2011**;52(7):848-55.
- Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, Kato H, Kai K, Arakawa Y. PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. J Clin Microbiol. **2003**;41(12):5407-13.
- Shilo S, Assous MV, Lachish T, Kopuit P, Bdolah-Abram T, Yinnon AM, Wiener-Well Y. Risk factors for bacteriuria with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and its impact on mortality: a case-control study. Infection. **2013**;41(2):503–509.
- Sidjabat H, Nimmo GR, Walsh TR, Binotto E, Htin A, Hayashi Y, Li J, Nation RL, George N, Paterson DL. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* due to the New Delhi Metallo- β -lactamase. Clin Infect Dis. **2011**;52(4):481-4.
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol. **2013** ;34(1):1-14
- Snitkin ES, Zelazny AM, Thomas PJ, Stock F; NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson DK, Palmore TN, Segre JA. Tracking a hospital outbreak of

carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with whole-genome sequencing. *Sci Transl Med.* 2012;4(148):148ra116.

Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T, Vourli S, Zerva L, Armaganidis A, Kanellakopoulou K, Giamarellou H. An outbreak of infection due to beta-Lactamase *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek University Hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):364-73.

Souli M, Rekatsina PD, Chryssouli Z, Galani I, Giamarellou H, Kanellakopoulou K. Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2133-5.

Şenol E. Karbapenemler ve Monobaktamlar In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Sistemlere Göre Enfeksiyonlar Cilt 1 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008:288-94.

Tacconelli E. Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2009 Aug;22(4):352-8.

Tangden T. Combination antibiotic therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Upsala Journal of Medical Sciences.* 2014;119:149–153

Tangden T, Hickman RA, Forsberg P, Lagerbäck P, Giske CG, Cars O. Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by in vitro time-kill experiments. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1757-62.

Tascini C, Tagliaferri E, Giani T, Leonildi A, Flammini S, Casini B, Lewis R, Ferranti S, Rossolini GM, Menichetti F. Synergistic activity of colistin plus rifampin against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(8):3990-3.

Tenover FC, Kalsi RK, Williams PP, Carey RB, Stocker S, Lonsway D, Rasheed JK, Biddle JW, McGowan JE Jr, Hanna B. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* not detected by automated susceptibility testing. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(8):1209-13.

Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, Fadda G, Cauda R. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):498-504.

Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti

M. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. Clin Infect Dis. **2012**;55(7):943-50.

Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, Pitt TL. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. FEMS Microbiol Lett. **2006**;258(1):72-7

Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev. **2012**;25(4):682–707.

uhes.saglik.gov.tr

Us E, Tekeli A, Arıkan 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):1-10.

Vahaboglu H, Budak F, Kasap M, Gacar G, Torol S, Karadenizli A, Kolayli F, Eroglu C. High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter spp.*: co-existence with OXA-58 in multiple centres. J Antimicrob Chemother. **2006** ;58(3):537-42.

Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. Int J Antimicrob Agents. **2010**;36 Suppl 3:S8-14.

Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. **2005**;18(2):306-25.

Walther-Rasmussen, J., Høiby, N. Class a carbapenemases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, **2007**; 60 (3):470-482.

Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother. **2006**;57(3):373-83.

Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. **1991**;35(1):147-51.

Wayne PA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; update CLSI document M100-S20 **2010** update Clinical and Laboratory Standards Institute.

Webber MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. **2003**;51(1):9-11.

Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK; Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program. Emergence and rapid regional

spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. **2011**;53(6):532-40.

- Woodford N, Tierno PM Jr, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, Painter RE, Suber DF, Shungu D, Silver LL, Inglima K, Kornblum J, Livermore DM. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. Antimicrob Agents Chemother. **2004**;48(12):4793-9.
- Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. South Med J. **2011** ;104(2):106-10.
- Yan JJ, Hsueh PR, Ko WC, Luh KT, Tsai SH, Wu HM, Wu JJ. Metallo-beta-lactamases in clinical *Pseudomonas* isolates in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of the VIM-2 enzyme. Antimicrob Agents Chemother. **2001**;45(8):2224-8.
- Yan JJ, Ko WC, Tsai SH, Wu HM, Wu JJ. Outbreak of infection with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaIMP-8 in a university medical center in Taiwan. J. Clin. Microbiol. **2001**;39:4433-9.
- Yanık K, Emir D, Eroğlu C, Karadağ A, Güney AK, Günaydın M. [Investigation of the presence of New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1) by PCR in carbapenem-resistant gram-negative isolates]. Mikrobiyol Bul. **2013**;47(2):382-4.
- Yılmaz GR, Çevik MA, Erdinç Ş, Tülek N, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Nozokomiyal İnfeksiyon Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi, Hastane İnfeksiyonları Dergisi, 2001, Ankara
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. **2001**;45(4):1151-61.
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother. **2009**;53(12):5046-54.
- Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, Prekates A, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. Clin Microbiol Infect. **2011**;17(12):1798-803.

Ek: 1**Karbapenem dirençli *K.pneumoniae*(KDKP) İnfeksiyonunun Risk Faktörleri ve Mortalite İle İlişkisi (Retrospektif Vaka-Kontrol Çalışması)**

Ad - Soyadı:	Hastanede kaldığı servis
Dosya no:	KDKP kültürünün pozitifleştiği servis:
Doğum tarihi:	KDKP kültürün pozitifleştiği servise yatis tarihi:
Cinsiyet: E () K ()	Taburculuk:
Primer yatış tanısı:	Sonuc: Sifa <input type="checkbox"/> itus <input type="checkbox"/>
Kültür alınması ile tedavi başlama arasında geçen süre	

Altta Yatan Hastalık

Diabetes Mellitus	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	İmmünyüpresyon	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Kardiyak	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Transplantasyon	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
				Solid organ :	
				Kemik iliği :	
Akut böbrek yetmezliği	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Nörolojik hastalık	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Kronik bobrek H.	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Nötropeni	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Kronik karaciger H.	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Kemoterapi öyküsü	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Kronik akciğer H.	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	HIV	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Malignite	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Steroid kullanımı	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
	Tanısı:				
Travma öyküsü	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	Yanık öyküsü	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
			Diare öyküsü	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>

Risk faktörleri

Mekanik ventilasyon	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Göğüs tüpü	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
	Evet ise ventilasyon günü :				
Trakeostomi	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Dren	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Kolostomi	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Gastrostomi	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
İdrar sondası varlığı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Bronkoskopi	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
	Evet ise	İnternal <input type="checkbox"/>	Endoskopi	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
		Eksternal <input type="checkbox"/>	Hemodiyaliz	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Nefrostomi varlığı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Periton Diyalizi	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Santral venöz kateterizasyon	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Yatak başı debritleme	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
NG tüp varlığı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Ventriküler Drenaj	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Operasyon geçirme öyküsü	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise	Acil <input type="checkbox"/>	Elektif <input type="checkbox"/>
				Operasyon bölgesi Batın <input type="checkbox"/> Toraks <input type="checkbox"/> Kardiyak <input type="checkbox"/> Ekstremiteler <input type="checkbox"/> Beyin <input type="checkbox"/>	
Kan ürünleri kullanımı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>			

Daha önce ab kullanımı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise ; Florokinolon <input type="checkbox"/> Aminoglikozid <input type="checkbox"/> Sefalosporin <input type="checkbox"/> Metronidazol <input type="checkbox"/> Karbapenem <input type="checkbox"/> Meropenem <input type="checkbox"/> İmipenem <input type="checkbox"/> Ertapenem <input type="checkbox"/> Diğer beta laktamlar <input type="checkbox"/> Glikopeptit <input type="checkbox"/>
Kardiak kateterizasyon	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	H2 reseptör blokörü kullanımı Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
Total parantral nutrisyon kullanımı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Proton pompa inhibitörü kullanımı Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>
Yoğun bakım ünitesinde kalma	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise kalış süresi :
<i>K.pneumoniae</i> dışında eş zamanlı bakteriyel infeksiyon varlığı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise bakteri tipi :
Başka bir hastaneden transfer öyküsü	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise hangi hastaneden; Özel hastane <input type="checkbox"/> Devlet hastanesi <input type="checkbox"/> Eğitim ve araştırma hastanesi <input type="checkbox"/>
Hastanede yatış öyküsü	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	

Etkenin İzolasyon Yerleri		
Kan	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Kateter	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
BOS	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
TAK	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
İdrar	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
İdrar sondası	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Eksuda	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Vücut sıvısı	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>
Balgam	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>

CRKP duyarlı olduğu antibiyotikler	CRKP tedavisinde kullanılan antibiyotikler	Başlangıç tarihi	Bitiş tarihi	Verilen antibiyotik ile klinik ve mikrobiyolojik cevap alındı/alınmadı (alındı ise süresi)