



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HASTANEMİZDE *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
BAKTERİLERİNDE KARBAPENEM DİRENÇ DURUMU**

**Bio. Resul Ekrem AKBULUT**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİVAS-2016**

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HASTANEMİZDE *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*  
BAKTERİLERİNDE KARBAPENEM DİRENÇ DURUMU**

**Bio. RESUL EKREM AKBULUT**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**MİKROBİYOLOJİ  
ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MUSTAFA ZAHİR BAKICI**

**SİVAS-2016**

**“Hastanemizde *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Bakterilerinde Karbapenem Direnç Durumu”** adlı **Yüksek Lİsans** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği** Ana Bilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. A.Yasemin ÖZTOP

Üye

Prof.Dr. M.Teoman ÖZSAN

Üye (Danışman)

Prof.Dr. M.Zahir BAKICI

ONAY

Bu tez çalışması, 21.11.2016 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

Çalışma sırasında bana destek olan aileme ve tüm arkadaşlarıma...

## ÖZET

### HASTANEMİZDE *ESCHERICHIA COLI* VE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BAKTERİLERİNDE KARBAPENEM DİRENÇ DURUMU

Bio.Resul Ekrem AKBULUT  
Yüksek Lisans Tezi  
Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı  
Danışman: Prof. Dr. Mustafa Zahir BAKICI  
2016, 52 sayfa

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2011-2014 yılları arasında poliklinik ve servis hastalarından gönderilen örneklerden üretilen *E.coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerinde karbapenem grubu (meropenem, ertapenem, imipenem) antibiyotiklerin duyarlılık ve direnç profillerinin belirlenerek yıllar içindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştırma, 2011-2014 yılları arasında retrospektif araştırma özelliğindedir. Bu çalışmada kullanılan örneklem büyüklüğü güç analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada poliklinik ve servis hastalarından gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen bakterilerin konvansiyonel yöntemler (koloni morfolojisi, Gram boyama vb.) ile ön değerlendirmeleri yapılmış, BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, ABD) ve BBL Crystal (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemleri kullanılarak tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri çalışılmıştır. Elde edilen veriler Epicenter veri analiz sistemi (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak yorumlanmıştır.

Çalışmamızda, Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında çeşitli örneklerden üretilen toplam 6626 izolat çalışmaya dahil edilmiştir. Bu izolatların 5266 (% 79.47) *E.coli*, 1360 (% 20.53)'ü ise *K.pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarının 4414 (% 66.62)'ü idrar örneklerinden üretilmiştir.

Çalışmamızın kapsadığı dört yıllık dönemde ortalama olarak *E.coli* için ertapenem direnci % 3.81, imipenem direnci % 1.65 ve meropenem direnci % 0.68 olarak tespit edilmiştir. Aynı dönemde *K.pneumoniae* için ertapenem, imipenem ve meropenem direnci sırası ile % 10.67, % 4.63 ve % 3.38 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının hastane poliklinik/kliniklerine dağılımı incelediğinde izolatların en sık dahiliye servislerinden (nefroloji, gastroenteroloji, romatoloji, hematoloji, endokrinoloji, onkoloji) gönderilen örneklerden (% 21.22) üretildiği görülmüştür.

Bu çalışmadan elde edilecek hastanemize ait bölgesel veriler özellikle antimikrobiyal duyarlılık çalışmalarının yapılamadığı durumlarda ampirik tedavi modellerinin oluşturulmasında katkı sağlayacaktır. Bu veriler hem hastanemiz, hem de ulusal ve uluslararası literatüre katkı sağlayabilecektir. Özellikle ulusal ölçekli duyarlılık verilerinin, hekimlere antibiyotik seçiminde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karbapenem , *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,



## ABSTRACT

### THE RESISTANCE STATUS OF CARBAPENEM ON *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BACTERIA IN OUR HOSPITAL

Bio.Resul Ekrem AKBULUT  
Master Thesis  
Department of Microbiology  
Supervisor: Prof. Dr. Mustafa Zahir BAKICI  
2016, 52 pages

It is aimed to determine the changes of sensitivity and resistance profiles of carbapenem groups antibiotics (meropenem, ertapenem, imipenem) on *E.coli* and *K.pneumoniae* bacteria produced by the samples taken from the patients of outpatient and service in Application and Research Hospital of Cumhuriyet University between the years 2011-2014.

The search is in the feature of retrospective search between the years of 2011-2014. The sample size used in this search is calculated by power analysis. In this search the pre-assessment is done by the conventional methods (morphology of colony, gram staining etc.) of bacterias isolated from the variable samples sent by the patients of outpatient and service. Identifying and antibacterial sensitivity tests are interpreted by using BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) and BBL Crystal (Becton Dickinson, USA) automatised systems.

In our search 6626 isolates in total produced by variable samples in between the years January 2011- December 2014 are included. It is stated that 5266 of these isolates are identified as (% 79.47) *E.coli* and 1360 of these isolates are identified as (% 20.53) *K.pneumoniae*. 4414 (% 66.62) *E.coli* and *K.pneumoniae* isolates are produced by urine samples.

It is identified in our 4-year process-work that % 3.81 ertapenem resistance, % 1.65 imipenem resistance and % 0.68 meropenem resistance for *E.coli*. It is found that ertapenem, imipenem and meropenem resistance for *K.pneumoniae* is % 10.67, % 4.63, % 3.38 respectively.



When the rate of *E.coli* and *K.pneumoniae* strains isolated in our study in hospital outpatient/clinics are investigated, it is found that these isolates are produced by the samples (% 21.22) send from internal services (nephrology, gastroenterology, romatology, hematology, endocrinology, onkologie).

The local data obtained from our hospital will contribute to make empirical treatment models when antimicrobial sensitivity studies can not be done. This data will contribute to both our hospital and natural and international literature. It is thought that this national scaled data will lead the doctors while choosing antibiotics.

**Key words:** *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem



## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimi ve tez çalışmamı uygulayabilmem için bu süreçte emeğini esirgemeyen danışmanım sayın Prof.Dr. Mustafa Zahir BAKICI'ya müteşekkirim. Tez çalışma süresince bana bilgi ve tecrübesiyle destek veren sayın Yrd.Doç.Dr. Cem ÇELİK'e ve ELİZA laboratuvarı çalışanları başta olmak üzere bütün mesai arkadaşlarıma teşekkürler ederim. Tezimin yazımında eleştirileri ile katkı sağlayan sayın Prof.Dr. Atifet Yasemin ÖZTOP'a, her zaman yardımcı olan Mikrobiyoloji A.D. öğretim üyelerine ve tüm personeline, istatistik hesaplamalarında yardımını esirgemeyen sayın Yrd.Doç.Dr Ziyet ÇINAR'a ve çeviride yardım eden İlkur ERDOĞAN'a teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimi yaptığım süreç boyunca manevi desteklerini daima hissettiğim canım aileme ve emeği geçen bütün kişilere teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İÇ KAPAK</b> .....	i
<b>ONAY</b> .....	ii
<b>YÖNERGE</b> .....	iii
<b>İTHAF</b> .....	iv
<b>ÖZET</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	ix
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b> .....	x
<b>ŞEKİLLER/TABLolar DİZİNİ</b> .....	xii
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xiii
<b>1.GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. Hastanede Gelişen Enfeksiyonlar.....	2
2.2. Hedef Bakteriler.....	2
2.2.1. Escherichia coli.....	3
2.2.2. Klebsiella pneumoniae.....	3
2.3. Antibiyotikler.....	4
2.3.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi.....	4
2.3.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları.....	5
2.3.3. Beta-Laktam Antibiyotikler.....	6
2.4. Beta-Laktam Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları.....	9
2.4.1. İlacın Hedef Bölgesindeki Değişiklikler.....	10
2.4.2 Dış Membran Geçirgenliğinin Bozulması.....	10
2.4.3. Beta Laktamazlar.....	10
2.4.3.1 Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar (GSBL, Extended-Spectrum Beta-Lactamases, ESBL).....	15
2.4.3.2 Karbapenemazlar.....	16

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	17
3.1. Araştırmanın Tipi.....	17
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	17
3.3. Araştırmanın Evreni.....	17
3.4. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler.....	18
3.5. Verilerin Toplaması.....	18
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi.....	18
3.7. Araştırmanın Etik Yönü.....	18
<b>4. BULGULAR</b> .....	19
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	23
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b> .....	28
6.1. Sonuçlar.....	28
6.2. Öneriler.....	29
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	31

## ŞEKİLLER/ TABLOLAR

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Beta-laktam halkasına göre antibiyotiklerin oluşumu.....	6
Şekil 2: İmipenem, Meropenem ve Ertapenem kimyasal yapıları.....	9
Şekil 3: 2011-2014 yılları arasında izole edilen bakterilerin örnek türlerine göre dağılımı.....	19
Şekil 4: 2011-2014 yılları arasında izole edilen bakterilerin servislere göre dağılımı.....	20
Şekil 5: <i>E.coli</i> izolatlarında 2011-2014 yılları arasında karbapenem direnç durumu grafik gösterimi.....	21
Şekil 6: <i>K.pneumoniae</i> izolatlarında 2011-2014 yılları arasında karbapenem direnç durumu grafik gösterimi.....	22
Tablo 1: Antibiyotiklerin Etki Mekanizması.....	5
Tablo 2: Çeşitli klinik örneklerden 2011-2014 yılları arasında izole edilen <i>E.coli</i> ve <i>K.pneumoniae</i> bakterilerinin dağılımı.....	19
Tablo 3: İzole edilen <i>E.coli</i> ve <i>K.pneumoniae</i> bakterilerinin 2011-2014 yılları arasında servislere göre dağılımı.....	20
Tablo 4: <i>E.coli</i> izolatlarının 2011-2014 yılları arasında karbapenem direnç durumu.....	21
Tablo 5: <i>K.pneumoniae</i> suşlarının 2011-2014 yılları arasında karbapenem direnç durumu.....	22

## **KISALTMALAR/SİMGELER**

<b>KPC</b>	K.pneumoniae karbapenemazı
<b>GSBL</b>	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control
<b>CLSI</b>	Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>HE</b>	Hastane enfeksiyonu
<b>YBÜ</b>	Yoğun Bakım Ünitesi
<b>PBP</b>	Pensilin Bağlayan Protein
<b>DHP-1</b>	Dehidropeptidaz-1
<b>EGNB</b>	Enterik Gram Negatif Bakteri
<b>EMB</b>	Eosine-Methylen Blue
<b>MYSTIC</b>	Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection
<b>SENTRY</b>	Antimicrobial Resistance Surveillance Program

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemaz üreten mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar, genellikle hastanede yatmakta olan hastalarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda son yıllarda ciddi tedavi sorunlarına neden olmaktadır.

Hastane enfeksiyon (HE)'lerine bağlı morbidite ve mortalitedeki artış ve tedavinin artan maliyeti, enfeksiyon kontrol stratejilerinin uygulanmasını gerekli kılmıştır. Her merkezin kendi hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, bunların direnç paternlerini, her bölümdeki HE dağılımını ve sıklığını bilmesi doğru stratejilerin geliştirilmesini sağlar [1]. Hastanelerde antibiyotik kullanımının yaygın ve kontrolsüz olması nedeniyle kullanılan antibiyotiklere karşı direnç önemli bir sorun haline gelmiştir [2]. HE'nın sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı ülkeden ülkeye, hastaneden hastaneye ve aynı hastanenin farklı birimlerine göre değişmektedir [3].

HE etkeni olan Gram-negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere direnç geliştirmesinde en önemli mekanizma beta-laktamaz üretimidir [3]. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL) birçok Enterobacteriaceae da bulunan geniş spektruma sahip beta-laktamaz enzimleridir. Bu enzimleri en çok üreten suşlar *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Klebsiella spp.* ve *Escherichia coli* (*E. coli*)'dir. Bu enzim üretildiğinde organizma, çeşitli beta-laktam antibiyotikleri inaktive etmede oldukça etkili duruma gelmektedir [4].

### 1.2. Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda, Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2011-2014 yılları arasında poliklinik ve servis hastalarından gönderilen örneklerden üretilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinde karbapenem grubu (meropenem, ertapenem, imipenem) antibiyotiklerin duyarlılık ve dirençlilik profillerinin belirlenerek yıllar içindeki değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hastanede Gelişen Enfeksiyonlar

Nozokomiyal terimi Latince nosos (hastalık) ve komein (bakım) kelimelerinden oluşmaktadır. Hastane enfeksiyonları ile aynı anlam taşımaktadır. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), hastane enfeksiyonunu (HE), hastanın hastaneye ilk geldiği anda veya hastanede yataklı servise alındığı zaman henüz enkübasyon döneminde olmayan, hastaneden alınan mikroorganizmalara bağlı olarak daha sonra gelişen enfeksiyonlar olarak tanımlar. Hastane enfeksiyonları, hastanın yatışından en az 48-72 saat sonra gelişir. Dahili hastalarda taburculuğundan sonraki 10 gün, operasyon geçirenlerde 1 ay, protez takılanlarda ise 1 yıla kadar gelişen ilgili enfeksiyonlar HE olarak kabul edilir [5]. Mortalite ve morbidite oranlarının yüksek, ekonomik yüklerinin fazla olması ve bazı uygulamalarda % 20-30 önlenebilir olması hastane enfeksiyonlarını önemli kılar [6].

Hastane enfeksiyonları, morbidite, mortalite ve tedavi maliyetlerini büyük oranda arttırmalarının nedeni ile önemini ve güncelliğini korumaya devam eden sağlık sorunlarından [7]. Özellikle hastanelerde nozokomiyal enfeksiyonların en çok görülen servislerin başında yoğun bakım üniteleri (YBÜ) yer almaktadır. YBÜ’de yatan hastaların sadece % 5-10’u tedavi görmesine rağmen, tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların yaklaşık % 20-25’i bu ünitelerde gelişmektedir [8].

YBÜ’de görülen hastane kaynaklı enfeksiyonların % 53.6 gibi büyük oranda ölüm ile sonuçlandığı göz önüne alındığında, bu enfeksiyonların önlenmesi için yapılan çalışmaların ehemmiyeti daha fazla anlaşılmaktadır [9].

### 2.2. Hedef Bakteriler

Karbapenem direncinin yoğunlukla görüldüğü *Klebsiella* spp. içerisinde en sık karşılaşılan direnç mekanizmaları Ambler sınıf A içerisinde özellikle KPC (*K.pneumoniae* karbapenemazı) veya B sınıfı metallo-beta-laktamaz (MBLs)’lardır. Örneğin IMP ve VIM türleridir. Karbapenemazlar sıklıkla *K.pneumoniae* suşlarında bildirilmesi ile beraber *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp., *E.coli*, *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* ve *Serratia* spp. gibi başka *Enterobacteriaceae* bakterileri için de bildirilmektedir [10,11].



### 2.2.1 Escherichia coli

Bu bakteri 1885'de Theodor Escherich tarafından ishallerin dışkılarından elde edilmiştir. 1919 yılında Castellani ve Chalmer tarafından Escherichia cins adı teklif edilene kadar *Bacterium coli commune* adı ile tanımlanmıştır [12,13].

Karmaşık fakat iyi bir antijen yapısına sahip olup aynı zamanda çeşitli antijen tipleri vardır. O somatik antijen, H kirpik antijeni, K kapsül antijen kompleksi bulunur. *E.coli* bakterileri en iyi olarak antijen çeşitliliğine göre tiplendirilmektedir. Bunların dışında *E.coli*'ler bakteriofajlarına göre faj tiplerine ayrılmaktadır. Yine buna benzer bir sınıflandırma ise kolisin tiplerine göredir. Kolisin, antibiyotik etkisi gösteren bir bakteriyosindir. Bu bakteriyosin aynı türden diğer *E.coli*'lerin üzerinde eritici etki göstermektedir [14-17].

### 2.2.2. Klebsiella pneumoniae

*Klebsiella* cinsi adını 19. yüzyılın son dönemlerinde yaşamış mikrobiyolog Edwin Klebs'ten almıştır. *Enterobacteriaceae* ailesi içinde yer alır. *K.pneumoniae* bakterisi, kısa, uçları yuvarlak, sporsuz ve hareketsiz bir bakteridir. 1-2 µm boyunda ve 0.5-0.8 µm enindedir. Çevresi polisakkarit yapısında geniş bir kapsül ile çevrilidir. Gram olumsuz olup bakteriyolojik boyalar ile iyi boyanırlar [15].

*Klebsiella* türü bakteriler kuruluğa direnç gösterebilirken, sıcaklığa duyarlıdır. Nemli sıcaklıkta 55°C'de 30 dk. sürede ölebilirler. Antibiyotiklere karşı oldukça fazla direnç gösterirler [18].

*K.pneumoniae* majör antibiyotiklere dirence yol açan plazmid kaynaklı genler için depo görevi yaparlar. Streptomisin, kloramfenikol, kanamisin ve tetrasiklin gibi antimikrobiyallere karşı çeşitli oranlarda direnç geliştirdiği bildirilmektedir. Fakat karbesilin ve ampisiline karşı direnç yüzdesi oldukça yüksektir. *Klebsiella* cinsi bakteriler arasındaki beta-laktam direnci çoğunlukla beta-laktamazlara bağlıdır. TEM 1, TEM 2 gibi plazmid kaynaklı beta-laktamazlar olabileceği gibi, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlara (GSBL) bağlı direnç de oldukça sık rastlanabilmektedir [19]. 1997-2001 yılları arasında SENTRY (Antimicrobial Resistance Surveillance Program) programında GSBL fenotip oranları Güney Amerika' da % 45.5, Avrupa' da % 24.4 bulunurken Kuzey Amerika' da ise % 6.9 olarak saptanmıştır [20]. GSBL üreten izolatların genellikle aminoglikozidlere, tetrasiklinlere ve trimetoprim-sulfometaksazole dirençli oldukları görülmüştür. Hastanelerden elde edilen izolatlarda dirençlilik yüksek oranda bulunurken, solunum yolları bölgesinden izole edilen izolatlarda ise direnç daha düşüktür [21,22].

### **2.3. Antibiyotikler**

Mikroorganizmalardan (çoğunlukla mantarlardan) veya sentetik, semisentetik yöntemlerle elde edilen, insana verildiğinde çok küçük dozlarda bile diğer bakteriler üzerinde zarar vermeyen veya çok az zararı olan, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır [23].

Yaşayan bir mikroorganizmadan elde edilen maddelerle başka bir mikroorganizmayı ortadan kaldırma düşüncesi, mikrobiyoloji biliminin tarihi kadar eskidir. Antibiyotikleri tanımadan tedavi işleminde kullanmaya çalışmanın ilk örneklerine eski Çin’de rastlanmıştır. Bundan 2500 yıl önce Çinliler, küflenmiş soya fasülyesinden elde ettikleri ilaçları çeşitli deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanmışlardır [24].

Antibiyotikler, enfeksiyon hastalıklarında tedavi amacı ile kullanılan ilaçlardır. Bütün antibiyotiklerin ortak dezavantajları, yan etkilerinin olması ve mikroorganizmalarda direnç gelişimine sebep olmalarıdır. Bu sebeple sadece zorunlu hallerde, etken ve konağa ait faktörler dikkat edilerek seçilip kullanılmalrı ve direnç gelişimi açısından enfeksiyon ilerleyişinin takip edilmesi gereklidir [25].

#### **2.3.1. Antibiyotiklerin Tarihçesi**

Mikrobiyolojinin en büyük atılımını yaptığı 19. yüzyılın ikinci yarısında, mikroorganizmaların sağaltımda yararlanılabilecek potansiyele sahip olabileceklerini ilk düşünen Pasteur ve Joubert olmuştur. Steril idrarda iyi üreyen şarbon basillerinin diğer bakterilerle kirlenmiş idrarda üreyemediklerini ve sonunda öldüklerini saptayan araştırmacılar, bu gözlemlerinin nedenlerini deneysel olarak ortaya çıkarmak istemişlerdir. Pasteur ve Joubert’in, diğer bakterilerle kirlenmiş idrara karıştırılan şarbon basillerinin deney hayvanlarında hastalık oluşturmadığını ortaya koymaları, enfeksiyonların antibiyotiklerle sağaltımı alanındaki ilk adımlarını oluşturmuştur [26,27]. Kontamine agar plağında stafilokokların üremesinin inhibe olduğunu gözlemleyen Sir Alexander Fleming tarafından 1929 yılında keşfedilen penicillin, İkinci Dünya Savaşı sırasında savaşa ilişkili yaraların sekonder bakteriyel enfeksiyonlarının ve pnömoni, sepsis gibi sistemik enfeksiyonların tedavisinde başarıyla kullanılarak, bu nedenle olabilecek ölümler azaltılmıştır [28,29].

1935 yılında Domagh enfeksiyon hastalıklarının modern kemoterapisini sulfonamidlerle başlatmış ve prontosil üzerinde yaptığı çalışmalardan ötürü 1938 yılında Nobel ödülünü almaya hak kazanmıştır. Sulfonamid çağı hızla gelişmiş, 10 yıl içinde 5400 değişik sulfonamid türevinin sentezi yapılmış, önemli bir bölümü de klinikte denenmiştir.

Penisilinin klinikte ilk denenmeye başlandığı 1942 yılına kadar sulfonamidler antibakteriyel kemoterapinin en etkili ilacı olarak yaygın biçimde kullanılmışlardır [29].

1940'da Chain ve Florey *Penicillium notatum*'dan elde edilen bir maddenin mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkisini buldular. 1944 Streptomisin, 1946 kloramfenikol, 1948 tetrasiklinler, 1952 eritromisin, 1960'larda yeni kemoterapötikler sentezlenmiştir [30].

### 2.3.2. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibiyotiklerin etkili olabilmeleri için, bakteri hücresi içine girerek metabolize veya inaktive olmadan bakterinin belli bir fonksiyonunu inhibe etmeleri gerekmektedir. Antibiyotikler bu etkilerini belirli bir hedefi etkileyerek gösterirler. Antibiyotiklerin hedefi olan bu yapılar; bakteri hücre duvarı, hücre membranı, bakteriyel protein sentezi, biyokimyasal ve metabolik yollar, replikasyon ve diğer fonksiyonlardır. Antibiyotiklerin hedefi olan yapısal hedefler ve fonksiyonlar, Tablo 1'de görülmektedir [31,32].

**Tablo 1:** Antibiyotiklerin Etki Mekanizması

Antibiyotik	Örnek
Hücre duvarı sentezinin inhibe edilmesi	
Protein sentezinin inhibe edilmesi	
50S ribozomal yapı	
30S ribozomal yapı	
Folik asid sentezi ve metabolizmasının inhibe edilmesi	
DNA giraz	
RNA giraz	
Vankomisin, sefalosporinler	
Karbapenemler, penisilinler	
Kloramfenikol, eritromisin	
Kanamisin, tetrasiklin	
Kinolonlar	
Rifampisin	

---

### **İdeal bir antibiyotiğin taşıması gereken özellikler;**

Geniş bir mikroorganizma spektrumuna sahip olmalıdır. Bakteri üzerinde bakteriyostatik değil, bakteriyi öldürücü etki göstermelidir. Kolay bir şekilde direnç oluşumu olmamalıdır. Antibiyotiğin kullanım süresine göre etkinliği değişmemelidir. Ciddi yan etkilere sebep olmamalıdır. Organizmada gelişebilecek duyarlılıklara neden olmamalıdır. Hastaya hangi yollardan verilecek ise aynı etkinlikte kullanılabilirdir. Suda iyi çözünebilmeli ve oda sıcaklığında uzun süre bozunmadan kalabilmelidir. Absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım özellikleri hızlı ve devamlı bakterisid etki gösterecek şekilde olmalıdır. Kolay ulaşılabilir ve pahalı olmamalıdır [29].

### **2.3.3. Beta-Laktam Antibiyotikler**

Beta-laktam grubu antibiyotikler yaygın olarak kullanılan bakterisid etkisi yüksek ve toksik etkileri oldukça düşük ilaçlardır [33]. Beta-laktam grubu antibiyotiklerin hedef bölgelerine bağlanması ve etkinlik gösterebilmeleri için Gram-negatif (GN) bakteri dış membranında porin (Outer Membran Protein, OMP) adı verilen içi su ile dolu protein kanallarından geçebilmeleri, sitoplazmik membran ile dış membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunan beta-laktamazlardan etkilenmemeleri gerekmektedir [34]. Gram-pozitif (GP) bakterilerde dış membran tabakası olmayıp, sitoplazmik kalın bir peptidoglikan tabakası bulunmaktadır. Beta-laktamazlar bu tabaka ile birleşik yada bakteri hücresi çevresinde serbest bir şekilde yer almaktadır [35].

Beta-laktam antibiyotikler; günümüzde gerek yatan hastalarda, gerekse ayaktan tedavi olan hastalarda en fazla kullanılan antibiyotik çeşitlerinin başında gelmektedir.

Beta-laktam antibiyotikler başlıca 5 grupta toplanırlar:

1) Penisilinler,

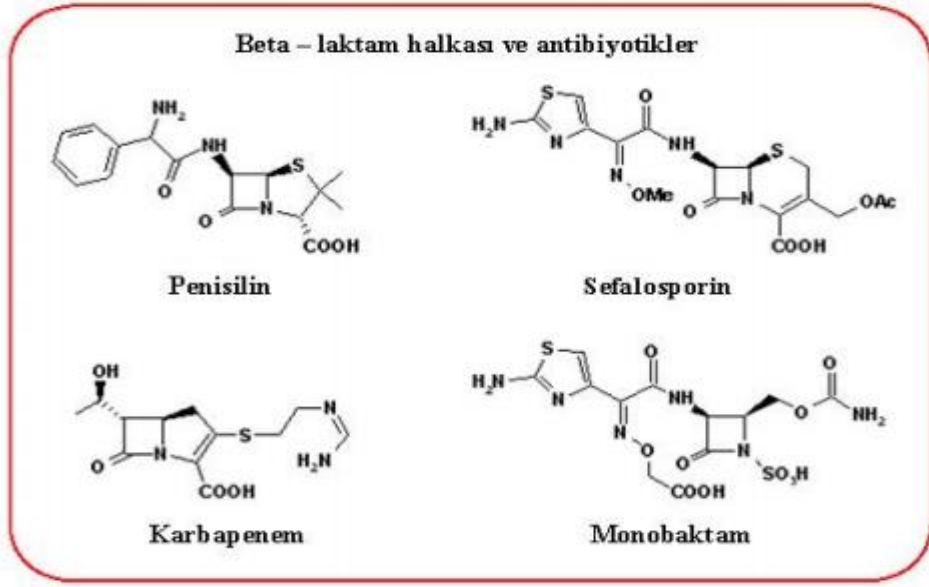
2) Sefalosporinler,

3) Monobaktamlar,

4) Karbapenemler,

5) Beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanat, sulbaktam, tazobaktam).

Beta-laktam grubu antibiyotikler, etkinliklerini peptidoglikan yapımında görevli olan transpeptidaz ve karboksipeptidazlar üzerinde etki göstererek inhibe edip, hücre duvar sentezini durdurarak etkili olurlar[36].



**Şekil 1.** Beta-laktam halkasına göre antibiyotiklerin oluşumu[37]

Beta-laktam sınıfı içerisinde en geniş etki spektruma sahip karbapenem grubu antibiyotiklerdir. Hızlı, bakterisidal etkinliği yüksek ve geniş antibakteriyel spektruma sahip olmaları nedeni ile aerob veya anaerob birçok farklı mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonlarda genel olarak kullanılabilir. Karbapenem grubu antibiyotikler, penisilin bağlayan proteinlere sıkı bir şekilde bağlanırlar. Genel yapı ve büyüklükleri sebebiyle porin kanallarından içeri girişleri ve bakteri hücrelerine geçişleri çok iyidir [38,39].

Bütün beta-laktam antibiyotikleri bakterilerin sitoplazmik membranları üzerinde bulunan ve bakteri hücre duvarında peptidoglikan tabakanın yapımından sorumlu olan penisilin bağlayan protein (PBP) olarak bilinen hedef proteinlere güçlü bir şekilde bağlanarak etkilerini göstermektedirler. Beta-laktam antibiyotik tarafından PBP'lerin aktivitesi durdurulan bakteride, peptidoglikan sentez edilemeyeceğinden dolayı hücre duvar yapısı bozulmaktadır. Hücre duvar yapısı bozulan bakteri hücrelerinde osmotik direnç kaybı gelişir ve buna bağlı olarak bakteri hücrelerinin ölümüne sebep olmaktadır.

Karbapenem grubu antibiyotikler, sefalosporinlerdeki bir çift bağ içeren 5 üyeli halka yapısında bir metilenin bulunduğu yeri bir sülfürün almasıyla diğer beta-laktam antibiyotiklerden ayrılır (Şekil 1). Bu antibiyotikler genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve AmpC enzimini aşırı miktarda sentezleyen Gram-negatif bakterilere karşı etkinliklerini kaybetmezler [40]. Bu yapı sayesinde bakteri hücreindeki hedef proteinlere bağlanmasını arttırmıştır. Bunun sonucu olarak etki spektrumu daha genişlemiş ve antibakteriyel etkinliği de artmıştır. Molekül ağırlığı

düşüktür, bu sebeple bakterinin hücre membranından giriş kolay olur. Beta-laktam halkasında yer alan hidroksietil yan zinciri penisilin ve sefalosporinler antibiyotiklerinde cis konumunda iken karbapenem grubu antibiyotiklerde trans konumunda yer alması, beta-laktamazlara karşı dayanıklılığını sağlar [41,42].

Gram-negatif basillerin karbapenem grubu antibiyotiklere karşı direnç kazanmasında asıl sorumlu effluks pompa sistemi olmakla birlikte dış membran geçirgenliğinin azalması ve beta-laktamazlar direnç kazanımında etkilidirler. Karbapenemazlar; sınıf A penisilinazlar, sınıf D oksasilinazlar ve sınıf B metallo-beta-laktamazlardan oluşmaktadır [43].

Karbapenemler hem plazmid kökenli hem de kromozom kökenli beta-laktamazlara karşı duyarlıdırlar. Ancak son dönemlerde karbapenemleri parçalayan metallo-beta-laktamaz ve serin karbapenemazların ortaya çıkması endişelere neden olmaktadır [44,45].

Karbapenem grubu antibiyotikler oldukça geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliğe ve klinikte karşılaşılan pek çok beta-laktamaza karşı dayanıklılığa sahiptir. Fakat sınıf B metallo-beta-laktamazlarda dahil olmak üzere, karbapenemazlar bu antibiyotikleri hidroliz etme yeteneğine sahiptirler. Çok geniş etki spektrumunun yanı sıra, güçlü klinik etkinliğe sahip olması ve aynı zamanda güvenli profile sahip karbapenemler, ağır enfeksiyonların başlangıç aşamasında tedavi açısından ilk tercih edilecek olan antibiyotikler arasında önemli bir yere sahiptir [46].

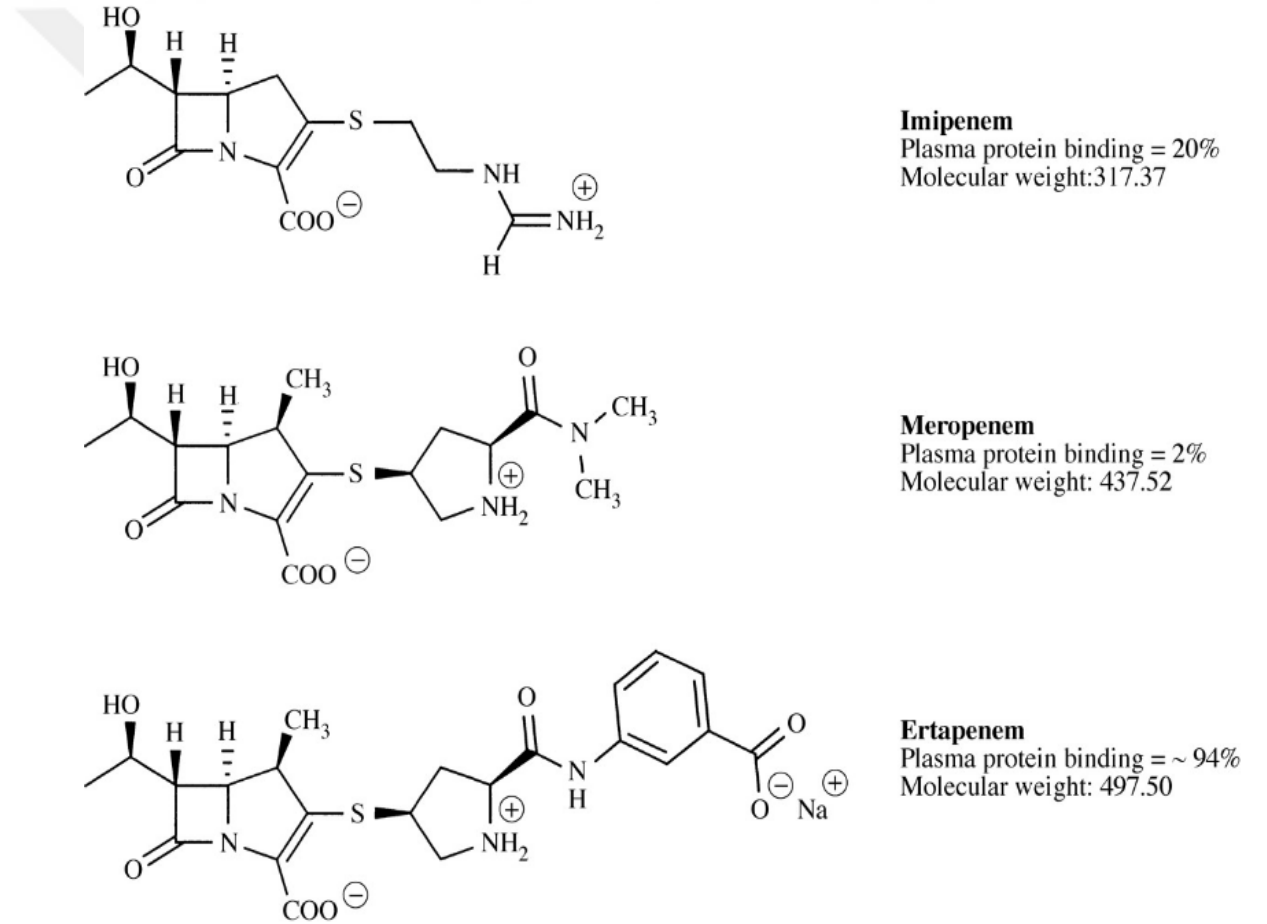
**İmipenem:** Karbapenemlerin ilk örneği olan imipenem bir N-formimidoyl tienamisinidir. İmipenem geniş etki spektrumuna sahip olması ve beta-laktamaz direncine rağmen, böbrekte ileri derecede enzimatik yıkıma uğrar. Proksimal renal tubullerde insan dehidropeptidaz I (DHP-I) enzimi ile inaktive olması nedeniyle bu enzimi inhibe eden silastatin ile birlikte uygulanmaktadır. Silastatin sodyum, DHP-1'in kompetitif, reversibl ve özgül inhibitörüdür. Silastatinin antibakteriyel etkinliği veya beta-laktamazlar üzerine etkisi yoktur. Bir dehidropeptidaz-1 (DHP-1) enzimini inhibe eden silastatin ile 1/1 oranında birleştirilmesi ile pazarlanmaktadır. Aynı zamanda imipenemin etkinliğini antagonize etmez [47,48].

İmipenem-silastatin tedavisinin en önemli yan etkisi merkezi sinir sistemi toksisitesidir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda daha belirgin olmak üzere mental durum değişikliği, myoklonus ve kasılmalar şeklinde yan etki gösterebilir [49].

**Meropenem:** İmipeneme etki spektrumu olarak benzemekle beraber 1-beta-metil grup ve 2-tiopirolidinil eki dolayısıyla ile DHP-I'e dayanıklı hale gelmiş olup uygulamada

silastatine gerek kalmamaktadır. Merkezi sinir sistemi yan etkileri daha az olduğu için menenjit gibi direkt merkezi sinir sisteminin tutulduğu hastalıklarda da 3 ayıktan itibaren endikasyon almıştır [50,51].

**Ertapenem:** 2001 yılında geliştirilmiş olup, 1-beta-metil karbapenemdir. İmipenem ve meropeneme kıyasla dar bir spektruma sahiptir. *Enterobacteriaceae* familyası bakterilerine ve anaerob bakterilere karşı etkilidir. Fakat *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterokoklar* ve penisiline dirençli *Pnömokoklara* karşı etkinliği yoktur. Uzun yarı ömrü ve yüksek oranda proteine bağlanma (Şekil 2) gibi farmakokinetik özelliklerinden dolayı günde bir kez uygulanabilmektedir. Parenteral olarak kullanılan bir karbapenem olduğu gibi intravenöz veya anestetik madde ilavesi ile intramüsküler de uygulanabilir [52].



Şekil 2. İmipenem, Meropenem ve Ertapenem kimyasal yapıları [53]

#### 2.4. Beta laktam antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları

Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı başlıca 3 yolla direnç gelişir: Bakteri hücre duvarındaki ana peptidoglikan tabaka, kovalent bağlar ile bağlı, bakteriyi adeta bir ağ şeklinde saran, yüksek stabiliteli, bakterinin yapısını ve bütünlüğünü koruyan büyük bir

heteropolimer yapıdır. Beta-laktam antibiyotikler ise transpeptidaz enzimi ve aynı zamanda karboksipeptidazların etkinliğini inhibe edip, bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikan tabakasının yapımını engelleyerek etki ederler. Hücre duvar bütünlüğü bozulan bakteride ozmotik direnç kaybı gelişir ve buna bağlı olarak ölüm meydana gelir [54].

Beta-laktam antibiyotiklerin penisilin bağlayan proteinlere (PBP) etkin konsantrasyonda bağlanması etki gösterebilmeleri için önemlidir. Bakteriler, bu aşamaların tamamında bir engel oluşturarak direnç geliştirme yeteneklerine sahiptirler. Bakterilerde beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç 3 yolla gelişebilmektedir.

#### **2.4.1. İlacın hedef bölgesindeki değişiklikler**

Beta-laktam antibiyotiklerin hedef bölgesini teşkil eden PBP'lerdeki değişiklikler; kromozoma bağlı mutasyonlar sonucu meydana gelen PBP'nin beta-laktam antibiyotiğe duyarlılığının azalması, PBP sayısında azalma meydana gelmesi veya beta-laktam antibiyotiklere karşı düşük bağlanma gücü gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu oluşabilmektedir. Gram pozitif bakterilerde daha fazla görülen bu olaylar sonucu ilacın hedef bölgesindeki değişiklikler meydana gelir [55,56].

#### **2.4.2. Dış membran geçirgenliğinin bozulması**

Gram negatif bakterilerde beta-laktam antibiyotiklerin etkinliği, dış membrandaki 'outer membrane protein'(OMP) adı verilen porlar yolu ile hücre içine girmesi sağlanmaktadır. Gram negatif bakterilerde, beta-laktam antibiyotikler dış membranda bulunan porin F ve porin C isimli başlıca iki kanal vasıtasıyla geçiş yaparlar. Aynı zamanda imipenem diğer beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak D2 proteini adında özel bir porini de kullanarak dış membrandan geçiş yapar. Bu sayede Gram negatif bakteriler imipenem haricindeki beta-laktam antibiyotiklerine porin F ve porin C proteinlerini mutasyona uğratarak direnç geliştirebilirken, yalnızca imipeneme duyarlı kalır. Aynı zamanda, özellikle *P.aeruginosa* ve *Enterobacter spp.* suşlarında dış membrandan D2 proteinin kaybolması bakteriyi imipeneme direnç kazandırabilir [57].

#### **2.4.3. Beta Laktamazlar**

İnsanlar ile patojen mikroorganizmalar arasında yaşanan bu savaşta bakterilerin en önemli silahlarından biri geliştirdikleri direnç mekanizmaları olmuştur. Beta-laktamazlar, beta-laktam grubu antibiyotiklerin beta-laktam halkasındaki amid bağlarını



kırarak antibakteriyel etkinliğini ortadan kalkmasına neden olan enzimlerdir [58].Günümüze kadar uzanan bu süreçte en az 350 ye yakın beta-laktamaz enzimi tespit edilmiştir. Beta-laktamazlar farklı özellikleri gözönünde bulundurularak sınıflandırılmıştır. Bu özelliklerin başında ise biyokimyasal özellikleri, substrat profilleri ve moleküler yapılarına göre farklı şekillerde sınıflandırma yapılmıştır.

Bu sınıflandırmalar arasında en sık Bush-Jacoby-Medeiros ve Ambler sınıflandırmaları kullanılmaktadır. 1980 yılında Ambler, beta-laktamazları moleküler yapılarına göre 4 sınıfa ayırmıştır: Sınıf A, etkin bölgelerinde serin aminoasit bulunduran, penisilinleri hidroliz ederek parçalayan beta-laktamazlardır. Sınıf B, etkinlik gösterebilmeleri için çinkoya bağlı tiyol gruplarına ihtiyaç duyan metallo-beta-laktamazlardır.

Sınıf C, kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması sebebiyle AmpC enzimler olarak da isimlendirilen öncelikle sefalosporinazlardan oluşan enzimlerdir. Sınıf D, oksasilini hidroliz ederek parçalayan serin beta-laktamazlardan oluşur. Günümüzde ise en geçerli kabul gören beta-laktamaz sınıflandırması 20.yy sonlarında Bush, Jacoby ve Mederios tarafından yapılan sınıflandırmadır. Araştırmacılar biyokimyasal özellikleri ve substrat profillerini gözeterik yaptıkları sınıflandırma da beta-laktamazları 4 farklı gruba ayırmışlardır [59].

**Grup 1:** Bunların birçoğu kromozom kökenli enzimler olup indüklenebilme özelliği gösterirler. Moleküler sınıflamada ise sınıf C’de yer alırlar. Kromozom kökenli AmpC enzimleri, aynı zamanda plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1 beta-laktamazları da aynı grupta yer almaktadır. Sefaloridin ve sefalotin antibiyotiklerini penisiline göreoldukça hızlı hidroliz ederler. Klavulanik asit ve sulbaktam gibi beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler, buna rağmen aztreonam ve kloksasilin tarafından etkinlikleri durdurulabilir. Aynı zamanda karbapenem grubu antibiyotiklere karşı da duyarlıdırlar. Grup 1 enzimlerinin kodlandığı genler plazmidlerde de görülmesi ile birlikte *Enterobacteriaceae* familya üyeleri arasında da transmisyon yoluyla aktarım sağlanabilmektedir. *Salmonella spp.* dışında bulunan hemen tüm Gram negative bakterilerde kromozomal grup 1 beta-laktamazlara rastlanabilir. Fakat sentez edilme miktarı açısından farklı düzeylerde üretilebilir. *E.coli*, *P.mirabilis* ve *Shigella spp.*’de ampisilin ve dar spektrumlu sefalosporinlere karşı direnç oluşturmayacak kadar düşük seviyede sentezlenen yapısal enzimler vardır. Buna karşın *E.coli* suşlarının % 2’sinde AmpC enzimlerinin fazla sentez edilmesi nedeni ile yüksek seviyede direnç oluşabilmektedir. *Enterobacter spp.*, *P.aeruginosa*. *C.freundii*, *Serratia spp.*,

*Morganella morganii*, *Providencia stuartii* ve *Providencia rettgeri*'deki sentezlenen kromozom kökenli beta-laktamazlar indüklenebilen türdendir [60,61].

Normal şartlar altında bakteri tarafından bu enzimler bir baskılayıcı mekanizma sayesinde düşük seviyede sentezlenirken ortama antibiyotikler (penisilin ya da sefalosporin) eklendiğinde enzim üretiminde birkaç yüz kat artış gözlenebilmektedir [60]. Farklı beta-laktam antibiyotikler değişik oranlarda olmak üzere Grup 1 beta-laktamazları indükleyebilirler. Ancak, indükleyici beta-laktam ortamdan uzaklaşmasıyla bakteri yeniden eski esas beta-laktamaz sentezine geri dönüş yapar. Bu mekanizma sayesinde klinik anlamda kalıcı bir dirençlilik söz konusu olmaz. Temel sorun bu enzimlerin mutant suşlar sebebiyle normalden fazla miktarda sentezlenmesi ile oluşur. İndüklenebilir kromozomal beta-laktamaz bulunduran bu gram negatif bakterilerde normal koşullarda  $10^{-5}$ - $10^{-7}$  arasında bir sıklıkla baskılanmış mutant suşlar bulunur. Bu baskılanmış mutant suşlarda beta-laktamaz enzimlerinin üretimi devamlı ve yüksek düzeyde olmaktadır.

Bu tarz bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların bir indükleyici antibiyotik kullanımı ile tedavi esnasında duyarlı bakterilerin ortadan kalkması sonucu, antibiyotik etkisine maruz kalan dirençli doğal mutantların ortam da çoğalması ile tedavi başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Bunun yanı sıra dirençli bakterilerin hastane mikroflorasına kolonize olması sonucunda da hastane enfeksiyonuna bağlı epidemiler ortaya çıkabilmektedir [60,61].

**Grup 2:** En geniş kategoriyi oluşturan bu grup substrat profilindeki farklılık sebebiyle birkaç farklı alt gruba ayrılmaktadır. Tamamı moleküller sınıf olarak A ve D'de yer almaktadır. Bu beta-laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidroliz etmelerine göre 6 alt gruba ayrılırlar [62]. 2b, 2be ve 2br alt grubunda bulunan TEM ve SHV grubu enzimler, sık identifiye edilen 18 türde fazla bulunmaları ve plazmidler aracılığı ile taşınmaları sonucu klinik açıdan önem taşımaktadırlar [60,61,63].

**2a:** Bu alt grupta penisilini hidrolize etme yeteneğine sahip, klavulanik asite duyarlı enzimler yer almaktadır. *S.aureus*'a ait enzimlerde bu grupta bulunmaktadır. Aynı zamanda *B.cereus*'un kromozom kökenli beta-laktamazları, *Citrobacter amalonaticus*, *Eikenella corrodens* ve *Fusobacterium nucleatum*'da tanımlanmış olan enzimler de bu grup içinde bulunmaktadır [59].

**2b:**Bu grupta penisilin ve sefalosporinleri hidrolize ederek etkinliklerini durduran, beta-laktamaz inhibitörlerine (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) duyarlı beta-laktamazların içinde bulunduğu gruptur [60].

Plazmid kontrolündeki “geniş spektrumlu” TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimlerinde bu grupta yer almaktadır. Bu enzimlere ampisilin, karbenisilin, tikarsilin, sefalotin gibi beta-laktam antibiyotiklere direnç oluşturmaları sebebi ile geniş spektrumlu denilmiştir. TEM-1, TEM- 2 ve SHV-1 beta-laktamazları *Enterobacteriaceae* familyasında yaygın olarak bulunur. Ayrıca OHİO-1 ve *H.influenzae*'da saptanan ROB-1 enzimleri de bu grubun içinde bulunmaktadır. *E.coli* suşları arasında ampisilin ve amoksisilin antibiyotiklerine karşı dirence neden olan mekanizmalar arasında en sık görüleni TEM-1 beta-laktamazıdır. Ayrıca TEM-1 enzimi, diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde bulunduğu gibi *Haemophilus*, *Vibrio* ve *Neisseria* gibi diğer cinslerde de bulunur. Yine bu grupta yer alan SHV-1 özellikle *K.pneumoniae* suşlarında bulunur [63,64].

**2be:**Bazı antibiyotik gruplarının aşırı kullanılması sebebiyle (Oksiimino beta-laktamlar ve monobaktamlar gibi) TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 gibi ana enzimlerden 1-4 aminoasit yapısal değişikliği sonucunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamlara (seftazidim, seftriakson, sefotaksim veya aztreonam) da etki gösteren yeni TEM- ve SHV- enzimleri meydana gelmiştir[63]. Bunlar grup 2be'de yer almakta ve genişlemiş-spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) olarak adlandırılmaktadır. Sefoksitin, sefotetan ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine duyarlıdırlar. Özellikle *Klebsiella spp.* ve *E.coli* suşlarında yaygın olarak görülmektedir.

Bu grupta yer alan enzimlerden bir diğeri de PER-1 enzimidir. Bu enzim ilk defa Türkiye'den izole edilen bakteriyel suşlar arasından saptanmıştır [65,66].

**2br:**TEM-30 ile TEM-36 arasında bulunan bütün TEM enzimler ve TRC-1 enzimi bu grupta yer almaktadır. Bu grubun içinde bulunan klavulanik asitten etkilenmeyen geniş spektrumlu beta-laktamazlar dahil edilmiştir.

**2c:** Bu grup içinde karbenisilini hidroliz eden, klavulanik asite duyarlı enzimler yer almaktadır. PSE-1, PSE-3, PSE-4 beta-laktamazları, *Aeromonas hydrophilia*'nın ER-1 enzimi, *M.catarrhalis*'in BRO-1 ve BRO-2 enzimleri, *V.cholerae*'nin SAR-1 enzimi de bu gruptadır.

**2d:** Bu grup Carbapenem Hydrolysing Class D beta-lactamase(CHDLs) olarak isimlendirilirler. Bu enzimler genellikle oksasilini hidrolize ederler. Oksasilinazlar amoksisilin, metisilin, sefaloridin, sefalotini de hidrolize ederler. İntrinsik olarak karbapenemaz aktivitesi gösterebilirler. OXA enzimleri bu gruptadır, OXA enzimleri

temel olarak 4 ana gruba ayrılır bunlar: OXA23, OXA24, OXA58, OXA51. *A.baumannii*'de OXA tip enzimlerin karbapenem hidroliz aktivitesi ilk olarak İskoçyanın başkenti olan Edinburgh'da tanımlanmıştır. İskoçya'da bu enzim *A.baumannii*'de plazmidten tanımlanmıştır ve ARI-1 olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra bu enzim OXA 23 olarak isimlendirilmiştir. OXA 23 enzimi *A.baumannii*'de dünya çapında karbapenem direnci sağlamaktadır. OXA 51 geni *A.baumannii*'de kromozomda lokalize olan beta-laktamazdır, çok düşük seviyede oksasilinaz üretmektedir. OXA 23'ün OXA 27 ve OXA 49 olarak subgrupları bulunmaktadır. Çin'de *A.baumannii*'de OXA 49 tanımlanmıştır. OXA24; OXA25, OXA 26, OXA 40 subgruplarını içermektedir. İspanyada karbapenem dirençli *A.baumannii*'de OXA24 ve OXA25 varyantları bildirilmiştir. OXA58 ilk olarak Fransa'da salgın sırasında tanımlanmıştır. OXA58 Türkiye, İspanya, Romanya, Kuveyt, İtalya, Arjantin, Avusturya, İngiltere gibi çeşitli coğrafik bölgelerde yayılım göstermektedir. *A.junii*'de bulunan OXA58 ve IMP-4 beta laktamazları birlikte karbapenemaz aktivitesi göstermektedir. OXA23 ve OXA58 genleri genellikle plazmidten izole edilmektedir, OXA24 ise kromozomda lokalize olmaktadır. *P.aeruginosa*'da OXA 40 geni çoğunlukla integronla taşınmaktadır [67].

**2e:** Bu grupta yer alan beta-laktamazlar sefalosporinaz olmalarına karşın, grup 1'dekilerden farklı olarak klavulanik asitle inhibe olmaktadırlar. *B.fragilis*'in CepA enzimi, *B.uniformis* ve *B.vulgatus*'un kromozomal CblA ve CfxA, *E.coli*'den izole edilen FEC-1 ile *S.maltophilia*'nın L2 ve *Y.enterocolitica*'dan izole edilen Blal enzimleri bu grupta yer almaktadır [59].

**2f:** Bu grupta, *E.cloacae*'nin indüklenebilen IMI-1 enzimi, *E.cloacae*'nin kromozomal NMC-A enzimi ve *S.marcescens*'in Sme-1 enzimi yer almaktadır. Karbapenemleri hidroliz etmekte, klavulanik asit ile inhibe olmaktadırlar[59].

**Grup 3c:** Bu grubun özelliği diğer beta-laktam antibiyotiklere göre karbapenemler üzerine zayıf etki göstermeleridir. Güçlü sefalosporinaz aktiviteye sahiptir. Bu enzim geniş spektrumlu sefalosporinler ve sefamisinler de dahil sefalosporinleri çok yüksek oranda hidroliz etmesiyle diğer alt gruplardan ayrılmaktadır. *Legionella gormanni* metallo-beta-laktamaz enzimi bu gruptadır [68,69].

**Grup 4:** Molekül sınıfı henüz belirlenmemiş, yapıları belirlenmemiş klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazlar bu grubu oluşturur. Biri dışında hepsi kromozomaldır. *A.faecalis*, *B.fragilis*, *C.jejuni*'den izole edilen enzimler, *Clostridium butyricum*'un indüklenebilen enzimi, *E.coli*'nin plazmid kontrolündeki SAR-2 beta-laktamazı ve

*Pseudomonas cepacia*'daki beta-laktamazlar da bu gruba dahildir. Bir bakteride birden çok beta-laktamaz tipi aynı anda görülebilir ve bu çok sık olan bir durumdur. Böylece kromozomal ve plazmid kökenli beta-laktamazlar bazen iç içe geçerler. Grup 1'deki kromozomal beta-laktamazlar, Grup 2'deki ESBL enzimler ve Grup 3'deki beta-laktamazlar hastane enfeksiyonlarında sorun olarak en sık karşımıza çıkan enzimlerdir.

Bakterilerin ürettiği beta-laktamaz enzimleri antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinden sorumlu mekanizmalardan birisidir [70,71].

Enterobacteriaceae ailesi üyeleri başta olmak üzere birçok Gram-negatif bakteri (*Proteus*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Morganella* türleri vb.) tarafından kullanılmakta olup Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) direnci bunlar içerisinde önemli yer tutmaktadır [70-74]. Bugüne kadar 350-400'e yakın beta-laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık 150-200 tanesi GSBL olup plazmidik özellikleri nedeniyle bakteriler arasında transfer edilebilmektedir [73,75-77]. GSBL üretiminde Enterobacteriaceae ailesi üyelerinden *Klebsiella spp.* Ve *E.coli* suşları ilk sıralarda yer almaktadır [74,78,79].

#### **2.4.3.1. Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlar (Extended-SpectrumBeta-Lactamases, ESBL)**

GSBL enzimleri, 1980'li yıllardan itibaren yaygın antibiyotik kullanımının yarattığı seçici baskı sonucu ortaya çıkmış, sayı ve çeşit yönünden artarak tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiştir [80].

GSBL üreten suşlar, 1983'de ilk kez saptanmalarından itibaren geçen sürede tüm dünyada gözlenir olmuşlardır. Bu yayılım; klonal çoğalma, GSBL genlerinin plazmidler üzerinde aktarılmaları ve nadiren de yeni enzimlerin ortaya çıkmasının bir sonucudur. GSBL'ler içerisinde en önemli grup CTX-M enzimleridir. Bu grubu, SHV ve TEM-türevi GSBL'ler izlemektedir [81-84].

GSBL'lerin TEM, SHV, CTX-M, OXA, PER, GES gibi çeşitli tipleri bulunmaktadır ve günümüzde 250'den fazla GSBL enzimi tanımlanmıştır [85]. *E.coli* ve *K.pneumoniae*'de beta-laktam direncinde iki mekanizma ön plandadır. Bunlardan birincisi, GSBL üretimidir [86]. GSBL prevelansı tam olarak bilinmese de oranında artış olduğu bir gerçektir ve dünyanın birçok yerinde *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının % 10-40'ı ESBL üretmektedir [87].

GSBL enzimlerinin yayılımı hakkında birçok epidemiyolojik çalışma vardır. Bu çalışmalar başlıca İngiltere, İspanya, Portekiz, İtalya, Yunanistan, ABD, Kuzey Afrika, Güney Amerika ve Çin'den bildirilmiştir [88].

GSBL üretimi en sık *E.coli* ve *K.pneumoniae*'de olmak üzere tüm Enterobacteriaceae üyelerinde, önce hastane ortamında, daha sonra bakım evlerinde ve CTX-M tipi GSBL'lerin yayıldığı 2000'li yıllardan itibaren de toplumda (poliklinik hastaları, sağlıklı taşıyıcılar, hasta ve sağlıklı hayvanlar, yiyecek ürünleri) görülmektedir [89,90].

GSBL üreten, GSBL üretmeyen ve karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* suşlarında karbapenemler için MİK değerlerine bakıldığında ve GSBL üreten karbapenemlerin MİK değerlerinde kısmi, karbapenemaz üreten suşlardaysa çok miktarda artış saptanmaktadır [91].

GSBL ve plazmitlerle taşınan beta-laktamazlar bu direnç mekanizmalarından sorumlu tutulmaktadır. Hidrolize karşı stabil olmaları sebebiyle, karbapenemler dirençli gram negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde iyi bir seçenektir [92].

GSBL'ler oksimino-beta-laktamlar (sefuroksim, 3. ve 4. kuşak sefalosporinler ve aztreonam) da dahil olmak üzere penisilinler ve sefalosporinlerin çoğunu hidrolize eden, ancak sefamisinler ve karbapenemleri etkilemeyen enzimlerdir [93-95].

#### **2.4.3.2.Karbapenemazlar**

Karbapenemazlar, tüm beta-laktamlara dirence yol açmaları nedeniyle, büyük bir endişe kaynağı oluşturmaktadır [96].

Karbapenemaz üreten suşlar genellikle diğer direnç mekanizmalarını da taşıdıkları için çoklu dirençlidirler ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları yüksek mortalite hızları ile ilişkilidir [97-99]. Avrupa ülkelerinde karbapenemaz problemi, metallo-beta-laktamazlarla başlamıştır [100,101].

Karbapenemazlar; penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve değişen derecelerde olmak üzere karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden beta-laktamazlardır. *Enterobacteriaceae* üyelerinin karbapenemleri hidrolize eden beta-laktamazları; sınıf A,B (metallo-beta-laktamazlar), D (OXA grubu karbapenemazlar) içinde yer alabilirler [102].

Karbapenemazların çoğu, plazmidler üzerindeki transpoze olabilen elemanlarca kodlanan, kazanılmış enzimlerdir. Karbapenemazlar çeşitli düzeylerde eksprese

edilebilir. Ayrıca gerek biyokimyasal özellikleri gerekse etkiledikleri beta-laktam spektrumu açısından birbirlerinden farklıdır. Ekspresyon düzeyi, beta-laktamazın özellikleri, diğer direnç mekanizmalarının varlığı (diğer beta-laktamazlar, aktif pompa, geçirgenlik değişimleri), karbapenemaz-üreten izolatlarda gözlenen farklı direnç fenotiplerine yol açmaktadır [103,104].

Karbapenemazlar arasında özellikle sınıf D karbapenemazlar, *Enterobacteriaceae* üyelerinde daha nadir bulunmasına karşın *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.* türlerinde daha sık görülen karbapenemazlardır. Ancak, ülkemizde özellikle OXA-48 vasıtasıyla gelişen karbapenem direnci başta *K.pneumoniae* olmak üzere *Enterobacteriaceae* familyasına ait üyelerde son senelerde artan sıklıkta görülmüştür [105-107]. Karbapenemaz üretimi çoğunlukla *K.pneumoniae*'de görülmekle birlikte *E.coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde de saptanabilmektedir. İnvazif *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç oranlarının % 50'ye ulaştığı hastaneler bildirilmektedir [108].

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Tipi**

Araştırma, tanımlayıcı araştırma olup kesitsel özellik taşımaktadır.

#### **3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri**

Araştırmamızda, 2011-2014 yılları içerisindeki dört yıllık dönemde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesine poliklinik/kliniklerden gönderilen çeşitli klinik örneklerden yapılan kültürlerde üreyen *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinin tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin sonucunda karbapenem grubu antimikrobiallerin direnç durumları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Laboratuvara poliklinik/kliniklerden gelen/gönderilen klinik örnekler % 5 koyun kanlı agara (Becton Dickinson, ABD) ve Eosine-Methylen Blue (EMB) agar (Becton Dickinson, ABD) ekim yapılarak  $36 \pm 1$  °C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Hızlı tanı (koloni morfolojisi, Gram boyama vb.) yöntemleriyle tanımlanan tüm suşların identifikasyon/tanımlama ve antimikrobiyal duyarlılık testleri için BD Phoenix100

(Becton Dickinson, ABD) enterik bakteri panellerinin kullanıldığı otomatize sistemden elde edilen verilerden anlaşılmıştır.

Çalışmamızda BD Phoenix100 sistemine bağlı durumda çalışan Epicenter (Becton Dickinson, ABD) veri analiz sistemine otomatik aktarılan veriler değerlendirildi. Karbapem grubu antibiyotiklerinin direnç durumları BD Phoenix100 otomatize sistemlerinde enterik bakteri panelleri kullanılarak Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre tespit edilmiştir.

### **3.3 Araştırmanın Evreni**

Araştırmanın evrenini, Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2011-2014 yılları arasında poliklinik/klinik hastalarından gönderilen/verilen (aynı hastalardan tekrar edilen aynı suşlar dahil edilmemiştir) çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinin antimikrobiyal duyarlılık çalışmasına alınmış tüm suşlar oluşturmaktadır. Bu yıllar arasındaki tüm klinik örneklerden izole edilen suşlar çalışmaya dahil edildiği için bir örnekleme yapılmamıştır.

### **3.4.Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler**

#### **Bağımsız Değişkenler:**

*Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*

#### **Bağımlı Değişken:**

Araştırmada, bağımlı değişkenler;

- Örnek materyal gönderilen poliklinik/klinik çeşitliliği
- Poliklinik/Kliniklerden gönderilen örnek çeşitliliği

### **3.5 Verilerin Toplanması**

Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2011-2014 yılları arasında poliklinik ve servis hastalarından gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinin antimikrobiyal duyarlılık ve direnç profilleri Epicenter veri analiz sisteminden taranarak elde edilmiştir.



### 3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS (ver;22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde tek değişkenli verilerde Khi-kare testi uygulanmıştır. Yanılma düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

### 3.7. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın her aşaması etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Uygulamaya geçmeden önce etik kuruldan (14.04.2016 tarihli, 11/2 sayılı) (EK.8) yazılı izin alınmıştır.

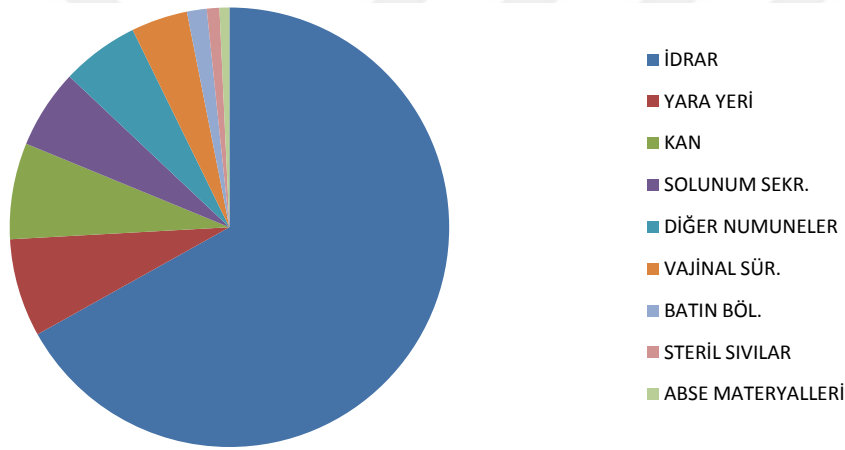
## 4. BULGULAR

Hastanemizin poliklinik ve kliniklerinden 2011-2014 yılları arasında laboratuvara gönderilen/verilen 174707 çeşitli klinik örneğin kültür/ekim işlemi yapıldığı tespit edilmiştir. Bu kültürlerden izole edilen ve muhtemel enfeksiyon etkeni olduğu düşünülmüş olan 29355 (% 16.80) bakterinin antimikrobiyal duyarlılık/dirençlilik testine alındığı görülmüştür.

Poliklinik/kliniklerden gönderilen ve/veya verilen örneklerden izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerin klinik örneklere göre dağılımı incelendiğinde en sık bakteri izolasyonu idrar (% 66.62)'da olduğu görülürken, bunu sırasıyla yara yeri sürüntüsü (% 7.20), kan (% 7.05), solunum sekresyonları (% 5.80), vajinal sürüntü (% 4.13), batın bölgesi örnekleri (% 1.45), steril sıvılar (% 0.92), abse sürüntüsü (% 0.72) ve diğer örnekler (% 6.11) olduğu görülmüştür (Tablo2).

**Tablo 2:**Çeşitli klinik örneklerden 2011-2014 yılları arasında izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinin dağılımı

Örnek türü	Bakteri türü		
	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	Toplam
İdrar	3648 (% 82.65)	766 (% 18.45)	4414 (% 66.62)
Yara yeri sür.	387 (% 81.13)	90 (% 18.87)	477 (% 7.20)
Kan	326 (% 69.81)	141 (% 30.19)	467 (% 7.05)
Solunum sekr.	200 (% 52.08)	184 (% 47.92)	384 (% 5.80)
Vajinal sür.	230 (% 83.95)	44 (% 16.05)	274 (% 4.13)
Batin böl.	89 (% 92.71)	7 (% 7.29)	96 (% 1.45)
Steril sıvılar	48 (% 78.69)	13 (% 21.31)	61 (% 0.92)
Abse sür.	44 (% 91.67)	4 (% 8.33)	48 (% 0.72)
Diğer	294 (% 72.59)	111 (% 27.41)	405 (% 6.11)
<b>Toplam</b>	<b>5266 (% 79.47)</b>	<b>1360 (% 20.53)</b>	<b>6626 (% 100.0)</b>



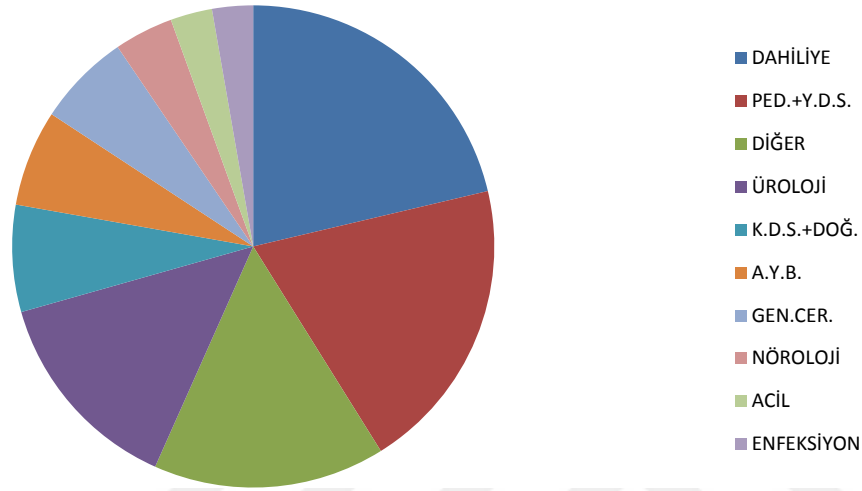
**Şekil 3:**2011-2014 yılları arasında izole edilen bakterilerin örnek türlerine göre dağılımı  
İzole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinin servislere göre dağılımı incelendiğinde en sık izole edilen servisin dahiliye servisleri (% 21.22) olduğu görülürken, sırasıyla Pediatri+Y.D.S. (% 19.73), Üroloji (% 13.88), K.D.S.+Doğ. (% 7.22), A.Y.B. (% 6.43), Genel Cer. (% 6.31), Nöroloji (% 3.94), Enfeksiyon (% 2.82), Acil (% 2.81), Diğer (% 15.64) oranlarında olduğu görüldü (Tablo 3).

**Tablo 3:**İzole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* bakterilerinin 2011-2014 yılları arasında servislere göre dağılımı

Servisler	Bakteri türü		
	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	TOPLAM
Dahiliye	1147 (% 81.57)	259 (% 18.43)	1406 (% 21.22)
Pediatri + Y.D.S	1002 (% 76.66)	305 (% 23.34)	1307 (% 19.73)
Üroloji	798 (% 86.73)	122 (% 13.27)	920 (% 13.88)
K.D.S. + Doğumhane	411 (% 86.89)	68 (% 13.11)	479 (% 7.22)
A.Y.B.	283 (% 66.43)	143 (% 33.57)	426 (% 6.43)

<b>Genel cerrahi</b>	358 (% 85.65)	60 (% 14.35)	418 (% 6.31)
<b>Nöroloji</b>	179 (% 68.58)	82 (% 31.42)	261 (% 3.94)
<b>Enfeksiyon</b>	164 (% 87.70)	23 (% 12.30)	187 (% 2.82)
<b>Acil</b>	157 (% 84.40)	29 (% 15.60)	186 (% 2.81)
<b>Diğer</b>	767 (% 74.03)	269 (% 25.97)	1036 (% 15.64)
<b>Toplam</b>	5266 (% 79.47)	1360 (% 20.53)	6626 (% 100.0)

Y.D.S:Yenidoğan servisi K.D.S:Kadın doğum servisi A.Y.B: Anestezi Yoğun Bakım



**Şekil 4:**2011-2014 yılları arasında izole edilen bakterilerin servislere göre dağılımı

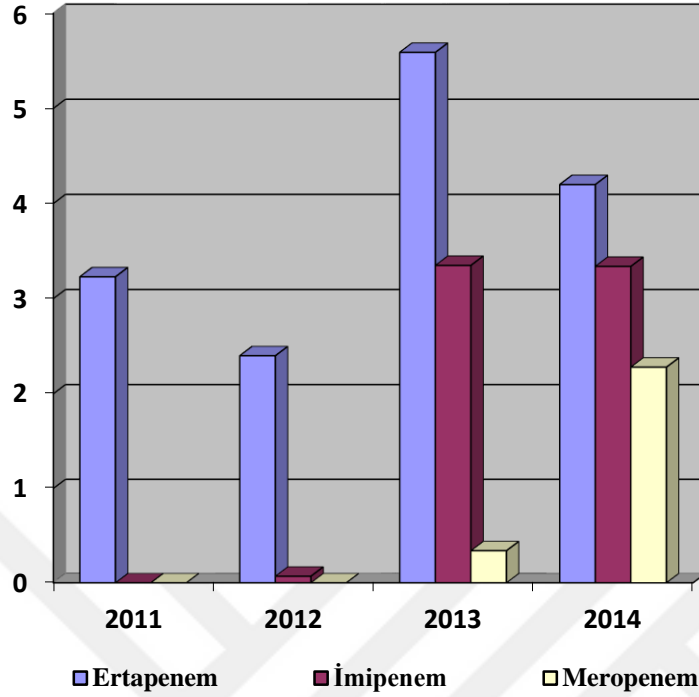
2011-2014 yılları içerisinde *E.coli* izolatlarının ertapenem, imipenemve meropenem karşı direnç ve duyarlılıkları incelendiğinde bu antibiyotiklere karşı yıllar içerisinde karşılaşılan direnç oranlarındaki değişiklikler önemli bulunmuştur (Tablo 4).

**Tablo 4:** *E.coli* izolatlarında 2011-2014 yılları arasında karbapenem direnç durumu

Antimikrobiyal madde	Yıllar				Toplam <sup>1</sup>	p
	2011	2012	2013	2014		
<b>Ertapenem</b>	45/1393 (%3.23)	31/1288 (% 2.40)	65/1161 (% 5.59)	59/1403 (% 4.20)	200/5245 (% 3.81)	$\chi^2=13.84$ p=0.003*
<b>İmipenem</b>	0/1393 (% 0.0)	1/1288 (% 0.07)	39/1161 (% 3.35)	47/1403 (% 3.34)	87/5245 (% 1.65)	$\chi^2=41.65$ p=0.001*
<b>Meropenem</b>	0/1393 (% 0.0)	0/1288 (% 0.0)	4/1161 (% 0.34)	32/1403 (% 2.28)	36/5245 (% 0.68)	$\chi^2=21.77$ p=0.001*

\*p<0,05 önemli

<sup>1</sup> *E.coli* izolasyonu Tablo 2-3' de 5266 iken, Tablo 4' de 5245 olması otomatize sistemlerdeki antimikrobiyal duyarlılık/dirençlilik değerlendirme kriterlerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür



**Şekil 5:** *E.coli* izolatlarında 2011-2014 yılları arasında karbapenem direnç durumu grafik gösterimi

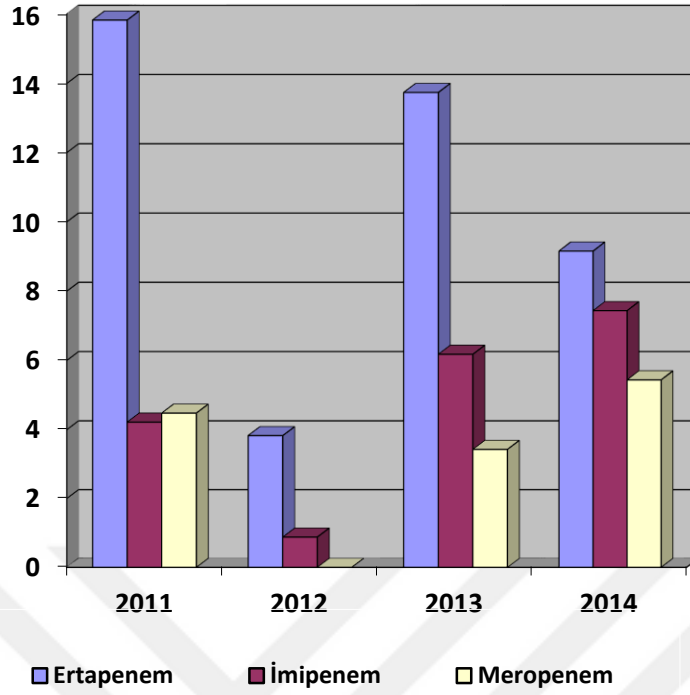
*K.pneumoniae* izolatlarına karşı 2011-2014 yılları arasında oluşan direnç değişiklikleri ertapenem ve imipenem için önemli bulunurken, meropenemde oluşan farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (Tablo 5).

**Tablo 5:** *K.pneumoniae* suşlarının 2011-2014 yılları arasında karbapenem direnç durumu

Antimikrobiyal madde	Yıllar				Toplam <sup>1</sup>	p
	2011	2012	2013	2014		
<b>Ertapenem</b>	60/379 (% 15.83)	13/339 (% 3.83)	40/291 (% 13.74)	32/349 (% 9.16)	145/1358 (% 10.67)	$\chi^2=31.35$ $p=0.001^*$
<b>İmipenem</b>	16/379 (% 4.22)	3/339 (% 0.88)	18/291 (% 6.18)	26/349 (% 7.44)	63/1358 (% 4.63)	$\chi^2=52,32$ $p=0.001^*$
<b>Meropenem</b>	17/379 (% 4.48)	0/339 (% 0.0)	10/291 (% 3.43)	19/349 (% 5.44)	46/1358 (% 3.38)	$\chi^2=2.91$ $p=0.233$

\* $p<0,05$  önemli

<sup>1</sup>*K.pneumoniae* izolasyonu Tablo 2-3'de 1360 iken, Tablo 5'de 1358 olması otomatize sistemlerdeki antimikrobiyal duyarlılık/dirençlilik değerlendirme kriterlerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür



**Şekil 6:** *K.pneumoniae* izolatlarında 2011-2014 yılları arasında karbapenem direnç durumu grafik gösterimi

## 5. TARTIŞMA

Gram-negatif bakteriler günümüze kadar gelen süreçte beta-laktam antibiyotiklere karşı aşırı direnç mekanizması geliştirmiş olup, bu mekanizmaların başında beta-laktamaz enzimi üretimi gelmektedir. Beta-laktamaz enzimini sentezleyen genler, en çok *K.pneumoniae* ve *E.coli* bakterileri olmak üzere *Proteus mirabilis* gibi diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde de görülmektedir. Beta-laktam antibiyotiklerdeki beta-laktam halkasına ait amid bağlarının parçalaması sonucu bu antibiyotikleri etkisiz hale getiren beta-laktamazlar, bakteriler tarafından kromozomlar, plazmidler veya transpozonlar tarafından transfer edilebilir genetik materyaller aracılığı ile sentez edilirler. TEM ve SHV tipi enzimler yapılarında bulunan bir veya birkaç amino asit değişikliği ile etki spektrumlarını daha fazla genişletip 3. kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı da parçalayabilirler. Bu özelliğe sahip enzimler genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) adını almaktadır [100,107,108].

GSBL aracılı direnç, plazmidler vasıtası ile türler arasında transfer edilmekte, salgınlara sebep olmakta, yaşamı tehdit edebilecek enfeksiyonlarda kullanılacak antibiyotiklere, sınırlama getirmekte olduğu gibiyetersiz tedavi nedeni ile hastanede kalış süresinde uzatmaktadır [100,109].

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), enterik bakterilerde önemli bir direnç mekanizması olarak 1980'li yılların başında ortaya çıkmıştır. *K.pneumoniae* enzimin kaynağı olmakla beraber, *E. coli* ve *Enterobacteriaceae* familyasının diğer üyeleri değişen oranlarda enzim üretmektedir [110].

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten suşlar, çoğunlukla yapılarında beta-laktam halkası bulundurmeyen antibiyotiklere de dirençlidirler [111]. Antimikrobiyal ilaçlara karşı geniş bir direnç spektrumuna sebep olan GSBL üretimi, hem tedavide kullanılacak antibiyotiklerin sayısını sınırlamakta, hem de bu ilaçların etkinliklerinin azalmasınaneden olmaktadır [111,112]. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak akla ilk gelen etkili antibiyotik karbapenem grubu antibiyotiklerdir [113]. Buna bağlı olarak, aşırı ve uygunsuz karbapenem kullanımına sebep olarak tedavi maliyetlerinde artışa neden olmakta ve karbapeneme direnç gösteren bakterilerin hızla ortaya çıkmasına neden olmaktadır[114].

Karbapenemler, günümüzde kullanıma giren antibiyotikler arasında bilinen en geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip antimikrobialdendir. İmipenem ve meropenem, GSBL pozitif gram negatif bakterilerin neden olduğu bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde genel olarak tercih edilmektedir [115,116].

Ülkemizde Tunçcan ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada Ağustos2007-Şubat 2008 tarihleri arasında karbapenem antibiyotiklerine karşı dirence rastlamadıklarını bildirmişlerdir[117]. Bizim çalışmamızda da 2011 yılında *E.coli* bakterisi için imipenem ve meropenem direnci saptanmamış, 2012 yılında ise meropenem direnci görülemez iken, imipenem için % 0.07'lik direnç tespit edilmiştir (Tablo 4,5). Bu yıllarda imipenem ve meropeneme direncin hemen hemen hiç olmadığı görülmektedir.

GSBL pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla karbapenemler ilk seçenek olmuştur [118-120]. Karbapenemlerin genel kullanımı enterik bakterilerde GSBL enziminin gittikçe yaygınlaşmasına ilaveten *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. gibi bakterilerde de direnç oranlarında artışa sebep olmaktadır. Sonuç olarak bu bakteriler ile oluşan ağır hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisinin daha da sıkıntılı olmasına neden olabilmektedir [118,121].

Karbapenemaz üreten suşlar, çok ciddi enfeksiyonlara sebep olarak bireylerin hastanede kalma süresini uzatmakta ve bunun sonucunda mortalite oranlarında artışa neden olmaktadır. Bu yüzden karbapenemlere karşı gelişen direncin takip edilmesi önem taşımaktadır [122].

Türkiye’de 2000 yılından sonra yayınlanan toplum kökenli EGNB (Enterik Gram Negatif Bakteri) izolatlarını irdeleyen bir derlemede imipenem direnci *E.coli* suşlarında % 0-3 aralığında (ortanca değer % 1), *Klebsiella spp.* suşlarında ise % 0-5 aralığında (ortanca değer % 0) bildirilmiştir[123]. Yine ülkemizde Aral ve ark.larının yaptığı bir çalışmada 2011 yılında yatan hastalardan izole edilen *K.pneumoniae*’larda imipenem direncini % 12.5 olarak bildirmişlerdir [124]. Yine 2007 yılında yapılan çok merkezli HİTİT çalışmasında *K.pneumoniae* suşlarında imipenem direnci % 3.2 olarak bildirilmiştir [125]. Çalışmamızda 2013 ve 2014 yılları arasında imipenem direnci *E.coli* suşlarında sırası ile % 3.35 ve % 3.34 bulunurken, *K.pneumoniae* suşlarında sırası ile % 6.18 ve % 7.44 bulunmuştur (Tablo 4,5). Ülkemizde yapılan farklı çalışmaların sonuçlarının da bizim çalışma sonuçlarımıza benzer olduğu görülmektedir. Oluşan küçük farklılıkların ise çalışmaların yapıldığı merkezlerin enfeksiyon oranları ve enfeksiyon kontrol programlarının yeterince uygulanıp uygulanamaması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Yine merkezlerin bulunduğu bölgelerin sosyoekonomik ve kültürel yapısında oluşan farklılıklar bir etken olabileceği düşünülmektedir.

Ülkemizde 2005 yılında Orak’ ın yaptığı çalışmada *Klebsiella spp.* ve *E coli* suşlarının sırasıyla % 95.74 ve % 100 ile de en çok imipenem’e duyarlı oldukları saptanmıştır [126]. Mengeloğlu ve ark.’larının yaptığı bir çalışmada 2009-2010 yıllarında Malatya Devlet Hastanesi’nde poliklinik ve servis hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen 105 *E.coli* suşunun en duyarlı olduğu antibiyotik % 100’lük oran ile imipenem olduğunu saptamıştır [127]. Çalışmamızda 2011 yılı verileri sırasıyla % 95.78 ve % 100 ile imipenem duyarlılıkları bildirilmiş olup iki çalışma arasında 5 yıl süre bulunmasına karşın verilerin birbiri ile örtüşmesi antibiyotik kullanımı politikalarında benzerlik olduğunu düşündürmektedir (Tablo 4,5).

*Enterobacteriaceae* ailesinde özellikle *E.coli* ve *K.pneumoniae*’da GSBL üretimi, penisilinleri ve geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize etmeleri nedeni ile klinik ve mikrobiyolojik açıdan büyük öneme sahiptir [128].

Karbapenemazlar, tüm beta-laktam grubu antibiyotiklerde dirence sebep olmaları bir endişe kaynağı oluşturmaktadır. Karbapenemaz üreten suşlar çoğunlukla başka direnç mekanizmalarını da bulundurdukları için çoklu direnç gösterirler ve karbapenemaz

üreten *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları yüksek mortalite hızları ile bağlantılıdır [129-131].

Karbapenemaz aktivitesinin belirlenmesinde farklı karbapenem moleküllerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada meropenemin daha spesifik, fakat ertapenemin daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Ertapenemin herhangi bir test tarafından duyarlı bulunmaması, imipenem ve meropeneme göre daha duyarlı bir göstergedir [132].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2000-2003 seneleri arasında dokuz merkezin katıldığı MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) çalışmasının sonuçlarına göre EGNB'lerin genel olarak meropeneme % 99.3, imipeneme % 97.6 duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir [133]. Çalışmamızda 2011-2014 yılları arasında *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında genel olarak baktığımız zaman sırasıyla meropenem % 99.32 ve % 96.62, imipenem % 98.35 ve % 95.37 duyarlı olarak bulunmuştur.

Antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde bilindiği gibi çok sayıda mekanizma rol almaktadır. Bu mekanizmaların başında kromozomal mutasyonlar, plazmid veya transpozon transferleri ya da türler arasında gerçekleşen genetik transferler en fazla gözlemlenen direnç mekanizmalarıdır. Özellikle aşırı antibiyotik kullanımı sonrasında duyarlı suşların ortadan kaldırılarak dirençli olanların seçilmesi direncin gelişmesindeki temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Antibiyotik direnci genel olarak kullanım süresi ve miktarı ile de doğru orantılı olarak gerçekleşmektedir [134].

*Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem direnci nadir görülmesine karşın son yıllarda karbapeneme dirençli veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ile gelişen enfeksiyonlar önem kazanmaya başlamıştır [135].

Başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere Gram negatif bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizma beta-laktamaz üretimidir [136].

Karbapenemazların çoğu, plazmidler üzerindeki transpoze olabilen elemanlarca kodlanan, sonradan kazanılmış enzimlerdir. Karbapenemazlar çeşitli düzeylerde sentez edilebilir. Aynı zamanda gerek biyokimyasal özellikleri gerekse etkiledikleri beta-laktam spektrumu açısından birbirlerinden farklıdırlar. Ekspresyon düzeyi, beta-laktamazın özellikleri, diğer direnç mekanizmalarının varlığı (diğer beta-laktamazlar, aktif pompa, geçirgenlik değişimleri), karbapenemaz üreten suşlarda gözlenen farklı direnç fenotiplerine yol açmaktadır [137,138].

*Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem duyarlılığında azalma, GSBL veya AmpC enzim üretimi, porin değişimleri veya kaybı ile birlikteyse de görülebilmektedir [139]. Yapılan bir çalışmada Kanada ve on altı Avrupa ülkesinin ortak verileri olan



ECO-SENS 2000 Projesi'nde de % 79.5 oranı ile *E.coli* en fazla izole edilen etken olarak rapor edilmiştir [140].

Çalışmamızda 2011-2014 yılları arasındaki dört yıllık süreçte toplamda 6626 poliklinik/klinik örnekten *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşları izole edilmiştir. Aynı hastalardan tekrar edilen aynı suşlar dahil edilmemiş olup izole edilen bu suşların en yüksek oranları sırasıyla 4414 (% 66.62)'ü idrar, 477 (% 7.20) yara yeri sürüntüsü ve en düşük oran 48 (% 0.72) abse sürüntüsü örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 2).

Çalışmamızda toplamda 6626 suş, *E.coli* 5266 (% 79.47 ve *K.pneumoniae* 1360 (% 20.53) izole edilmiştir. *E.coli* izolasyonunda en yüksek oran 89 (% 92.71) batın bölgesi örneklerinden, abse sürüntüsü örneklerinden 44 (% 91.67) ve en düşük oran solunum sekresyonları 200 (% 52.08) örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 2).

Çalışmamızda izole edilen *K.pneumoniae* suşlarında en yüksek oranlar sırasıyla solunum sekresyonları (% 47.92), kan (% 30.19) ve en düşük oran batın bölgesi (% 7.29) örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 2).

Ülkemizde Yılmaz ve ark.'ları yaptığı çalışmada *E.coli* ve *K.pneumoniae* izolatlarını % 46'lık oranla en çok idrar örneklerinden izole ettiklerini bildirmişlerdir [141].

Çalışmamızda izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının hastane poliklinik/kliniklerine göre dağılımına baktığımız zaman ilk sırada dahiliye (nefroloji, gastroenteroloji, romatoloji, hematoloji, endokrinoloji, onkoloji) servisleri 1406 (% 21.22) takiben pediatri ve yenidoğan servisinden gönderilen örnekler 1307 (% 19.73) ve en düşük oran 187 (% 2.82) ile enfeksiyon hastalıkları servisinden izole edilmiştir (Tablo 3).

Yine çalışmamızda izole edilen *E.coli* bakterisinin poliklinik/kliniklere göre dağılımını incelediğimiz zaman 164 (% 87.70) ile enfeksiyon hastalıkları servisi ilk sırada yer alırken 798 (% 86.73) ile üroloji servisi takip etmekte olup, en düşük oran 283 (% 66.43) A.Y.B. servisinden izole edilmiştir (Tablo 3).

Çalışmamızda izole edilen *K.pneumoniae* bakterilerinin kliniklere göre dağılımını incelediğimiz zaman 143 (% 33.57) ile A.Y.B. servisi ilk sırada yer alırken 82 (% 31.42) oran ile nöroloji servisi takip etmekte olup en düşük oran 23 (% 12.30) enfeksiyon hastalıkları servisinden izole edilmiştir.



## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

Ocak 2011-Aralık 2014 tarihleri arasında elde edilen veriler sonucunda izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının çok büyük oranda idrar örneklerinden elde edildiğini görmekteyiz.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz dört yıllık süreçteki *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının genel olarak örnekler ve servis açısından baktığımız zaman *E.coli* 5251 (% 79.5) bakterisinin *K.pneumoniae* 1347 (% 20.5) bakterisine göre yaklaşık olarak dört kat daha fazla izole edildiğini görmekteyiz.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz dört yıllık süreçte *E.coli* suşunda ertapenem direncinin 2011 yılından beri var olduğunu yıllar arasındaki oranlarda çok büyük

değişiklikler olmasa da  $p=0.003^*$  bulunması ( $p<0.05$ ) yıllar arasındaki antibiyotik direnç oranlarındaki farklılıklarının anlamlı olduğunu göstermektedir (Tablo 3).

Yine çalışmamızda *E.coli* bakterisinin imipenem antibiyotikine karşı 2011 yılında hiç direnç tespit edilememesi 2012 yılında sadece bir direnç tespiti ve 2013-2014 yılları belirgin seviyede bir artış göstermiş olup  $p=0.001^*$  bulunması yıllar arasındaki değişimin anlamlı olduğunu göstermiştir (Tablo 4).

Çalışmamızda *E.coli* bakterisinin meropenem antibiyotikine karşı 2011-2012 yılları arasında dirence rastlanamazken 2013 yılında % 0.34, 2014 yılında ise bu oran % 2.28'e artmış olup  $p=0.001^*$  bulunmuştur. Bu sonuçla meropenem antibiyotikinin yıllar arasındaki direnç değişimi anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Çalışmamızın kapsadığı dört yıllık döneme genel olarak ortalamasına baktığımızda *E.coli* bakterisi açısından ertapenem direnci % 3.81, imipenem % 1.65 ve meropenem % 0.68 olarak tespit edilmiştir (Tablo 3). Bu çalışmada araştırdığımız izole edilen bakterilerden bir diğeri ise *K.pneumoniae* bakterisi olup çalışmamıza dahil ettiğimiz dört yıllık süreçte *K.pneumoniae* suşunda ertapenem direncinin tespit edilen en düşük oran 2012 yılında % 3.83 ve en yüksek oran 2011 yılında % 15.83 olmuştur (Tablo 5). *K.pneumoniae* bakterisinin yıllar arasındaki direnç oranları arasındaki farklılıklar incelendiği zaman ertapenem ve imipenem antibiyotiklerinin  $p=0.001^*$  bulunması yıllar arasındaki antibiyotik direnç oranlarındaki farklılıklarının anlamlı olduğunu göstermektedir (Tablo 5).

Yine çalışmamızda *K.pneumoniae* bakterisinin imipenem antibiyotikine karşı en yüksek oran 2014 yılında % 7.44 ve en düşük oran 2012 yılında sadece üç örnekte % 0.88 direnç tespit edilmiş olup  $p=0.001^*$  bulunması yıllar arasındaki değişimin anlamlı olduğunu göstermiştir (Tablo 5).

Çalışmamızda *K.pneumoniae* bakterisinde meropenem antibiyotikine karşı 2012 yılında dirence rastlanamazken en yüksek oran 2014 yılında % 5.44 olup  $p=0.233$  bulunmuştur (Tablo 5). Bu sonuçla meropenem antibiyotikinin yıllar arasındaki direnç değişimi anlamlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızın kapsadığı dört yıllık döneme genel olarak ortalamasına baktığımızda *K.pneumoniae* bakterisi açısından ertapenem direnci % 10.67, imipenem % 4.63 ve meropenem % 3.38 olarak tespit edilmiştir (Tablo 5).

Çalışmamızda 2011-2014 yılları arasında bulduğumuz sonuçların istatistiki veriler ışığında değerlendirilmesi sonucunda izole edilen gerek *E.coli* gerekse *K.pneumoniae* suşları açısından antibiyotiklerin yıllar içindeki direnç değişim farklarına baktığımızda yalnızca *K.pneumoniae* bakterisinde meropenem antibiyotiğinin yıllar içindeki değişiminin anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4-5).

## 6.2. Öneriler

Özellikle Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılan antibiyotiklere karşı son yıllarda önemli oranlarda direnç gelişmiştir. Bu da tedavi protokollerinin gözden geçirilmesi gereğini doğurmuştur.

Bölgemizde enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında karbapenem antibiyotiklere karşı direnç oranlarının Türkiye ortalamasına göre yüksek olmadığı görülmüştür.

Sürekli ve uygun olmayan antibiyotik kullanımı sonucunda ortaya çıkan karbapenem direnç oranlarındaki artış ve buna bağlı direnç gelişiminin önüne geçebilmek için,

- her hastane kendi verilerini periyodik olarak izleyerek değerlendirmeli,
- antibiyotik kullanım politikaları belirleyerek gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçmeli,
- tedavide antimikrobiyal dirençlilik/duyarlılık sonuçları da dikkate alınarak uygun antibiyotiklerin kullanımı sağlanmalıdır.

Sonuç olarak direnç oranlarının bölgeden bölgeye farklılıklar göstermesi sebebiyle tedavi giderlerini azaltmak, doğru tedaviye başlayabilmek, mortalite ve morbidite gelişme oranlarını azaltabilmek için her bölgenin kendi antimikrobiyal direnç/duyarlılık oranlarının belirli aralıklarla belirlenmesinin doğru tedavi rejimlerine ulaşılabilmesi için gerekli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız bölgemizin direnç paternini yansıtması açısından önemli olduğu kadar, hastanemizde bu konu ile ilgili olarak yapılan ilk çalışma olmasından dolayı da hem klinisyenlerin hastalarına uygulayacakları tedaviyi yönlendirmede katkı sağlayacağı hemde bu konuda çalışma yapacak araştırmacılara ışık tutacağı düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] Uzun Ö. Hastane infeksiyonları: Tanımlar. Doğanay M, Ünal S. Hastane İnfeksiyonları. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 35
- [2] Zararsız H. Hastane infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz etkinliğinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi, Konya, 1998.
- [3] Bilgehan A, Kayabaş Ü. Yoğun bakım birimlerinde infeksiyon sorunu. *Klinik Dergisi*, 2001;14 (2): 83-87.
- [4] Murray BE. New aspects of antimicrobial resistance and the resulting therapeutic dilemmas. *J Infect Dis*, 1991; 163:1185-1194.
- [5] Peşken Y. Hastane infeksiyonlarının epidemiyolojisi. İçinde: Günaydın M, Esen Ş, Saniç A, Leblebicioğlu H (Editörler). Sterilizasyon, dezenfeksiyon ve hastane infeksiyonları Kitabı Samsun: Deomed Medikal Yayıncılık; 2002. s.203–13
- [6] Yalçın AN. İnfeksiyon kontrolünde maliyet analizi. İçinde: Doğanay M, Ünal S (Editörler). Hastane infeksiyonları 1. baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003.s.125–34
- [7] Orucu M., Geyik M.F. 2008. Yoğun Bakım Ünitesinde Sık Görülen Enfeksiyonlar. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*; 1.
- [8] Çetinkaya YŞ. 2002. Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarının izlemi, kontrolü ve korunma. *Yoğun Bakım Derg*;2:16-25.
- [9] Yüceer S., Demir S.G. 2009. Prevention of nosocomial infections in intensive care unit and nursing practices, *Dicle Medical Journal*. Cilt/Vol 36, No 3, 226-232.
- [10] Fontana C, Favaro M, Sarmati L et al. Emergence of KPC-producing Klebsiella pneumoniae in Italy, *BMC Res Notes* 2010;3:40. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-3-40> PMID:20178590 PMCID:2844393
- [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://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq108> PMID:20378670
- [12] Unat EK “Escherichia coli” Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat, Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi, Dergah Tıp yayınları, 1986, ikinci baskı, cilt 1: sayfa 546
- [13] Töreci K “Escherichia türleri” Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay, infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, Nobel tıp kitapçevleri, 2002, cilt 2,: sayfa 1564-1574
- [14] Bilgehan H “Escherichia” Prof. Dr. Hakkı Bilgehan, klinik mikrobiyoloji- Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış yayınları, 2000, 10. baskı: sayfa 3-17
- [15] Erdem B “Enterobacteriaceae” Prof. Dr. Şemsettin Ustaçelebi, Temel ve Klinik mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, 1999, 1. baskı: sayfa 471-515
- [16] Donnenberg MS, “Enterobacteriaceae” In MandelG.L, et al.Principles and Practise of Infectious Diseases, 6 th ed. NewYork:Churchill Livingstone;2005:2567-2586.

- [17] Kayser FH "Genel Bakteriyoloji" Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM, Tıbbi Mikrobiyoloji, Nobel Tıp kitabevleri, 2002, 9. baskı: sayfa 138-220
- [18] Bilgehan H "Klebsiella" Prof. Dr. Hakkı Bilgehan, Klinik mikrobiyoloji- Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış yayımları, 2000, 10. baskı: sayfa 59-68
- [19] Mainardi JL, Carlet J, Acar J "Antibiotik resistance problems in intensive care units" Cunha BA, Infectious diseases in Critical Care Medicine, Marcel Dekker, 1998: page 741-760
- [20] Ronald N, Jones MD "Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens. A five-year summary from SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2001)" Semin Respir Crit Care Med 2003;24: page 121-134
- [21] Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N "Variations in prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase" Semin Respir Infect 2000;15: page 299-307
- [22] Bertrand X, Throuvez M, Talon D, et al. Endemicity, molecular diversity and colonisation routes of *P. aeruginosa* in intensive care units. *Intensive care med* 2001;27:1263-8.
- [23] Walsh C., Molecular Mechanisms That Confer Antibacterial Drug Resistance, *Nature* Vol 17 August 2000; 406: 771-785
- [24] Aktuğlu Y., Geçmişten Günümüze Antibiyotikler, Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, Kasım 2002;31:9-22
- [25] Saran B., Karahan Z. C., Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış, *Türk Urol Sem* 2010; 1: 20-216
- [26] Türkoğlu, F.K., Pediatri Kliniğine Başvuran Annelerin Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı Konusundaki Bilgi ve Tutumların Araştırılması. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık tezi, s.120, İstanbul. 2008.
- [27] Chambers, F.H., Antimicrobial Agents. Ed: Goodman, L.S., Gilman, A. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics 10th edition, 1143-1169, The McGraw-Hill Company, USA, 2001.
- [28] Tanır G., Göl N., Antibiyotik Direnci, *Klinik Derg* 1999; 12: 21: 47-54
- [29] Koç Türkoğlu F., Pediatri Kliniğine Başvuran Annelerin Çocuklarda Antibiyotik Kullanımı Konusundaki Bilgi ve Tutumlarının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2008: 200
- [30] Hancock R. E. W., The Complexities Of Antibiotic Action, *Molecular Systems Biology* 2007; 3: 142
- [31] Burns JL. Mechanisms of bacterial resistance. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 497-507
- [32] Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 497-530

- [33] Yıldırım A. Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) Araştırma Yöntemlerinin Karşılaştırılması: E.coli ve Klebsiella spp. suşlarında Sıklığının Saptanması. Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İstanbul, 1999.
- [34] Kfoury JNS, Araj GF. Recent development in B-lactamases and extended spektrum Blactamases. *British Journal Medicine* 2003;327:1209-13
- [35] Opal SM, Medeiros AA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Sixth edition, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone Inc, 2005:253-70.
- [36] Harold C, Neu M D. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. *Am J Med* 1985;(Suppl 2A):2-13.
- [37] (<http://dragon.klte.hu/~gundat/betalaca.htm> Erişim: 15.08.2016).
- [38] Eser ÖK, Uludağ HA, Ergin A, Boral B, Şener B, Haşçelik G. İnvazif enfeksiyonlara neden olan GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarında karbapenem direnci, *Mikrobiyol Bul* 2014;48(1):59-69.
- [39] Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae, *Am J Infect Control* 2006; 34(5):64-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.238>
- [40] Livermore DM, Woodford N. Carbapenemases: a problem in waiting?. *Curr Opin Microbiol* 2000;3:489-95.
- [41] Öncül O., Antibiyotikler I, Ğ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi, Kasım 2002; 31: 23-38
- [42] Gördebil S., Karbapenem Dirençli Acinetobacter baumani izolatlarında Direnç Genlerinin Pcr ile Araştırılması ve Pfcg Yöntemiyle Genotip Tayini, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2011: 61
- [43] Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:321-33.
- [44] Le J, Castanheira M, Burgess DS, McKee B, Iqbal R, Jones RN: Clonal dissemination of Klebsiella pneumoniae carbapenemase KPC-3 in Long Beach, California, *J Clin Microbiol* 2010;48(2): 623-5.
- [45] Poirel L, Naas T, Nordmann P: Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(1):24-38.
- [46] Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(4):529-44.
- [47] Calandra, G, Lydick, E, Carrigan, J Weiss L, Guess H: Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. *Am J Med* 1988;84(5): 911-8.
- [48] Nikaido H. Role of permeability barriers in resistance to beta-lactam antibiotics. *Pharmacol Ther* 1985;27:197-231. Endtz HP, Dijk WC, Verbrugh HA and Mustin Study Group. Comparative in vitro activity of meropenem against selected pathogens from hospitalized patients in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:149-56.
- [49] Yang Y, Bhached N, Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: Permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:75-84.

- [50] Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP: New developments in carbapenems, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(12):1102-11.
- [51] Nicolau DP: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem, *Clin Infect Dis* 2008;47 (Suppl 1):S32-40.
- [52] Shah PM: Parenteral carbapenems, *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):175-80.
- [53] (<http://jac.oxfordjournals.org/content/52/4/538/F1.large.jpg> Erişim:15.08.2016)
- [54] Essack SY. The development of beta-lactam antibiotics in response to the evolution of beta-lactamases. *Pharmaceutical Research* 2001;18:1391-9.
- [55] Malouin F, Bryan LE. Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:1-5.
- [56] Spratt BG. Resistance to beta-lactam antibiotics mediated by alterations of penicillin-binding proteins. In: Bryan LE (Ed.). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag, 1989:77-100.
- [57] Sanders CC. Beta-lactamases of gram-negative bacteria: New challenges for new drugs. *Clin Infect Dis* 1992;14:1089-99.
- [58] Özgür GÜLER, Osman AKTAŞ, Hakan USLU. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerden betalaktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıkların araştırılması *ANKEM Derg* 2008; 22(2):72-80.
- [59] Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33.
- [60] Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 557- 84.
- [61] Gür D. Hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane İnfek Derg* 1997;1: 38-45.
- [62] Medeiros AA. Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 19-45.
- [63] Yuluğ N. Beta-laktamazlar ve klinik açıdan önemi. *ANKEM Derg* 1997; 11: 205-7
- [64] Livermore DM. Beta-lactamase mediated resistance and opportunities for its control. *JAntimicrob Chemother* 1998; 41: 24-41.
- [65] Danel F, Hall LMC, Gür D, Akalın HE, Livermore DM. Transferable production of PER-1 betalactamase in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 281-94. 39.
- [66] Vahapoğlu H, Hall LM, Mülazımoğlu L, et al. Resistance to extended spectrum cephalosporins, caused by PER-1 beta-lactamase in *Salmonella typhimurium* from Istanbul, Turkey. *J Med Microbiol* 1995; 43: 294-299.
- [67] L. Poirel and P. Nordmann. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology 2006.10.1111/j.1469-0691.01456.
- [68] Bimbaum J, Kahan F M, Kroop H. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics: Discovery and development of imipenem-cilastatin. *Am J Med*, 1985; 78(6): 3-21.



- [69] Harold C, Neu M D. Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. *Am J Med*, 1985; (2A): 2–13
- [70] Kohler T, Michea-Hamzhepour M, Epp SF, Pechere JC. Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 424-427.
- [71] Pai H, Kim JW, Kim J. Carbapenem resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 480-484.
- [72] Çelebi S, Yüce N, Çakır D, Hacımustafaoğlu M, Özkaya G. Çocuklarda genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz üreten *E.coli* enfeksiyonlarında risk faktörleri ve klinik sonuçları; beş yıllık çalışma. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 5-10.
- [73] Akçam FZ, Gönen İ, Kaya O, Yaylı G. Hastane enfeksiyonu etkeni çeşitli Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz yapımının iki yöntemle araştırılması. *KLİMİK Derg* 2004; 17: 47-9.
- [74] Güdücüoğlu H, Baykal S, İzci H, Berktaş M. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere direnci. *ANKEM Derg* 2007; 21: 155-160.
- [75] Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century. Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14: 933-51.
- [76] Güler Ö, Aktaş O, Uslu H. Klinik örneklerden izole edilen bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve çeşitli antibiyotik gruplarına karşı duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2008; 22:72-80.
- [77] Bush K. New  $\beta$ -lactamases in Gram-negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1085-9.
- [78] Iraz M. Malatya Devlet Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitifliği ile antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2009; 23: 161-165.
- [79] Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, et al. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella* spp. suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. *ANKEM Derg* 2010; 24: 34-41.
- [80] Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32(8):1162-71
- [81] Livermore DM.  $\beta$ -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:557-584.
- [82] Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:933-951.
- [83] Naas T, Poirel L, Nordmann P. Minor extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. *Clin Microbiol Infect*.2008;14(Suppl1):45-52.

- [84] Canton R, Novais A, Valverde A, Machoda E, Peixe L, Baquero F, Coque TM. Prevalence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases-producing Enterobacteria in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008;14 (Suppl1):144-153.
- [85] Bush K, Palzkill T, Jacoby G.  $\beta$ -lactamase classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes. Lahey clinic. [<http://www.lahey.org/Studies>] Erişim tarihi:15.05.2015
- [86] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST; 2013. Version 3.0 [http://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)(last accessed 23 December 2012).
- [87] Rupp ME, Fey PD: Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae: considerations for H. Hasman, B. Durmaz Çetin, Nozokomiyal enfeksiyon etkeni mikroorganizmalarda antibakteriyel direnç diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs*. 63 : 353 (2003).
- [88] Balıkcı E., Keskin C. Çeşitli Nozokomiyal Enfeksiyonlara Neden Olan Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Enzimlerinin Sıklığının Moleküler Yöntemlerle Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 41(2):79-85, 2011. doi:10.5222/TMCD.2011.079
- [89] Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, Ayala J, Coque TM, Kern-Zdanowich I, Luzzaro F, Poirel L, Woodford N. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:165-174.
- [90] Carattoli A. Animal reservoirs for extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producers. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(Suppl1):117-123.
- [91] Endimiani A, Perez F, Bajaksouzian S, et al. Evaluation of updated interpretative criteria for categorizing Klebsiella pneumoniae with reduced carbapenem susceptibility. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(12): 4417-25.
- [92] Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 321- 333.
- [93] [www.eucast.org](http://www.eucast.org): EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance - Version 1.0 (December 2013)
- [94] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty- third Informational supplement. 2013 M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- [95] Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for  $\beta$ -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:211-1233.
- [96] Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):413-31
- [97] European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

- [98] Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G et al. 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;50:364-73.
- [99] 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.
- [100] Marchhaim D, Navon-Venezia 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(4):1413-8
- [101] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases : the versatile  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20:440-58
- [102] Canton R, Akova M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):413-31
- [103] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases : the versatile  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20:440-58
- [104] Falcone M, MeZZATESTA ml, Perilli M, Forcella C, Giordano A et al. Infections with VIM-1 metallo  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacter cloacae* and their correlation with clinical outcome. J Clin Microbiol 2009;47:3514-9.
- [105] Carrër A1, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(8):2950-4.
- [106] Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. Chemotherapy. 2008; 54(2): 101-6.
- [107] Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. J Antimicrob Chemother. 2006; 57(3): 373-83
- [108] Deveci Ö, Yula E, Tekin A. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnci. J Clin Exp Invest 2010;1:182- 186.
- [109] Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, ve ark. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyol Bul 2011;45:28-35.
- [110] Yavuz MT, Ersan G, Süvarierel M. Enterobacteriaceae kökenlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin iki farklı yöntemle araştırılması. Düzce Tıp Fak Derg 2005;2:10-13.
- [111] Demiraslan H, Demir NA, Kölgeliler S. Adıyaman'da Enterobacteriaceae ailesindeki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oranı ve antibiyotik duyarlılıkları. Flora 2010;15:112-117.

- [112] Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. Mechanisms of antibiotic resistance. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 1995: 212-25.
- [113] Özsoy MF, Öncül O, Yıldırım A, Pahsa A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. Flora 2001; 6 (Ek 1): 3-23.
- [114] Patterson JE. Antibiotic utilization. Is there an effect on antimicrobial resistance. Chest 2001; 2 (Suppl): 426-30.
- [115] Rahal JJ. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial klebsiella. JAMA 1998; 280: 1233-7.
- [116] Çalışkan E, Öztürk E, Ankaralı H. Gram negatif bakterilerde beta-laktamaz varlığının ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Düzce Tıp Fak Derg 2011;13:13-17.
- [117] Yılmaz N, Ağuş N, Köse Ş, et al. Geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2009;39:80-84.
- [118] Tunçcan ÖG, Keten DT, Dizbay M, Hızal K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM 2008; 22(4): 188-92.
- [119] Akova M: Dikkat: Genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) var! ANKEM Derg 2004;18(Ek 2):98-103.
- [120] Azap Kurt Ö, Timurkaynak F, Yapar G, Çağır Ü, Arslan H: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan ve salgılamayan *Escherichia coli*, *Klebsiella* suşlarında ko-trimoksazol, sefepim ve karbapenem duyarlılıkları, Hastane Enfeksiyon Derg 2006;10(3):191-5.
- [121] Bradford P: Extended-spectrum beta-lactamases İ. Karaoğlu ve ark. in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important threat, Clin Microbiol Rev 2001;14(4):933-51.
- [122] Reese AM, Frei CR, Burgess DS: Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, Int J Antimicrob Agents 2005;26(2):114-9.
- [123] Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis 2011; 17(10): 1791-8.
- [124] Aral M, Kireççi E, Doğan SŞ. İdrar örneklerinden izole edilen Gram negatif bakteriler ve antibiyotiklere direnç oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011;41(4):139-42.
- [125] Gur D, Hascelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in Gram negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007, J Chemother 2009;21(4):383-9. PMID:19622455
- [126] Orak,F.,Hastane Enfeksiyonuna Neden olan Gram-Negatif bakterilerde Direnç Paterni ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz tayini, Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2005:

- [127] Mengeloğlu FZ, Demircan F, Oduncu MK. İdrar kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* izolatlarının fosfomisine karşı in-vitro duyarlılıklarının değerlendirilmesi, ANKEM Derg 2011;25(2):99-102.
- [128] Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new betalactamases. N Engl J Med 2005; 352:380-91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra041359>
- [129] Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G et al. 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;50:364-73.
- [130] Marchhaim D, Navon-Venezia 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(4):1413-8
- [131] Vatopoulos A. High rates of metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece-a review of the current evidence. Euro Surveill.2008;13(4).doi:pii:8023
- [132] Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: activity, epidemiology, and laboratory detection. Clinical Microbiology Newsletter 2009; 31: 55-62.
- [133] Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59: 453-7. Epub 2007/09/25.
- [134] Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. Clin Microbiol Infect 2010; 16(2): 184-6.
- [135] Pillai DR, Melano R, Rawte P, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, Canada. Emerg Infect Dis 2009; 15(5): 827-9.
- [136] Pool K. Resistance to beta-lactam antibiotics. Cell Mol Life Sci 2004; 61: 2200-23.
- [137] Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. Clin Microbiol Infect 2010; 16(2): 184-6.
- [138] Falcone M, MeZZATESTA ml, Perilli M, Forcella C, Giordano A et al. Infections with VIM-1 metallo  $\beta$ - lactamase-producing *Enterobacter cloacae* and their correlation with clinical outcome. J Clin Microbiol 2009;47:3514-9.
- [139] Doumith M, Ellington MJ, Livermore DM, Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapebem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. J Antimicrob Chemother. 2009;63:659-67
- [140] Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection in Europe: the ECO.SENS study revisited. Int J Antimicrob Agents 2012;39(1):45-51.

[141] Yılmaz N., Ağuş N. ve ark. geniş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının ertapenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılıkları Türk Mikrobiyol Cem Derg (2009) 39 (3-4): 80-84

