



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİ ETKENLERİ
ve
ARTAN ANTİBİYOTİK DİRENCİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Nur ŞEŞEN

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Özlem KURT AZAP**

ANKARA, 2016



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GRAM NEGATİF BAKTERİYEMİ ETKENLERİ
ve
ARTAN ANTİBİYOTİK DİRENCİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Nur ŞEŞEN

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Özlem KURT AZAP

ANKARA, 2016

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Kurumu'nu vareden; tüm hekimlik hayatım boyunca örnek aldığım ve bundan sonra da ışığında yürümeye devam edeceğim sayın hocam; Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a

Sayın rektörümüz; Prof. Dr. Ali HABERAL'a

Uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde almam için tanıdığım oldukları olanaklar ve yapmış oldukları katkılarından ötürü Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Ayşe Hande ARSLAN'a, eğitimim ve tezimin her aşamasında çok büyük emeği olan tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Özlem KURT AZAP'a şükranlarımı sunarım.

Eğitimimde katkıları bulunan Sayın Yard. Doç. Ayşegül YEŞİLKAYA'ya,

Birlikte çalıştığım süre boyunca desteklerini esirgemeyen, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanları; Dr. Hamiyet DEMİRKAYA ve Dr. Onur ÖZALP'e,

Bu tezin hazırlanmasında; istatistiksel çalışmanın her aşamasında vermiş olduğu destek ve yardımlarından ötürü; Yard. Doç. Elif DURUKAN'a

Aile sıcaklığı içerisinde birlikte pek çok şey paylaştığımız mikrobiyoloji laboratuvarı sevgili çalışanlarına,

ve,

Bu zorlu maratonda, destek ve sevgileri ile her zaman yanımda olan biricik aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Zehra Nur ŞEŞEN

Kasım 2016

ÖZET

Medikal gelişmelere rağmen son yıllarda bakteriyemi ve sepsis riski artmaktadır. Bunun en büyük sebebi ileri yaş popülasyonunun artması, kronik hastalığı olan kişilerin yaşam sürelerinin uzaması, immünsupresif ilaçların yaygın olarak kullanılmaya başlanması, teşhis ve tedavi amaçlı invaziv girişim uygulamalarındaki artıştır. Tüm dünyada giderek artan antibiyotik direnci ve dirençli bakterilere karşı tedavide kullanılabilecek antibiyotik seçeneklerinin çok kısıtlı olması nedeni ile enfeksiyonların tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır.

Bu çalışma; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'ne başvuran hastalarda saptanan gram negatif bakteriyemilere ait verilerin toplanması ile bir takip protokolü hazırlamak ve ülkemize ait veri tabanına katkıda bulunmak amacı ile yapılmıştır. Sık rastlanan gram negatif bakteriyemi etkenleri olan; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*'nin hastanemizde son oniki yıllık süreçte dağılımları, sıklıkları ve antibiyotik direnç oranları irdelenmiş olup; uygun antibiyotik seçimi için kılavuz olabilecek veriler araştırılmıştır.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi bünyesinde, Ocak 2004 – Aralık 2015 tarihleri arasındaki oniki yıllık dönemde, mikrobiyoloji laboratuvarına yatan erişkin hastalardan gönderilen 3604 adet kan kültürünün mikrobiyolojik tetkik sonuçları; retrospektif olarak hasta medikal takip ve dokümantasyon sistemi olan Nucleus ve AviCenna programlarından elde edilen veriler doğrultusunda incelenmiştir. Hastane kaynaklı veya toplum kaynaklı ayrımı gözetilmemiştir. Ortalama yaş $64.8 \pm 18,0$ olarak saptanmıştır. Yaş ortanca değer; 66,0 dır. Hastaların %50,5'i kadın (n=1819), %49,5'i erkektir. (n=1785)

Çalışmamızda; dirençli gram negatif bakteriyemi görülme oranları yıllar içerisinde artış göstermektedir [2004 yılı n=90 (%2,5), 2015 yılı n=550 (%15,3)]. Sıklık sırasına göre en fazla görülen gram negatif bakteriler; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacter spp dir.* İkibinonbeş yılı için; *E. coli* (%36,0), *K. pneumoniae* (%21,8), *P. aeruginosa* (%16,9), *A. baumannii* (%12,0), *Enterobacter spp* (%6,0) saptanmıştır. Gram negatif bakteriler arasında GSBL (Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz) pozitiflik oranları açısından, *K. pneumoniae* ve *E. coli* irdelenmiş olup; son üç yılda GSBL pozitiflik oranlarında artış olduğu tespit edilmiştir. GSBL pozitif suş oranları *E. coli* ve *K.pneumoniae*'da benzerdir. Özellikle *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'da son üç yılda belirgin artış gösteren karbapenem direnci çarpıcıdır. *A. baumannii* tüm antibiyotik gruplarına yüksek oranlarda direnç göstermektedir. İkibinonbeş yılı için antibiyotik direnç oranları; amikasin %72,7, imipenem %87,9, meropenem %87,9, levofloksasin %87,9, siprofloksasin %87,9 ve trimetoprim-sulfametoksazol %80,3'dür.

Empirik antibiyotik tedavisine erken dönemde başlanması, doğru antibiyotik seçimi ve uygun süre antibiyotik kullanımı önemlidir. Akılcı antibiyotik yönetimi, yeni antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesi ve kullanıma girmesi dirençli gram negatif bakteriyemilerin tedavisindeki problemlerin aşılmasında etkili olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Bakteriyemi, Gram negatif, Direnç oranları, Kan Kültürü



ABSTRACT

Background. Albeit medical advances, bacteremia and sepsis risk increased recently. Causes of increased risk includes higher percent of elderly population, increased lifetime of patients with chronic diseases, widely used immunosuppressive drugs and increased usage of invasive methods for both diagnostic and therapeutic purposes. Furthermore, ever-increasing antibiotic resistance all over the world and limited source of antibiotics against resistant bacteria's present a challenge to the care givers.

Objective. To make a contribution to our country's data base and to set a follow-up protocol by data acquisition of gram negative bacteremia findings of Ankara Başkent University, school of medicine.

Purpose. For this purpose, we examined the distribution, frequency and the rate of antibiotic resistant of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* that are common causes of gram negative bacteremia in last 12-year period.

Materials and Method. In this retrospective study, we analyzed 3604 microbiological examen results of blood cultures of adult patients that were hospitalized and sent to Microbiology Laboratory at Başkent University school of medicine from medical follow-up and documentation system namely Nucleus and AviCenna programs for the 12-year period between January 2004 and December 2015. We did not discriminate hospital or community-based contaminations. The median age was 66,0. The mean age was 64.8 ± 18.0 years and 50.5% (n=1819) of them were female and 49.5% (n=1819) of them were male.

Results. We found that there was an increasing trend for resistant gram negative bacteremia incidence over years from 2004 (2.5%; n=90) to 2015 (15.3%; n=550). By frequency, the most common gram negative bacteria were *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *Enterobacter spp.* For 2015, the rates were as follows: *E. coli* (36,0%), *K. pneumoniae* (21,8%), *P. aeruginosa* (16,9%), *A. baumannii* (12,0%), *Enterobacter spp* (6,0%). We investigated *K. pneumoniae* and *E. coli* species for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positivity and we found that the ESBL positivity was increased in the last three years. The rates of ESBL positive species were similar for *E. coli* and *K. pneumoniae*. Strikingly, there was an increased carbapenem resistance in the last three years against *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. *A. baumannii* was resistant against all antibiotics at high rates. For 2015, the rates of antibiotic resistance were 72,7% for amikasin, 87,9% for imipenem, 87,9% for meropenem, 87,9% for levofloxacin, 87,9% for ciprofloxacin and 80,3% for trimethoprim-sulfamethoxazole.

Conclusion. Swift inception of empiric antibiotic therapy, accurate antibiotic selection with appropriate duration of utilization are of great importance. Rational antibiotic management, development and usage of new antimicrobial drugs are of paramount importance for overcoming problems in treatment of gram negative bacteremia's.

Keywords. Bacteremia; Gram negative; Resistance rates; Blood culture



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Antibiyotik Tedavisi ve Bakteriyel Direnç	3
2.2 MDR, XDR ve PDR Tanımları	3
2.2.1 MDR	4
2.2.2 XDR	4
2.2.3 PDR	4
2.3 Gram Negatif Bakterilerde Direnç Mekanizmaları	5
2.3.1 Antibiyotikleri Parçalayan Enzim Üretimi	5
2.3.1.1 GSBL	5
2.3.1.2 Kromozomal İndüklenen Enzimler	6
2.3.1.3 Karbapenemazlar	6
2.3.2 Antibiyotiğe Geçirgenliğin Azalması / Efluks Pompası	7
2.3.3 Antibiyotik Bağlanma Yerlerinde Mutasyon	7
2.4 “SORUNLU” GRAM NEGATİF BAKTERİLER	7

2.4.1 ÇİD <i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
2.4.2 ÇİD <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
2.4.3 ÇİD <i>Acinetobacter baumannii</i>	10
3. GEREÇ ve YÖNTEM	12
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ	29
7. REFERANSLAR	29



KISALTMALAR

ÇİD : Çok ilaca dirençli

PDR : Pan-Drug Resistance

AIDS : Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu

HIV : İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

MDR : Multi Drug Resistance

XDR : Extensively Drug Resistance

ECDC : European Center for Disease Prevention and Control

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

FDA : US Food and Drug Administration

GSBL : Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

ESBL : Extended spectrum beta-lactamase

MIK : Minimum inhibitör konsantrasyonu

AK : Amikasin

ETP : Ertapenem

İMP : İmipenem

MEM : Meropenem

LEV : Levofloksasin

CİP : Siprofloksasin

CAZ : Seftazidim

TMP-SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Yıllara göre gram negatif bakterilerin dağılımı (%)

Grafik 2. Yıllara göre kan kültürlerinde izole edilen enterik ve non-fermantatif gram negatif bakterilerin dağılımı (%)

Grafik 3. Yıllara göre *E.coli* ve *K. pneumoniae* GSBL pozitifliği (%)

Grafik 4. Yıllara göre *E. coli* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Grafik 5. Yıllara göre *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliği (%)

Grafik 6. Yıllara göre *K. pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Grafik 7. Yıllara göre *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği (%)

Grafik 8. Yıllara göre *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Grafik 9. Yıllara göre *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Grafik 10. Yıllara göre *Enterobacter spp.* suşlarında antibiyotik direnci (%)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yıllara göre hasta sayıları

Tablo 2. Yıllara göre gram negatif bakterilerin dağılımı (%)

Tablo 3. Yıllara göre *E. coli* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Tablo 4. Yıllara göre *K. pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Tablo 5. Yıllara göre *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Tablo 6. Yıllara göre *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Tablo 7. Yıllara göre *Enterobacter spp.* suşlarında antibiyotik direnci (%)

1. GİRİŞ

Günümüzde tüm dünyada tıp alanındaki gelişmelere, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere, verilen sağlık hizmetindeki artan kaliteye rağmen; dirençli bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları artan sıklıkta görülmektedir (1). Bunlardan gram negatif bakteriler ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonları yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Son yıllarda antibiyotiklere karşı giderek artan direnç sorunu tüm dünyayı tehdit eder hale gelmiştir (2). Ne yazık ki; dirençli bakterilere karşı tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinin çok kısıtlı olması ve ilaç üretim sektöründe yeni antibiyotik arayışı konusunda istekli olunmaması karamsar bir tablonun oluşmasına neden olmaktadır. Bakteriyemi ve sepsis riski, ileri yaş popülasyonunun artması, kronik hastalığı olan kişilerin yaşam sürelerinin uzaması, immünesupresif ilaçların yaygın olarak kullanılmaya başlanması, teşhis ve tedavi amaçlı invaziv girişim uygulamalarındaki artış ile birlikte hızla artmaktadır. Antibiyotiklere dirençli bakterilerdeki artışın bir diğer önemli sebebi de tüm bu faktörlere bağlı olarak artan antibiyotik kullanımımızdır (3).

Gram negatif bakteriler, özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen enfeksiyonlarda en sık saptanan bakteriler olarak bildirilmektedir (4). Yoğun bakım ünitelerindeki kan dolaşımı enfeksiyonlarının %20-40'ından gram negatif bakteriler sorumludur (5). Antibiyotiklere direncin artması empirik tedavi seçeneklerini de etkilemektedir. Gram negatif bakteriyemi etkenlerinin dağılımı ve sıklığı, coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermenin yanısıra; aynı hastane içinde de ünitelere göre farklılık gösterebilmektedir (6). Gram negatif bakteriyemi etkenlerini ortaya çıkarmada en sık kullanılan ve en önemli tanı yöntemi kan kültürüdür. Kan kültürü örneklerinden en sık izole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi empirik antibiyotik tedavisinde yol gösterici olması açısından önemlidir.

Dirençli gram negatif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık kullanılan antibiyotikler karbapenemlerdir. Çok ilaca dirençli (ÇİD) bakterilerin oranındaki artış nedeni ile karbapenemler kolistin ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Ancak, karbapenemlere ve kolistine dirençli bakteriler de (PDR; Pan-Drug Resistant; tüm ilaçlara dirençli) görülmeye başlanmıştır (7). PDR bakteriler ile oluşan enfeksiyonlarda alternatif antibiyotik tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu durum akılcı antibiyotik yönetiminin gerekliliğini vurgulayan en güncel örnektir. PDR bakteriler ile oluşan enfeksiyonların tedavisi tüm dünyada çok ciddi bir problem olarak değerlendirilmektedir.

Gram negatif bakteriyemi etkenlerinin sıklığı, dağılımları, antibiyotik duyarlılıklarının yıllar içerisinde değişimlerinin belirlenmesi akılcı antibiyotik yönetimi açısından yol gösterici olacaktır. Bu retrospektif çalışmanın amacı; sık rastlanan gram negatif bakteriyemi etkenlerinin hastanemizde son oniki yıllık süreçte dağılımları ve antibiyotiklere karşı gösterdikleri direnç gelişmelerinin irdelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Bakterilerin kan dolaşımında bulunması durumu bakteriyemi olarak adlandırılır ve tanısı kan kültüründe bakterinin üretilmesi ile konur. Kaynağına göre primer bakteriyemiler ve sekonder bakteriyemiler olarak sınıflandırılmaktadır. Bakteriyemi olmasına karşın bir enfeksiyon odağının saptanamaması primer bakteriyemi olarak tanımlanmaktadır. Primer bakteriyemi özellikle hematolojik maligniteler, hipokomplementemi, immünglobulin eksiklikleri, nötropeni, diabetes mellitus, organ transplantasyonu, ağır yanıklar, yaygın dermatitler ve Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu (AIDS) hastaları gibi immün sistemi baskılanmış kişilerde görülebilmektedir (8). Primer bakteriyemi varlığından söz edilebilmesi için, kan kültüründe patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın izole edilmesi; bu patojenin başka bir yerdeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması ve ateş, titreme veya hipotansiyonun varlığı ile aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması gerekmektedir:

- Cilt flora üyesi bir bakterinin (Difteroidler, *Bacillus spp*, *Propionibacterium spp*, Koagulaz-Negatif Stafilokoklar veya Mikrokoklar) eş zamanlı alınmış iki farklı kan kültüründe üremesi ve başka bir bölgedeki enfeksiyon odağı ile ilişkili olmaması,
- Hastada damar içi kateter varlığı durumunda kan kültürlerinde cilt flora üyesi bir bakterinin üremesi ve doktorun etken yönelik antibiyotik tedavisine başlaması
- Kanda patojene ait antijenin saptanması ve başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkisinin olmaması.

Primer bakteriyemiler yüksek oranda kateter ilişkilidir; tanıda altın standart perifer venden ve kateterden alınmış olan kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın izole edilmesidir. Kateter ilişkili olmayan primer bakteriyemilerde ise mikroorganizmanın kana karıştığı odak genellikle tespit edilemez. Muhtemel odak herhangi bir doku, organ ya da yabancı cisim olabilmektedir (implant, greft vb) (9).

Sekonder bakteriyemi bir enfeksiyon odağından (üriner sistem, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, apseler vb.) kaynaklanan bakteriyemidir. Tanı; ilgili enfeksiyon odağından alınan kültürler (idrar kültürü, dren sıvısı kültürü, apse kültürü, solunum sekresyonu kültürü vb.) ve eş zamanlı alınmış olan kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın izole edilmesi ile konmaktadır (9).

Kan dolaşımı enfeksiyonuna sıklıkla neden olabilen gram negatif bakteriler arasında; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Stenotrophomonas maltophilia* sayılabilir. Bu bakteriler genellikle birden çok antibiyotik grubuna direnç göstermektedirler ve sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde rastlanmaktadır. Yıllar içerisinde giderek artan antibiyotik direnç gelişimi nedeni ile endişe duyulan enfeksiyon etkenleridir. Gram negatif bakteriyemiler; geniş spektrumlu antibiyotik direncinin ortaya çıkışı, terapötik seçeneklerin sınırlı oluşu ve bazen etkili antimikrobiyal ajanın dahi bulunamaması nedeniyle endişe vericidir (10).

Bakteriyemilerde yaş, altta yatan hastalıklar, bakteriyeminin hastane veya toplum kökenli olması ve bakterinin türü gibi faktörler prognozu etkilemektedir (11).

Toplum kökenli enfeksiyonlar, günlük yaşam sırasında ortaya çıkan ve sağlık hizmeti ile ilgili olmayan enfeksiyonlardır. Toplum kökenli bakteriyemiler; hastaneye yatışta ya da ilk 48 saat içinde kan kültüründe üreme saptanması durumudur. Etken primer enfeksiyon odağına göre değişmekte, gram negatif bakteri, gram pozitif bakteri veya polimikrobiyal olabilmektedir. Yaşlılarda, çocuklarda, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) pozitif hastalarda gelişen toplum kökenli bakteriyemilerde gram negatif bakteriler %44-65 oranında rol almaktadırlar (12-16). Toplum kökenli bakteriyemilerde en sık görülen gram negatif etkenler hastane kökenli bakteriyemilerden farklıdır. İtalya’da yapılan bir çalışmada toplum kökenli gram negatif bakteriyemilerden en sık izole edilen organizmaların sıklığı; *E. coli* (%76), *P.aeruginosa* (%7,9), *K.pneumoniae* (%5,4), *P.mirabilis* (%4,2), *Enterobacter sp.* (%3,7) olarak bulunmuştur (17). Kanada’da yapılan başka bir retrospektif çalışmada kan kültürlerinde izole edilen en sık etken *S. pneumoniae* (%33) olarak bulunmuştur. Gram negatif bakteriyemilerde ise en sık etkenler; *E. coli* (%21), *P. aeruginosa* (%18), *K. pneumoniae* (%16), *Enterobacter sp.* (%6) olarak saptanmıştır (18). Bunun nedeni üriner sistemin toplum kökenli gram negatif bakteriyemilerde en sık görülen kaynak olmasıdır (19). Türkiye’de 2013 yılında Ö. Ergönül ve arkadaşları tarafından yapılan bir yılı kapsayan retrospektif çalışmada ise; 17 yoğun bakım ünitesi ve 831 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Gram negatif bakterilere bağlı kan enfeksiyonlarında; *A. baumannii* (%31), *K. pneumoniae* (%27), *E. coli* (%24), *P. aeruginosa* (%9), *E. cloacae* (%4) oranında saptanmıştır (20).

2.1 Antibiyotik Tedavisi ve Bakteriyel Direnç

Günümüzde farklı sınıflardan antibiyotiklere karşı kazanılmış ilaç direnç mekanizmalarını bir arada barındıran çok ilaca dirençli bakterilerin intrensek direnç mekanizmalarının ya da direnç mekanizmalarını aktardıkları diğer bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların giderek yaygınlaşması, bu enfeksiyonların kontrolünü ciddi olarak tehdit etmektedir. Çok ilaç direncine (ÇİD) yol açan mekanizmalardan bazılarının, elde kalan sınırlı sayıdaki etkin antibiyotikleri (karbapenem vb.) kapsamı endişenin boyutunu daha da arttırmaktadır. ÇİD bakteriler ve klinik sonuç arasındaki ilişki iyi dokümanite edilmiş olup, direncin erken laboratuvar tanısının; ciddi enfeksiyonlarda tedaviyi doğru yönlendirerek morbidite ve mortalitede düşüşe yol açmada, hastanede yatış süresini kısaltmada ve tedavi masraflarını düşürmede önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca hastaların dirençli bakterilerle kolonizasyonunun takibinin de empirik tedavide kullanılacak antimikrobiyallerin doğru seçimi ve ilaç direncinin diğer bakterilere yayılımının önlenmesinde etkin olduğu bilinmektedir (21,22).

2.2 MDR, XDR ve PDR Tanımları

Dirençli organizmaları tanımlamak için kullanılan çok ilaca dirençli (MDR, Multi Drug Resistant), aşırı ilaç dirençli (XDR, Extensively Drug Resistant) ve tüm ilaçlara dirençli (PDR, Pan-drug

Resistant) terimlerinin tanımlanması ve kullanılmasında henüz bir fikir birliği oluşturulamamıştır (23-28). Bu da çok ilaca dirençli organizmalar için surveyans verilerinin uygun bir şekilde kıyaslanmasını engellemektedir. Hatta bu durum toplum sağlığını tehdit eden direnç artışı oranları ile ilgili doğru bilgilere ulaşılmasını da engellemektedir (29-31). Bu yüzden bu dirençli organizmaları tanımlamak için doğru terminolojinin kullanılması, bu konu hakkındaki surveyans verilerinin doğru bir şekilde kıyaslanmasında ve global epidemiyolojik öneminin kavranmasında önemli bir adım olacaktır.

European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) ve the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) girişimiyle bu konuda uzmanlar ilk kez bu konu ile ilgili 2008 yılında Stockholm'de bir araya gelerek tanımlamaları yaparken; özellikle epidemiyolojik önemi olan, direnç geliştiren *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* türleri, Enterobakteriler (*Salmonella* ve *Shigella* harici), *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri üzerinde durdular. Bir bakteri izolatu, test edildiğinde "dirençli, orta derecede dirençli ve duyarlı değil" şeklinde tanımlanıyorsa, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve the US Food and Drug Administration (FDA)'a göre o antimikrobiyal ajana duyarlı olmadığı konusunda ortak karar alındı (32-36).

2.2.1 MDR

Birçok yazar ve otorite tarafından organizmaları MDR olarak tanımlamakta kullanılan yöntemlerden biri; invitro antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına göre, test edilen bakterinin birden çok antimikrobiyal ajana, sınıfa ya da alt sınıfa dirençli olmasıdır (25,29,30,36). Çoğunlukla kabul edilen görüş "çok ilaca dirençli (Multiple Drug Resistance, MDR)" ifadesinin sefalosporin (sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozid, florokinolon, karbapenem ve piperasilin grubu antibiyotiklerden en az üç grup antibiyotiğe dirençli patojenler için kullanılması şeklindedir (37-41).

Bir bakteriyi MDR olarak tanımlamakta kullanılan bir başka metod, anahtar bir antimikrobiyal ajana karşı o bakterinin dirençli olmasıdır (29,42). Anahtar bir antimikrobiyal ajana dirençli olan bu bakteriler, genellikle diğer birçok antimikrobiyal sınıfa da dirençlidirler (43).

2.2.2 XDR

Aşırı dirençli (Extensively Drug Resistance, XDR) ifadesi kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli patojenler için kullanılmaktadır (43).

2.2.3 PDR

Tüm ilaçlara dirençli (Pan Drug Resistance, PDR) teriminin, kolistin ve tigesiklin dahil tüm antibiyotiklere dirençli patojenler için kullanılması kabul edilmiştir. PDR diyebilmek için bütün kullanılabilen ajanların test edilmesi, hepsine direnç saptandığının gösterilmesi ve empirik tedavi için kullanılan bütün antibiyotik sınıflarına karşı direnç saptanması gerekmektedir (25,44,45).

2.3 Gram Negatif Bakterilerde Direnç Mekanizmaları

Direnç paternlerinin ve direnç mekanizmalarının bilinmesi, dirençli bakterilerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde yol gösterici olmaktadır. Direnç mekanizmalarının belirlenmesinde moleküler yöntemler önemli olmakla birlikte, bunların rutin laboratuvarlarda kullanımı mümkün değildir. Günlük uygulamada kullanılan antibiyogramların uygun şekilde yorumlanarak, bazı kolay fenotipik testlerle desteklenmesi, direnç mekanizmaları hakkında bilgi verebilmektedir.

Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlarda klinik önemi olan gram negatif bakteriler; enterik gram negatif bakteriler (özellikle *Klebsiella* türleri ve *E. coli*), *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'dir. Bu bakterilerin yüksek düzeyde dirençli suşları dünyanın her yerinde dikkat çekici sıklıkta saptanmaktadır.

Gram negatif bakterilerde en sık saptanan direnç mekanizmaları şunlardır (46):

- Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi,
- Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon,
- Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler),
- Efluks (dışa atım) pompası.

2.3.1 Antibiyotikleri Parçalayan Enzim Üretimi

En sık ve en önemli direnç mekanizması, β -laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen β -laktamaz enzimi üretimidir β -laktamazlar her bakteride görülmekle birlikte aslında gram negatif bakteriler arasında önem kazanmaktadır. Esas olarak peri-plazmik aralıkta bulunur. Sayıları yüzlerle ifade edilebilen türde β -laktamazlar tanımlanmış olup, çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır.

Gram negatif bakterilerde günümüzde klinik olarak ciddi sorun oluşturabilecek üç tür β -laktamaz üretimi söz konusudur (46):

- GSBL (Genişlemiş Spektrumlu β -laktamaz)
- Karbapenemazlar
- Kromozomal indüklenen enzimler,

2.3.1.1 GSBL

GSBL; oksimino- β -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. GSBL'lerin çoğu Ambler Sınıf A'da yer alır ve β -laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam) ile inhibe olur.

GSBL'ler içerisinde en önemli gruplar CTX-M ve TEM enzimleridir. Bu grubu, SHV türevi GSBL'ler izlemektedir (47-50).

GSBL üretimi en sık *Enterobacteriaceae* ailesinde; öncelikle hastane ortamında izlenmekle birlikte, bakımevleri ve 2000'li yıllardan itibaren de toplum kökenli enfeksiyonlarda da karşımıza çıkmaktadır. GSBL üretiminin en sık saptandığı bakteriler *E. coli* ve *K. pneumoniae*'dir.

GSBL prevalansı; tür, coğrafi bölge, hastane/servis, hasta özellikleri, enfeksiyon tipi gibi birçok faktörden etkilendiği için, veriler çalışmadan çalışmaya değişmektedir (47,48,51,52). GSBL'lerin çoğu akkiz (kazanılmış), plazmidlerce kodlanan enzimlerdir. Enzimin ekspresyon düzeyi, yapısal ve hidroliz özellikleri ile birlikte bulunan diğer direnç mekanizmaları (diğer β -laktamazlar, aktif pompa sistemleri, geçirgenlik değişimleri) GSBL üreten izolatlarda çok çeşitli direnç fenotipleri görülmesine neden olmaktadır (49, 53-55).

2.3.1.2 Kromozomal İndüklenen Enzimler

En tipik örneği *Enterobacter cloacae*'nin Amp-C türü enzimidir. Bu enzimi kromozomunda taşıyan *E. cloacae* teorik olarak; tüm sefalosporinlere, aztreonama ve penisilinlere karşı direnç mekanizması taşıyor demektir. Bu enzim genetik olarak kontrollü ve normalde az olarak sentezlenir. Ancak gelişen mutasyonlar enzimin kontrolden çıkmasına ve fazla sentezlenmesine neden olur ve bu durumda bakteri yukarıda sayılan β -laktam antibiyotiklere dirençli hale gelir. Yani izole edilen *E. cloacae* izolatu duyarlı bulunsa dahi, tedavi esnasında kontrol bölgelerinde gelişebilecek spontan mutasyonlarla dirençli hale gelebileceği için, karbapenemler hariç diğer tüm β -laktamlar bu bakterinin ağır enfeksiyonlarında güvenle kullanılamaz (56).

2.3.1.3 Karbapenemazlar

Karbapenemler β -laktam sınıfı içerisinde en geniş spektruma sahip, hızlı bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir ve geniş antibakteriyel spektrumları nedeni ile ciddi enfeksiyonların tedavisinde yaygın kullanılmaktadırlar. Bu grup, penisilin bağlayan proteinlere güçlü bir şekilde bağlanır ve genel yapı ve büyüklükleri nedeniyle porin kanallarından sızmaları ve bakteri hücrelerine geçişleri çok iyidir (57).

Karbapenemazlar, karbapenemlerden en az birini belirgin olarak hidrolize eden β -laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimler karbapenem dışındaki diğer β -laktam antibiyotiklere de etkilidir. Karbapenemazlar, sınıf A, B ve D β -laktamaz üyesidir.

Sınıf A: KPC, GES, NMC/IMI ve SME enzim grubudur. Monobaktamlar da dahil tüm β -laktamlara (sefamisinler hariç) etkilidir.

Sınıf B: Metallo- β -laktamazlardır. NDM, VIM-2, IMP-1, IMP-2 enzim grubudur. Aztreonam dışında tüm β -laktamlara etkilidir.

Sınıf D: OXA-23, OXA-48, OXA-181 enzim grubudur. Karbapenemler üzerinde zayıf hidrolitik aktivitesi mevcuttur, aztreonama etkili değildir. Oksasilin ve kloksasilin üzerinde etkilidir (58,59)

Karbapenemazlar, tüm β -laktam antibiyotiklere karşı dirence yol açmaları nedeniyle endişe vericidir. Karbapenemaz üreten suşlar genellikle diğer direnç mekanizmalarını da taşıdıkları için çoklu dirençlidirler ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* enfeksiyonları yüksek mortalite hızları ile ilişkilidir (58-62).

2.3.2 Antibiyotiğe Geçirgenliğin Azalması / Efluks Pompası

Bakterilerde antibiyotik permeabilitesinin azalması ve transport proteinlerinden oluşan efluks pompası da diğer direnç mekanizmalarıdır. Antibiyotiklerin bağlanma bölgelerine ulaşabilmeleri için ya dış membran proteinleri ya da porinler vasıtasıyla bakteri içine girmeleri gerekir. Bu tür dirence en sık örnek dış membran proteinlerinde ortaya çıkan kayıplardır (örn. *P. aeruginosa*'da imipenem direncini sağlayan 54-kDa dış membran proteininin kaybı). Çoğunlukla dış membran proteinlerindeki değişikliklerle efluks pompasının antibiyotiği tekrar dışarı atışı mekanizmaları beraber çalışarak antibiyotiğin bakteri içinde yeterli yoğunluğa ulaşmasını engeller (46).

2.3.3 Antibiyotik Bağlanma Yerlerinde Mutasyon

Bağlanma bölgesi mutasyonu, en sık kinolonlara karşı gelişen bir direnç mekanizmasıdır. Hedef enzimler olan topoizomerez II ve IV'te mutasyonlar olur (46).

2.4 “SORUNLU” GRAM NEGATİF BAKTERİLER

2.4.1 ÇİD *K. pneumoniae*

Hastane ortamında çok ilaca dirençli enterobakterler içerisinde en önemlisi *K. pneumoniae*'dir. *Klebsiella* türlerinin ürettiği karbapenemaz, KPC olarak bilinir ve diğer β -laktam antibiyotikler yanında karbapenemleri de hidrolize eder. Sınıf A, grup 2f β -laktamazlara dahil olup, çoğunlukla plazmid aracılıdır (63-65). KPC üreten ilk *K. pneumoniae* 1990'lı yılların sonunda izole edilmiştir ve ürettiği enzime KPC-1 adı verilmiştir (66). KPC üreten *K. pneumoniae* ile gelişen enfeksiyonlar çoğunlukla; damar içi kateteri olan ya da enstrumantasyon uygulanan hastalarda sistemik enfeksiyonlar şeklinde veya özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda üriner enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır (61,62). KPC üreten *K. pneumoniae* ile ilgili saptanmış olan risk faktörleri; uzun süreli hastanede veya yoğun bakımda kalmak, invaziv araç kullanımı, bağışıklık yetmezliği ve çoklu antibiyotik kullanımınıdır (61,67).

Ülkemizde en fazla görülen; karbapenem dirençli OXA- 48 pozitif *K. pneumoniae* suşlarıdır. OXA-48; ilk olarak 2001 yılında Türkiye'den izole edilen bir *K. pneumoniae* suşunda gösterilmiş, ardından

artan sıklıkla yapılan bildirimler söz konusu olmuştur. Ülkemizde Gülmez ve ark. (68) Ankara ve Elazığ'da iki farklı merkezde imipenem tedavisi almış iki hastadan izole edilen karbapenem dirençli iki *K. pneumoniae* suşu rapor etmişlerdir. Carrer ve ark. (69) İstanbul'da bir üniversite hastanesinde OXA-48 üreten karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşu ile oluşan hastane kaynaklı salgın bildirmişlerdir. Aktaş ve ark. (70) 2004-2005 yılları arasında beş aylık dönemde izole edilen 162 *K. pneumoniae* suşu içinde meropenem tedavisi almış, uzun süre hastanede yatış öyküsü olan iki çocuk hastaya ait suşlarda OXA-48 pozitifliği saptamışlardır. Us ve ark. (71) 2004-2007 yılları arasında izole edilen suşlarda yaptıkları çalışmada %26,9 (7/26), Aşık ve ark. (72) 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada %18,6 (22/118) oranında OXA-48 pozitif *K. pneumoniae* suşu ve Biçmen ve ark. (73) 2012 yılında yaptıkları yaklaşık dört yıllık bir analizde 238 OXA-48 pozitif *K. pneumoniae* suşu izole ettiklerini bildirmişlerdir. Yurtdışında yapılan çalışmalarda da farklı coğrafik bölgelerden OXA-48 üreten *K. pneumoniae* suşları bildirilmiştir (74).

2.4.2 ÇİD *P. aeruginosa*

P. aeruginosa, üremek için minimal koşulları yeterli bulan, değişik fizik koşullarda çoğalabilen, bu nedenle de hastanede dezenfektan ve antiseptikler dahil nemli pek çok ortamda saptanabilen bir mikroorganizmadır. Tüm bakteriler içinde direnç geliştirmek için çeşitli mekanizmalarla en fazla donanımı olan mikroorganizmadır (75). *P. aeruginosa* suşlarında, β -laktamazlar, efluks pompaları, dış membran porin kaybı ve hedef bölge mutasyonları gibi mekanizmalarla antimikrobiyal ilaçlara direnç gelişmektedir. Çoklu antibiyotik direnci; bu mekanizmalardan birkaçının bir izolatta bulunması ya da tek bir güçlü direnç mekanizmasının varlığı sonucu meydana gelir. Dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonların tedavisinde sorun yaşanmaktadır ve tüm dünyada giderek önem kazanmaktadır. Bu hastalarda uygun olmayan empirik antibiyotik tedavisi ve etkin tedavinin gecikmesi nedeniyle hastanede yatış süreleri uzamakta, enfeksiyon devam etmekte ve sonuç olarak mortalite artmaktadır (65). Özellikle bağışıklığı baskılanmış, yoğun bakım tedavisi gören, yanıklı ve/veya diyabetik hastalarda ciddi enfeksiyonlar oluşturur (66).

P. aeruginosa suşlarında kromozomal ve indüklenebilir özellikte olan Amp C sefalosporinazlar, Ambler sınıf C'de yer alan β -laktamazlardır. Amp C β -laktamazlar penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamları hidrolize eder. Bu β -laktamazlar, 3. kuşak sefalosporinleri parçalarken, 4. kuşak sefalosporinleri genellikle etkilemez. Genel olarak, Amp C β -laktamazlar klavulanik asit başta olmak üzere klasik GSBL inhibitörleri ile inhibe olmaz. *P. aeruginosa*'larda kromozomal Amp C β -laktamazların derepresyonu ya da aşırı üretimi sonucu başlangıçta duyarlı bulunan sefalosporinler ile β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerine karşı tedavi sırasında yüksek düzey direnç gelişebilir (76).

P. aeruginosa, dış membran geçirgenlik özelliğinden ve efluks pompa aktivitesinden dolayı birçok antibiyotiğe karşı intrensek olarak düşük seviyede duyarlıdır. Klinik olarak halen etkin kullanılabilen antibiyotik grupları; florokinolonlar, aminoglikozidler, piperasilin, seftazidim, karbapenemler ve

kolistindir. Bunun yanında; çoklu direnç geliştirebilme özelliği yoğun bakım ortamında son derece belirgindir ve direnç gelişiminde, kullanılan antibiyotikler içerisinde en çok suçlanan; kinolon grubu antibiyotiklerdir (62,77-79).

P. aeruginosa'da OprD porin kaybı sonucu imipenem direnci ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda; bu porin kaybının imipenem tedavisi esnasındaki hastaların %25-50'sinde ortaya çıktığı gösterilmiştir (80,81). OprD porin kaybı meropenem için minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) yükselmesine neden olur ancak, meropenemde klinik olarak anlamlı bir direncin ortaya çıkması için MexAB-OprM eflüks pompasının da devreye girmesi gerekir (82). Bu pompa; florokinolonlara, antipseudomonal penisilinlere ve antipseudomonal sefalosporinlere karşı da direnç gelişimine yol açar. *P. aeruginosa*'daki diğer önemli bir direnç mekanizması da metallo β -laktamaz üretimidir. Bu β -laktamazın üretimi sonucunda bakteri, tüm karbapenemlere ve tüm antipseudomonal β -laktam antibiyotiklere dirençli hale gelir.

ABD' de MYSTIC (The Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) sürveyansı çerçevesinde izole edilen 589 *P. aeruginosa* suşunun duyarlılık oranları; aztreonam için %74, sefepim ve seftazidim için %87, siprofloksasin için %72, gentamisin ve İmipenem için %84, levofloksasin için %69, meropenem için %88, piperasilin-tazobaktam için %91 ve tobramisin için %89 olarak bulunmuştur (83).

Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa*, *A. baumannii* suşlarına oldukça iyi etki gösteren kolistin ilk olarak 1952 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Çoklu antibiyotik direnci taşıyan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kolistin yaygın kullanımı sonucunda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* suşlarında direnç geliştiği bildirilmiştir. Dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kolistin tek başına kullanımı, bu antibiyotiğe direnç gelişmesinde oldukça önemlidir. Bu nedenle kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kolistin tek başına kullanılması yerine başka antibiyotiklerle kombine kullanımı tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda kolistin gram negatif bakterilere karşı karbapenemlerle sinerji oluşturduğu gösterilmiştir. Bu durumun, bakterinin sadece kolistine duyarlı olmasına karşın, karbapenemlerle birlikte kullanıldığında, bakteri hücre duvarında ortaya çıkan kısmi harabiyet ile hücre membranı üzerindeki kolistin etkinliğinin zamana bağlı olarak artış göstermesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Karbapenemler dışında; seftazidim, rifampisin ve glikopeptidlerle de sinerji oluşturduğu yönünde bildirimler bulunmaktadır. Ondört günden daha uzun kullanım kolistin direnci gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Kolistin, ciddi enfeksiyonların tedavisinde, birçok antibiyotiğin yetersiz kaldığı dirençli mikroorganizmalara karşı, mutlaka korunması ve endikasyon durumunda kombine kullanılması gereken bir antibiyotiktir (84).

2.4.3 ÇİD *A. baumannii*

Acinetobacter genusunda; antibiyotiklere en fazla direnç oluşturan ve insan enfeksiyonlarında en sık izole edilen tür *A. baumannii*' dir (izole edilen türlerin %90'dan fazlasını oluşturur). Toprak ve sularda yaygın olarak bulunan, çevre koşullarına son derece dayanıklı nonfermentatif gram negatif bir kokobasildir. Bakteri, sağlıklı bireylerde kommensal olarak bulunur ve toplum kökenli enfeksiyonlardan izole edilmesi çok nadirdir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde, bağışıklığı baskılanmış, altta yatan hastalığı bulunan, invaziv girişim yapılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanmış hastalarda; pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, cilt enfeksiyonları, menenjit, peritonit ve sıklıkla kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olur (73). Yoğun bakım hastalarında pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında etken olarak izole edilen gram negatif nonfermentatif mikroorganizmalar arasında *P.aeruginosa*'dan sonra ikinci sırada yer almaktadır (81).

Son yıllarda çoklu antibiyotik dirençli *A. baumannii* suşlarının yol açtığı yüksek mortaliteyle seyreden enfeksiyonlarda artış görülmektedir. Bazı *Acinetobacter* suşları, son seçenek olarak kabul edilen karbapenemler de dahil, aminoglikozidler, sefalosporinler ve kinolonlara dirençlidir. *A. baumannii* suşlarında β -laktamazlar, efluks pompaları, dış membran porin kaybı ve hedef bölge mutasyonları gibi bilinen tüm mekanizmalarla antimikrobiyal ilaçlara direnç gelişmektedir. *A. baumannii*' nin biyofilm oluşturabilme özelliği, bakteriyi antibiyotiklere karşı koruyabilmektedir (85).

Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda bu mekanizmalara yenileri eklenmiştir. Örneğin ATPaz geni içerisine entegre olan bir direnç adasının varlığı, farklı *A. baumannii* suşlarında gösterilmiştir (86).

A. baumannii suşlarında kromozomal ve indüklenebilir özellikte olan Amp C sefalosporinazlar, Ambler sınıf C'de yer alan β -laktamazlardır. Amp C β -laktamazlar penisilinler, sefalosporinler ve monobaktamları hidrolize eder. Genel olarak, Amp C β -laktamazlar klavulanik asit başta olmak üzere klasik GSBL inhibitörleri ile inhibe olmaz. *A. baumannii*' de kromozomal Amp C β -laktamazların aşırı üretimi sonucu başlangıçta duyarlı bulunan sefalosporinler ile β -laktam/ β -laktamaz inhibitörlerine karşı tedavi sırasında yüksek düzey direnç gelişebilir (73).

Çoklu antibiyotik dirençli *P. aeruginosa*, *A. baumannii* suşlarına bağlı olarak gelişen bakteriyemilerde intravenöz kolistin kullanılmasıyla %90'larda tedavi başarısına ulaşıldığı halde, pnömonilerde bu oran %75 civarındadır. İntravenöz kullanımla birlikte, aerosol şeklinde kullanım, intratekal ve intraventriküler kullanım da son dönemlerde giderek artış göstermektedir (84).

Tigesiklin ise ÇİD *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif ilaç seçeneklerinden biridir. Tigesiklin'in, 1997 yılından beri yapılan çok sayıda araştırmada, ÇİD *A. baumannii* suşlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Öte yandan *P. aeruginosa*'ya karşı aktivitesi yoktur ve serum

konsantrasyonunun düşük olması nedeniyle bakteriyemide tercih edilmez. Bu nedenler tigesiklin kullanımını kısıtlamaktadır (88).

Klinisyenler çok ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarla her geçen yıl daha fazla karşı karşıya kalmaktadır. Özellikle de sadece kolistin duyarlı *Acinetobacter spp.* büyük bir sorundur. Bu yüzden kolistin artık XDR *Acinetobacter spp.* için ilk tercih antibiyotiktir. ÇİD *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* ile gelişen şiddetli enfeksiyonlarda kullanılması idealdir. Ancak unutulmaması gereken unsur; kolistin nefrotoksisite ve nörotoksisite yapma riskinin yüksek olmasıdır (89).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinde, 1 Ocak 2004 – 31 Aralık 2015 tarihleri arasındaki oniki yıllık dönemde, mikrobiyoloji laboratuvarında kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakteriler çalışmaya alınmıştır. Toplam 3604 adet kan kültürünün mikrobiyolojik tetkik sonuçları; retrospektif olarak hasta medikal takip ve dokümantasyon sistemi olan Nucleus ve AviCenna programlarından elde edilen veriler doğrultusunda incelenmiştir. Mikrobiyoloji Laboratuvarında BACTEC 9240 (Becton Dickinson) otomatize kan kültürü sistemi ile kan kültüründe anlamlı üreme saptanan 18 yaş ve üzeri hastalardan yalnızca gram negatif bakteri üremesi olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kan kültüründe üreyen bakteriler konvansiyonel identifikasyon yöntemleri ve gerektiğinde Phoenix (Becton Dickinson) gibi otomatize yöntemler kullanılarak tanımlanmıştır.

E. coli, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* irdelenmiş olup; söz konusu bakteriler için hastane kaynaklı veya toplum kaynaklı ayrımı gözetilmemiştir. Daha az sıklıkta izole edilen *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Morganella morgannii*, *Serratia marcescens*, *Moraxella catarrhalis* "diğer bakteriler" başlığı altında değerlendirmeye alınmıştır.

Antibakteriyel duyarlılıklar; Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterleri ve Ocak 2015 itibari ile EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Standartları'na göre çalışılmıştır (90, 91). Enterik ve non-fermantatif gram negatif bakterilerin yıllara göre dağılımları, sıklık oranları; amikasin, ertapenem, imipenem, meropenem, levofloksasin, siprofloksasin, seftazidim, trimetoprim- sulfametoksazol, kolistin duyarlılık sonuçları ve GSBL test sonuçları irdelenmiştir.

AviCenna programından Nucleus programının kullanımına geçiş sürecinde laboratuvar kayıtlarının düzenli yapılamaması ya da sistemler arasında veri aktarımı sırasında yaşanmış olabilecek aksaklıklar nedeni ile özellikle 2010 yılı kan kültürü sonuçlarına yüksek oranda ulaşılamamış olup; verilerin istatistiksel dokümantasyonu sonrasında çalışmadan çıkarılmıştır.

Önceki yıllarda klinik kullanımda olmaması nedeni ile bazı antibiyotiklerin antibiyogramda yer almadığı tespit edilmiş olup; antibiyotik duyarlılık sonucuna ulaşılamamıştır.

Kolistine ait verilerde süreklilik bulunmaması nedeni ile istatistiksel olarak verilerin değerlendirilmesi sürecinde; yanlış ve yetersiz yoruma neden olabileceği için; çalışmaya dahil edilmiş ancak; grafiklerde sunulmamıştır.

Araştırmanın verileri IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) istatistik paket programına aktarılarak analiz edilmiştir. Yıllara göre gram negatif bakterilerin ve direnç durumlarının dağılımı sayı ve yüzde olarak sunulmuş, yıllar içerisinde bakteri direnç durumlarındaki değişim çizgi grafik ile de gösterilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak 2004 – Aralık 2015 tarihleri arasında yatan hastalardan alınmış olan 3604 adet kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Hastalar 18 ile 106 yaş arasında olup ortalama yaş $64.8 \pm 18,0$, ortanca değer 66,0 olarak saptanmıştır. Hastaların %50,5'i kadın (n=1819), %49,5'i erkektir (n=1785).

Yıl	Sayı (n)	Yüzde (%)
2004	90	2,5
2005	356	9,9
2006	400	11,1
2007	266	7,4
2008	437	12,1
2009	110	3,1
2010	33	0,9
2011	215	6,0
2012	324	9,0
2013	342	9,5
2014	481	13,3
2015	550	15,3
Toplam	3604	100.0

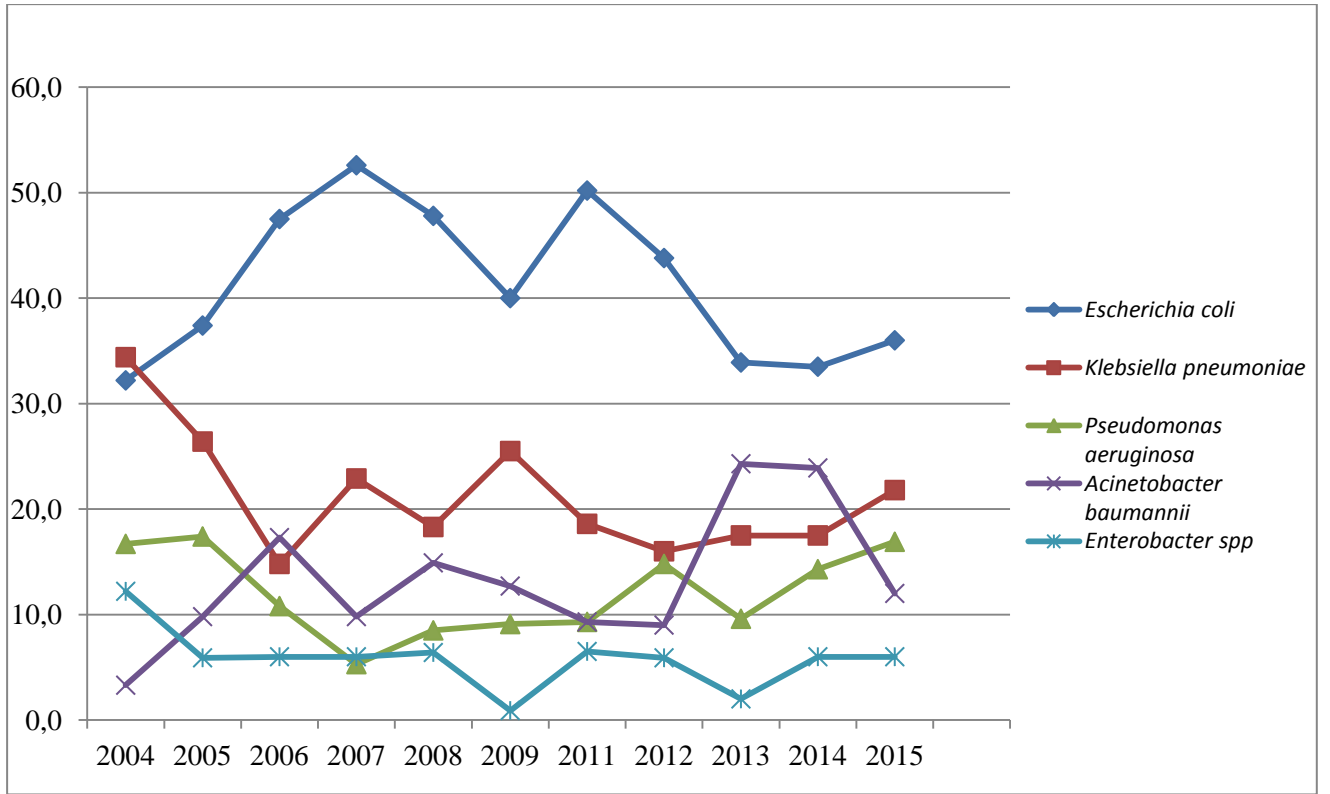
Tablo 1. Yıllara göre hasta sayıları

İkibindört yılında gram negatif bakteriyemi saptanan kan kültürü sayısı 90 iken, 2015 yılında 550 olarak tespit edilmiştir. İkibindört yılında *K. pneumoniae* %34,4 ile en sık izole edilen bakteri iken; bunu %32,2 ile *E. coli* ve %16,7 ile *P. aeruginosa* takip etmiştir. Daha sonraki yıllarda ise *E. coli* en fazla izole edilen bakteri olmuştur. İkibinyedi (%52,6) ve 2011 (%50,2) yıllarında en yüksek oranlarda tespit edilen *E.coli*; 12 yıllık süreçte iki kez pik yapmıştır. İkibinonbir sonrasında görülme sıklığında belirgin bir azalma olduğu saptanan *E. coli*, 2015 yılında %36,0 oranında izole edilmiştir. İkibindört yılı haricinde *K.pneumoniae*; *E. coli*'den sonra 2. sıklıkta izole edilmiştir. Oniki yıllık süreçte 2004 (%34,4), 2005 (%26,4), 2007 (%22,9), 2009 (%25,5), 2015 (%21,8)' de diğer yıllara oranla daha fazla izole edildiği saptanmıştır. *P. aeruginosa* tüm yıllarda en fazla izole edilen 3. bakteridir. İkibinonbeş yılında %16,9 oranında saptanmıştır. Dördüncü sıklıkta saptanmış olan *A. baumannii*'nin;12 yıllık süreçte; en fazla 2006 (%17,3), 2013 (%24,3) ve 2014 (%23,9) yıllarında izole edildiği tespit edilmiştir. İkibinonbeş yılında ise %12,0 oranında saptanmıştır (Tablo 2, Grafik 1).

Yıl	n	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Diğer</i>
2004	90	32,2 (29)	34,4 (31)	16,7 (15)	3,3 (3)	12,2 (11)	1,2 (1)
2005	356	37,4 (133)	26,4 (94)	17,4 (62)	9,9 (35)	5,9 (21)	3,0 (11)
2006	400	47,5 (190)	14,8 (59)	10,8 (43)	17,3 (69)	6,0 (24)	3,6 (15)
2007	266	52,7 (140)	22,9 (61)	5,4 (14)	9,9 (26)	6,0 (16)	3,1 (9)
2008	437	47,8 (209)	18,4 (80)	8,5 (37)	14,9 (65)	6,4 (28)	4,0 (18)
2009	110	40,0 (44)	25,5 (28)	9,1 (10)	12,7 (14)	0,9 (1)	11,8 (13)
2011	215	50,3 (108)	18,6 (40)	9,3 (20)	9,3 (20)	6,5 (14)	6,0 (13)
2012	324	43,7 (140)	16,0 (52)	14,8 (48)	9,0 (30)	5,8 (19)	10,7 (35)
2013	342	33,8 (115)	17,5 (60)	9,6 (33)	24,3 (83)	2,0 (7)	12,8 (44)
2014	481	33,5 (161)	17,6 (84)	14,3 (69)	23,9 (115)	6,0 (29)	4,7(23)
2015	550	36,1 (198)	21,8 (120)	16,9 (93)	12,0 (66)	6,0 (33)	7,2 (40)

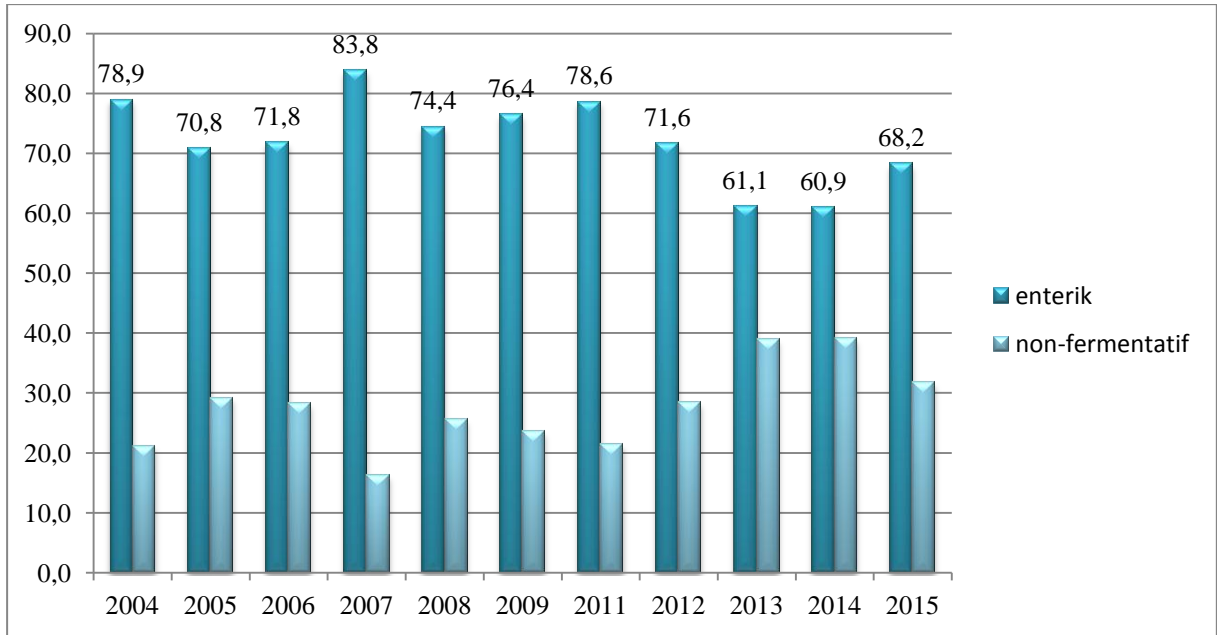
Diğer: *Proteus mirabilis* (n=40), *Stenotrophomonas maltophilia* (n=63), *Morganella morganii* (n=9), *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* ve *Moraxella catarrhalis* (n=110)

Tablo 2. Yıllara göre gram negatif bakterilerin dağılımı (%-n)



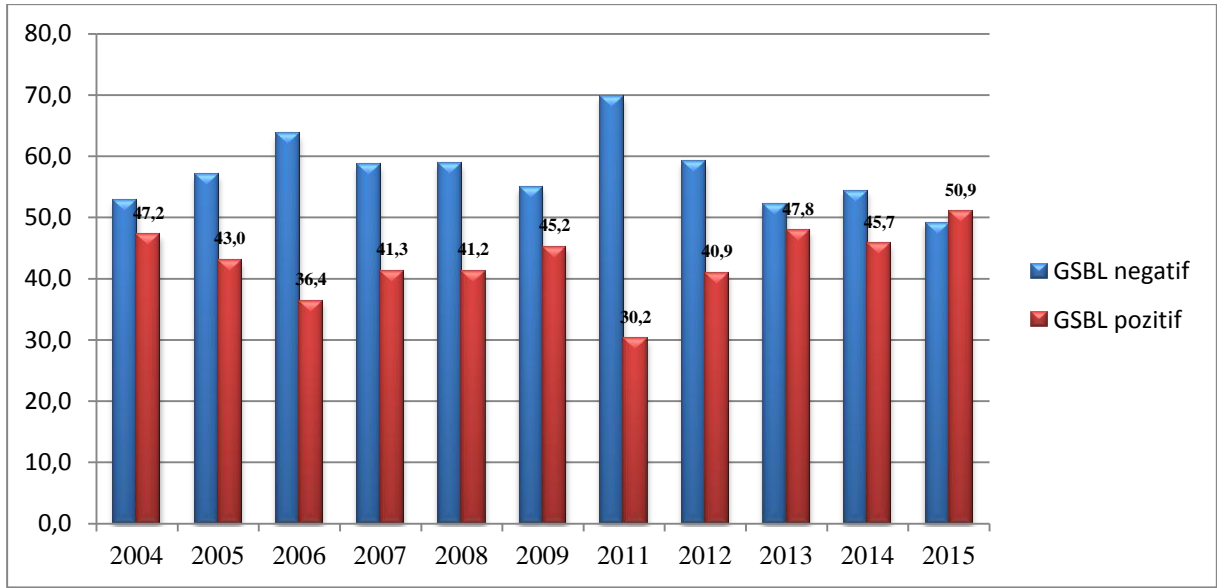
Grafik 1. Yıllara göre gram negatif bakterilerin dağılımı (%)

Oniki yıllık süreçte tespit edilen gram negatif bakteriler; enterik ve non-fermantatif başlıkları altında gruplandığında enterik gram negatif bakterilerin tüm yıllarda, non-fermantatif bakterilere oranla daha fazla izole edildiği tespit edilmiştir. Özellikle; 2004 (%78,9), 2007 (%83,8), 2009 (%76,4), 2011 (%78,6) yıllarında non-fermantatif bakterilere oranla çok daha yüksek oranlarda saptandı. İkibinonüç ve sonrasında; son 3 yıllık süreçte non-fermantatif bakteri sıklığında diğer yıllara kıyasla belirgin artış olduğu tespit edilmiş olup; 2013’de %38,9, 2014’de %39,1 ve 2015 yılında %31,8 oranında izole edildiği saptanmıştır (Grafik 2).



Grafik 2. Yıllara göre kan kültürlerinde izole edilen enterik ve non-fermentatif gram negatif bakterilerin dağılımı (%)

GSBL üreten gram negatif bakteri sıklığının son üç yıl içerisinde belirgin olarak artmış olduğu tespit edildi. İki bin on bir yılında GSBL pozitif bakteri oranı %30,2 iken; 2013 yılında %47,8, 2014 yılında %45,7 ve 2015 yılında %50,9 olarak saptandı (Grafik 3).

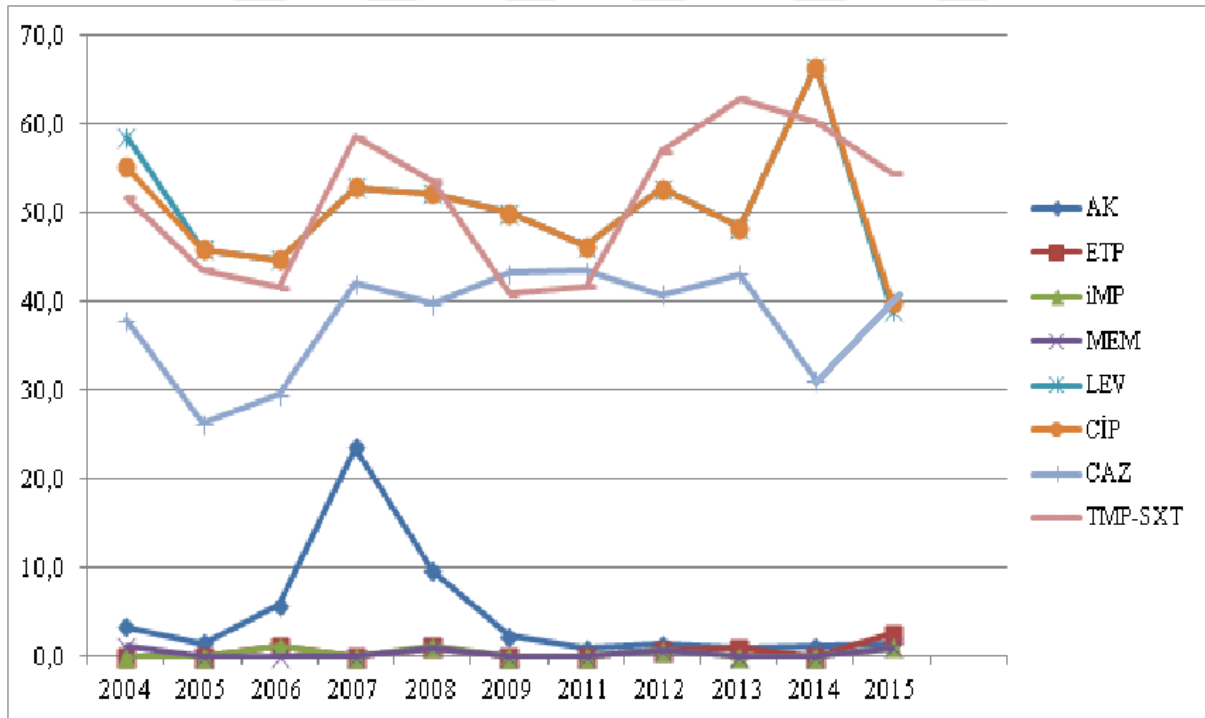


Grafik 3. Yıllara göre *E.coli* ve *K. pneumoniae* GSBL pozitifliği (%)

Yıllara göre *E. coli* suşlarında antibiyotik ve GSBL pozitiflik oranları incelendiğinde; siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sulfametaksazol, seftazidim direncinin tüm yıllarda diğer antibiyotiklere oranla yüksek olduğu tespit edildi. Diğer yıllar ile kıyaslandığında; 2007 yılında amikasin dirençli suşların (%23,6), 2015 yılında ertapenem dirençli suşların (%2,5) ve 2014 yılında kinolonlara dirençli suşların (%66,5) daha yüksek oranlarda izole edildiği saptandı. GSBL üreten *E. coli* suş oranlarının 12 yıllık süreç içerisinde arttığı tespit edildi. GSBL pozitiflik oranları; 2004 yılında %34,9, 2007 yılında %42,1, 2009 yılında %47,7 2011 yılında %36,1, 2012 yılında %45,8, 2013 yılında %53,4 ve 2015 yılında %52,0 olarak tespit edildi. İki bin beş yılında GSBL pozitif *E. coli* en düşük (%27,1) oranda izole edildiği görüldü . Yıllara göre *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p < 0,05$); en fazla GSBL pozitifliği 2013 yılında, en düşük oran ise 2005 yılında izlendi). (Tablo 3, grafik 4,5).

Yıl	n	Amikasin	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Seftazidim	Trimetoprim Sulfametoksazol
2004	29	3,4	-	-	1,1	58,6	55,2	37,9	51,7
2005	133	1,5	-	-	-	45,9	45,9	26,3	43,6
2006	190	5,8	1,1	1,1	-	44,7	44,7	29,5	41,6
2007	140	23,6	-	-	-	52,9	52,9	42,1	58,6
2008	209	9,6	1	1,1	1	52,2	52,2	39,7	53,6
2009	44	-	-	-	-	50,0	50,0	43,2	40,9
2011	108	0,9	-	-	-	46,3	46,3	43,5	41,7
2012	142	1,4	0,7	0,7	0,7	52,8	52,8	40,8	57,0
2013	116	0,9	0,9	-	-	48,3	48,3	43,1	62,9
2014	161	1,2	-	-	-	66,5	66,5	31,1	60,2
2015	198	1,5	2,5	1	1	38,9	39,9	40,9	54,5

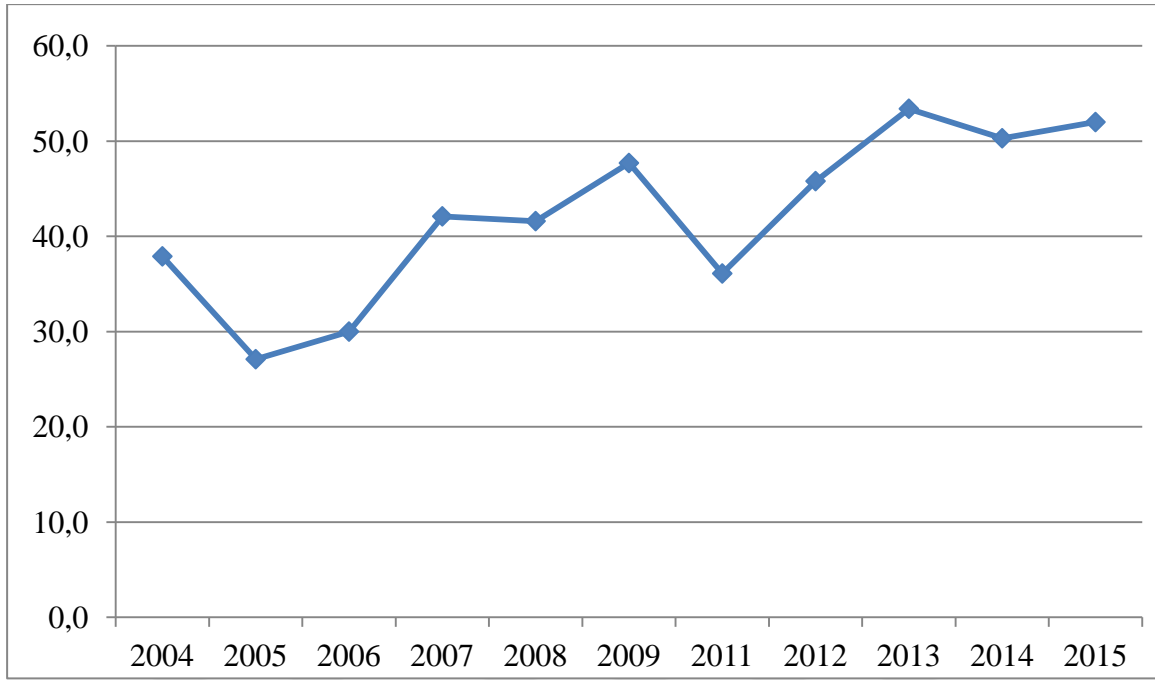
Tablo 3. Yıllara göre *E. coli* suşlarında antibiyotik direnci (%)



AK: Amikasin ETP: Ertapenem İMP: İmipenem MEM: Meropenem LEV: Levofloksasin CİP: Siprofloksasin

CAZ: Seftazidim TMP-SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

Grafik 4. Yıllara göre *E. coli* suşlarında antibiyotik direnci (%)

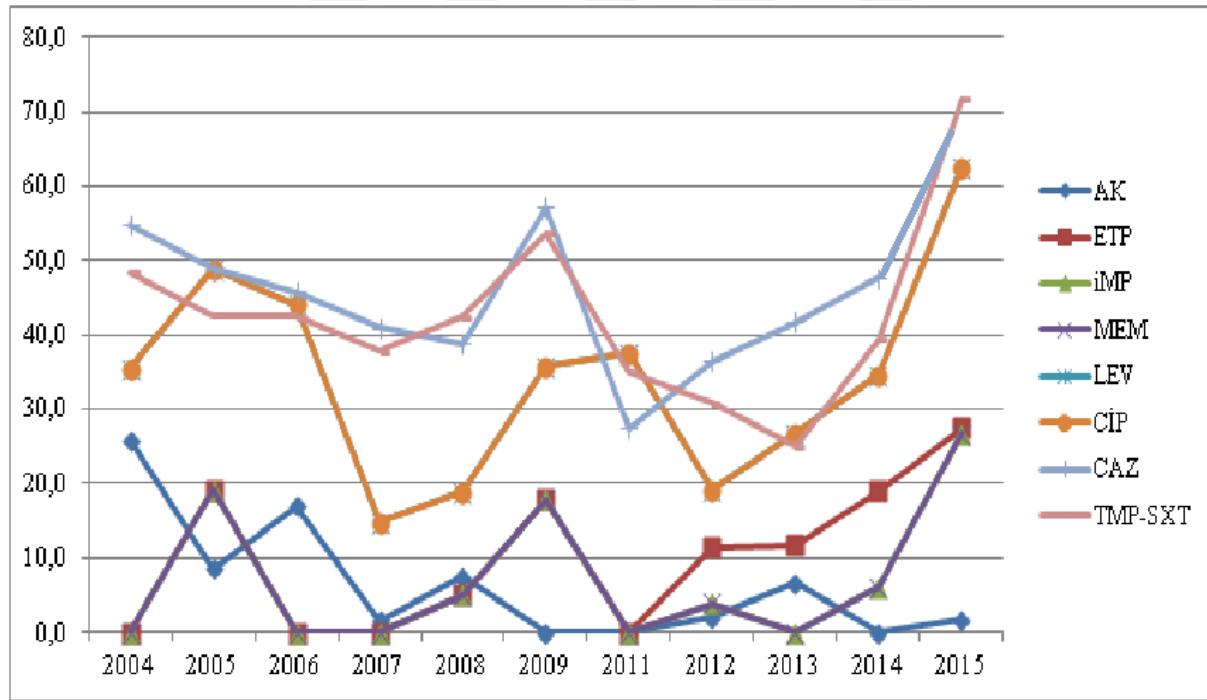


Grafik 5. Yıllara göre *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliği (%)

Yıllara göre *K. pneumoniae* suşlarında antibiyotik ve GSBL pozitifliği oranları incelendiğinde; siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim-sulfametaksazol ve seftazidim direncinin tüm yıllarda diğer antibiyotiklere oranla yüksek olduğu tespit edildi. Diğer yıllar ile kıyaslandığında; 2004 yılında amikasin dirençli suşlar (%25,8) daha yüksek oranlarda izole edilirken; 2015 yılında karbapenem (ertapenem; %27,5, meropenem ve imipenem %26,7) kinolonlar (%62,5), trimetoprim-sulfametaksazol (%71,7) ve seftazidim (%66,7) dirençli suşların daha yüksek oranlarda izole edildiği tespit edildi. Özellikle son üç yıl içerisinde karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* suşlarında diğer yıllara oranla artış olduğu tespit edildi. GSBL üreten *K. pneumoniae* suş oranları; 2004 yılında %54,8, 2005 yılında %62,8, 2009 yılında %60,7, 2011 yılında %30,8, 2012 yılında %45,8, 2013 yılında %53,6, 2014 yılında %64,2 ve 2015 yılında %51,3 olarak tespit edildi. Yıllara göre *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$); en fazla GSBL pozitifliği 2015 yılında, en düşük oran ise 2011 yılında izlendi ($p < 0.05$). (Tablo 4, grafik 6,7).

Yıl	n	Amikasin	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Seftazidim	Trimetoprim Sulfametoksazol
2004	31	25,8	-	-	-	35,5	35,5	54,8	48,4
2005	94	8,5	19,1	19,1	19,1	48,9	48,9	48,9	42,6
2006	59	16,9	-	-	-	44,1	44,1	45,8	42,4
2007	61	1,6	-	-	-	14,8	14,8	41,0	37,7
2008	80	7,5	5	5	5	18,8	18,8	38,8	42,5
2009	28	-	17,9	17,9	17,9	35,7	35,7	57,1	53,6
2011	40	-	-	-	-	37,5	37,5	27,5	35,0
2012	52	1,9	11,5	3,8	3,8	19,2	19,2	36,5	30,8
2013	60	6,7	11,7	-	-	26,7	26,7	41,7	25,0
2014	84	-	19	6	6	34,5	34,5	47,6	39,3
2015	120	1,7	27,5	26,7	26,7	62,5	62,5	66,7	71,7

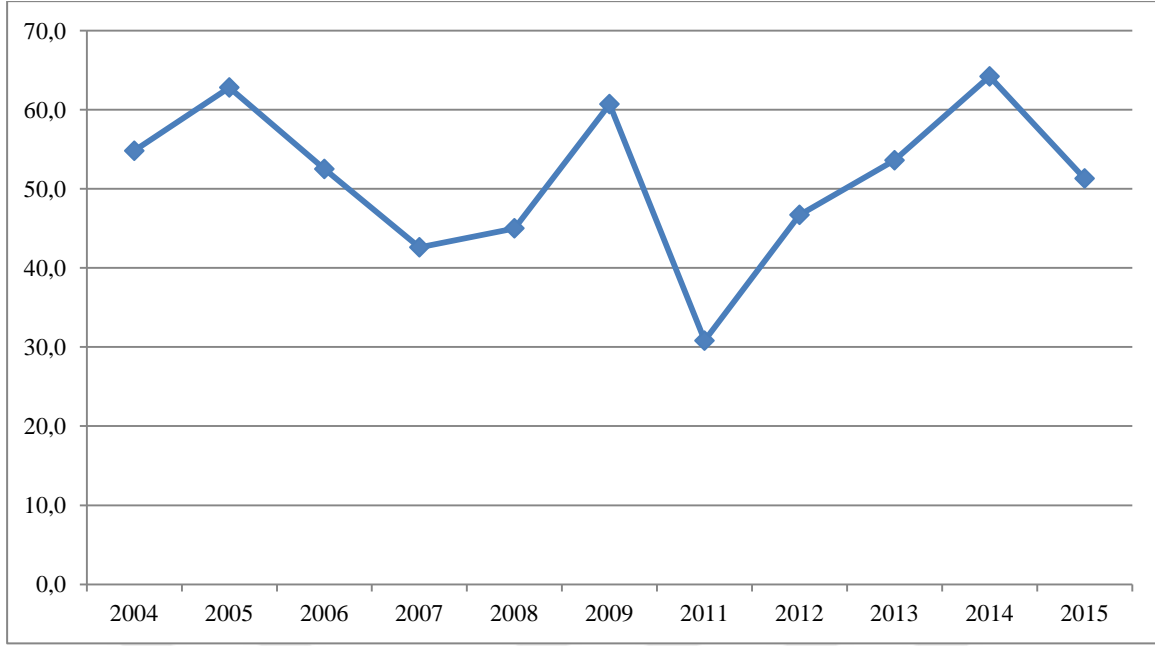
Tablo 4. Yıllara göre *K. pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci (%)



AK: Amikasin ETP: Ertapenem İMP: İmipenem MEM: Meropenem LEV: Levofloksasin CİP: Siprofloksasin

CAZ: Seftazidim TMP-SXT: Trimetoprim -Sulfametoksazol

Grafik 6. Yıllara göre *K. pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnci (%)

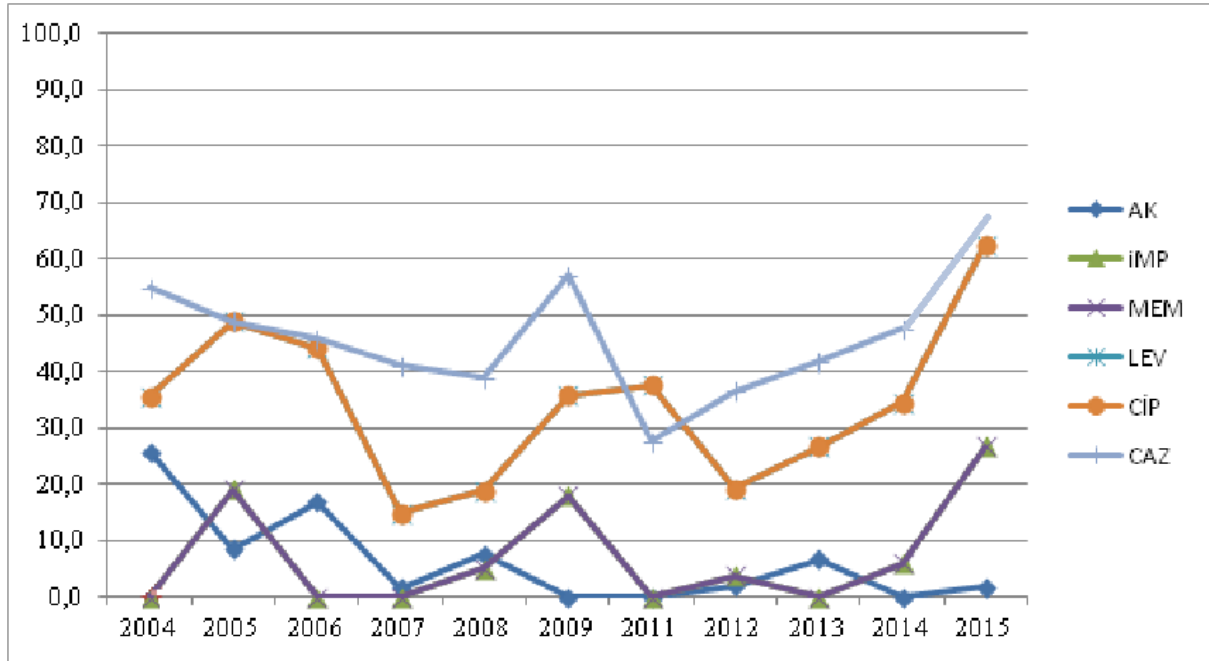


Grafik 7. Yıllara göre *K. pneumoniae* suşlarında GSBL pozitifliği (%)

Yıllara göre *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnç oranları incelendiğinde; siprofloksasin, levofloksasin ve trimetoprim-sulfametoksazol, seftazidim direncinin tüm yıllarda diğer antibiyotiklere oranla yüksek olduğu tespit edildi. Diğer yıllar ile kıyaslandığında; 2004 yılında amikasin dirençli suşlar (%25,8) daha yüksek oranlarda izole edilirken; 2015 yılında karbapenem (meropenem ve imipenem %26,7) kinolon (%62,5) ve seftazidim (%66,7) dirençli suşların daha yüksek oranlarda izole edildiği tespit edildi. İki bin on beş yılında amikasin dirençli suş oranı %1,7 olarak saptandı (Tablo 5, Grafik 8).

Yıl	n	Amikasin	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Seftazidim
2004	15	25,8	-	-	35,5	35,5	54,8
2005	62	8,5	19,1	19,1	48,9	48,9	48,9
2006	43	16,9	-	-	44,1	44,1	45,8
2007	14	1,6	-	-	14,8	14,8	41
2008	37	7,5	5,0	5,0	18,8	18,8	38,8
2009	10	-	17,9	17,9	35,7	35,7	57,1
2011	20	-	-	-	37,5	37,5	27,5
2012	48	1,9	3,8	3,8	19,2	19,2	36,5
2013	33	6,7	-	-	26,7	26,7	41,7
2014	69	-	6,0	6,0	34,5	34,5	47,6
2015	93	1,7	26,7	26,7	62,5	62,5	66,7

Tablo 5. Yıllara göre *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci (%)



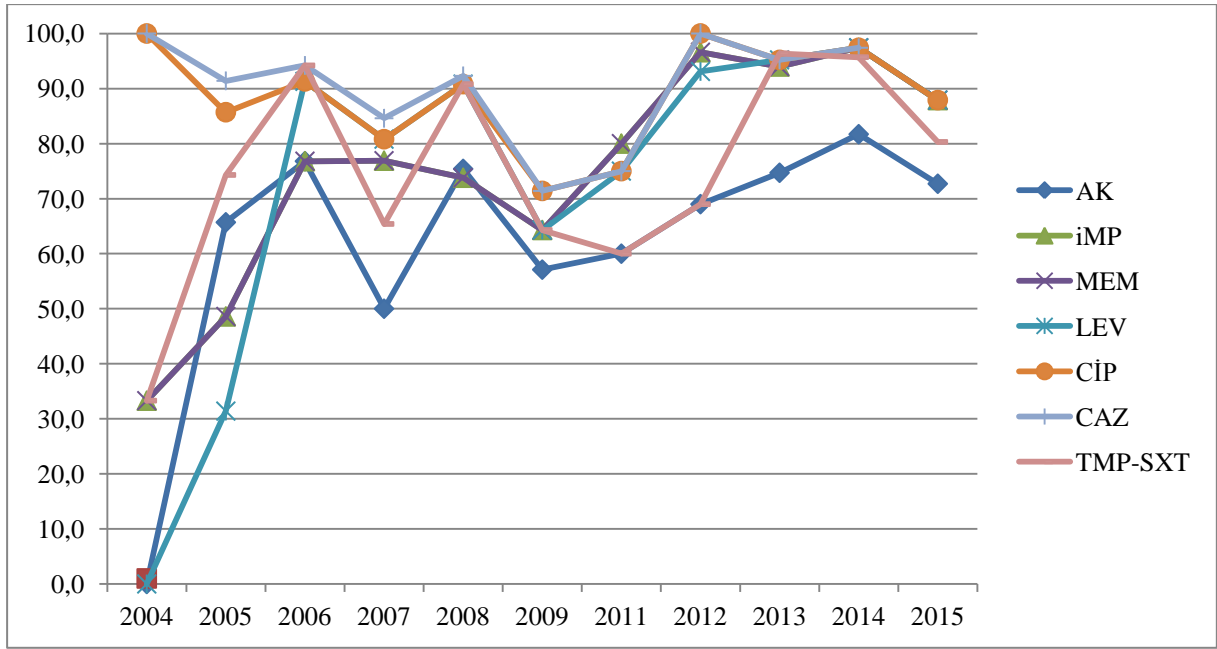
AK: Amikasin İMP: İmipenem MEM: Meropenem LEV: Levofloksasin CİP: Siprofloksasin CAZ: Seftazidim

Grafik 8. Yıllara göre *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Yıllara göre *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnç oranları incelendiğinde; 12 yıllık süreç içerisinde bakterinin tüm antibiyotiklere direnç oranlarının arttığı tespit edildi. Karbapenem dirençli suş oranlarının kısa sürede ve giderek artan ivme ile yükselmekte olduğu tespit edildi. İkibindörtte %33,3 olan karbapenem direnç oranları; 2013’de %94,0, 2014’de %97,4 ve 2015 de %87,9 olarak saptandı.

Yıl	n	<i>Amikasin</i>	<i>İmipenem</i>	<i>Meropenem</i>	<i>Levofloksasin</i>	<i>Siprofloksasin</i>	<i>Seftazidim</i>	<i>Trimetoprim Sulfametoksazol</i>
2004	3	-	33,3	33,3	-	100,0	100,0	33,3
2005	35	65,7	48,6	48,6	31,4	85,7	91,4	74,3
2006	69	76,8	76,8	76,8	91,3	91,3	94,2	94,2
2007	26	50,0	76,9	76,9	80,8	80,8	84,6	65,4
2008	65	75,4	73,8	73,8	90,8	90,8	92,3	90,8
2009	14	57,1	64,3	64,3	64,3	71,4	71,4	64,3
2011	20	60,0	80,0	80,0	75,0	75,0	75,0	60,0
2012	29	69,0	96,6	96,6	93,1	100,0	100,0	69,0
2013	83	74,7	94,0	94,0	95,2	95,2	95,2	96,4
2014	115	81,7	97,4	97,4	97,4	97,4	97,4	95,7
2015	66	72,7	87,9	87,9	87,9	87,9	-	80,3

Tablo 6. Yıllara göre *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnci (%)



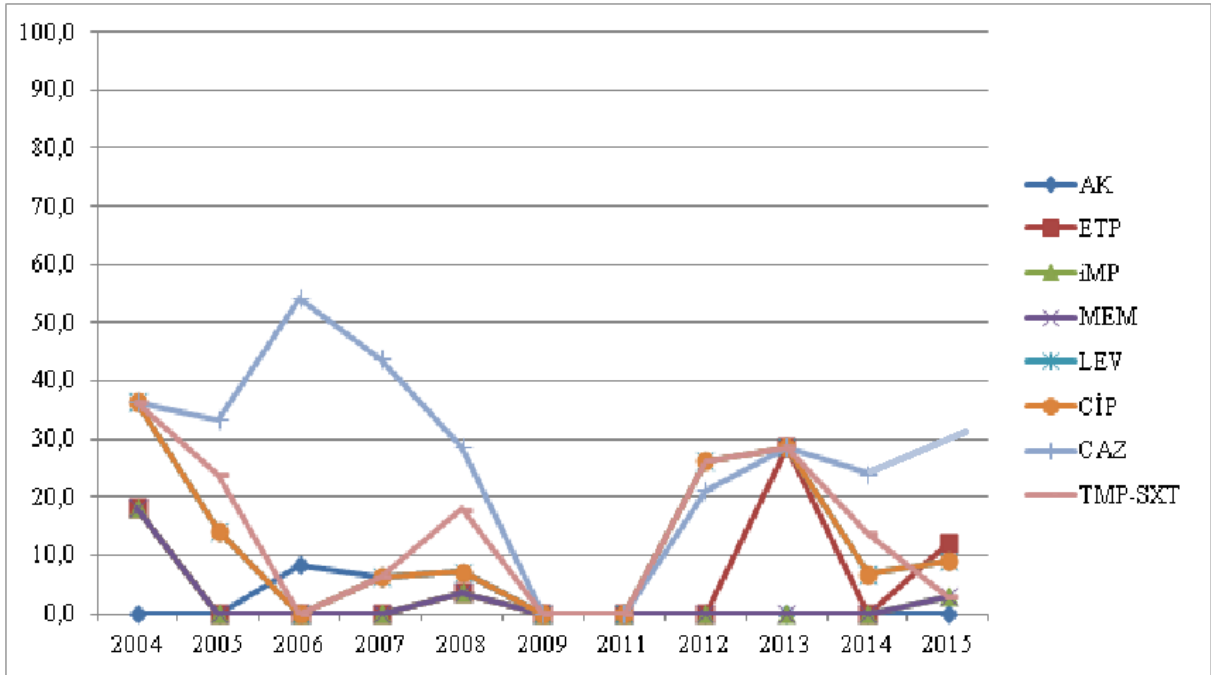
AK: Amikasin İMP: İmipenem MEM: Meropenem LEV: Levofloksasin CİP: Siprofloksasin CAZ: Seftazidim
 TMP-SXT: Trimetoprim -Sulfametoksazol

Grafik 9. Yıllara göre *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnci (%)

Yıllara göre *Enterobacter spp* suşlarında antibiyotik direnç oranları incelendiğinde; siprofloksasin, levofloksasin, seftazidim ve trimetoprim-sulfametoksazol direncinin tüm yıllarda diğer antibiyotiklere oranla yüksek olduğu tespit edildi. Kinolonlara 2004 yılında %36,4 oranında direnç varken 2012 yılına kadar azalmış, 2012 de %26,3 ve 2013 de %28,6 ile tekrar artış olmuş son yıllarda direnç oranları yeniden azalmıştır. Trimetoprim- sulfametoksazol direnç oranları da benzer seyir göstermiştir (Tablo 7, Grafik 10).

Yıl	n	Amikasin	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Levofloksasin	Siprofloksasin	Seftazidim	Trimetoprim Sulfametoksazol
2004	11	-	18,2	18,2	18,2	36,4	36,4	36,4	36,4
2005	21	-	-	-	-	14,3	14,3	33,3	23,8
2006	24	8,3	-	-	-	-	-	54,2	-
2007	16	6,3	-	-	-	6,3	6,3	43,8	6,3
2008	28	7,1	3,6	3,6	3,6	7,1	7,1	28,6	17,9
2009	1	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	14	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	19	-	-	-	-	26,3	26,3	21,1	26,3
2013	7	-	28,6	-	-	28,6	28,6	28,6	28,6
2014	29	-	-	-	-	6,9	6,9	24,1	13,8
2015	33	-	12,1	3,0	3,0	9,1	9,1	30,3	3,0

Tablo 7. Yıllara göre *Enterobacter spp* suşlarında antibiyotik direnci (%)



AK: Amikasin ETP: Ertapenem İMP: İmipenem MEM: Meropenem LEV: Levofloksasin CİP: Siprofloksasin

CAZ: Seftazidim TMP-SXT: Trimetoprim -Sulfametoksazol

Grafik 10. Yıllara göre *Enterobacter spp* suşlarında antibiyotik direnci (%)

5.TARTIŞMA

Gram negatif bakteriyemiler, gerek yüksek mortalite, morbidite, gerekse ciddi mali yük nedeni ile önemli bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan gram negatif bakteriyemiler ve buna bağlı gelişen sepsisin erken tanısı, empirik antibiyotik tedavisinin akılcı yaklaşım ile uygulanması, doğru antibiyotik yönetimi mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde azaltmaktadır.

Çalışmamızda; 12 yıllık süreçte, 3604 adet kan kültüründe gram negatif bakteri üremesi olduğu saptanmıştır. Ortalama yaş $64,8 \pm 18,0$ dir. Hastaların %50,5' i kadın (n=1819), %49,5'i erkektir (n=1785). Marra ve ark. (92) 2011' de yaptıkları üç yıllık hastane kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonu sürveyans analizlerinde; 2563 hasta verisi analiz edilmiş, yaş ortalamaları 50.6 ± 24.8 , %56,1'i erkek, %43,9'u kadın, %49'u yoğun bakımda takipli olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda; dirençli gram negatif bakteriyemi görülme oranları yıllar içerisinde artış göstermektedir. Tabah ve ark. (93) 2012'de 162 yoğunbakım ünitesinde yaptıkları çalışmada da MDR gram negatif bakteriyemiler daha yüksek oranlarda görüldüğü ve gram negatif etkenlerin son yirmi yılda gram pozitif bakterilerin ve mantarların yerini almaya başladığı saptanmıştır.

Çalışmamızda; sıklık sırasına göre en fazla görülen gram negatif bakteriler; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacter spp* dir. Ergönül ve ark. (20) tarafınca 2016'da yapılan 17 yoğun bakım ünitesini içeren ülkemizden bir çalışmada; *A. baumannii* (%31), *K. pneumoniae* (%27), *E. coli* (%24) ile sık saptanan gram negatif bakteriler olmuştur. Bunları *P. aeruginosa* (%9), *Enterobacter cloacae* (%4) olarak takip edilmiştir. Matur ve ark. (94) 2014'de üst düzey travma merkezinde yaptıkları çalışmada *A. baumannii*, *K. pneumoniae* en sık saptanan gram negatif bakteriler iken bunları *P. aeruginosa* ve *E. coli* takip etmiştir. Sligl ve ark. (18) 2015 yılında yoğun bakımlarda yaptıkları çalışmada *E. coli* %21, *P. aeruginosa* %18, *Klebsiella spp* %16 oranında tespit edilmiştir. İkibinaltı yılında Sligl ve ark. (95) tarafından 2006'da yapılan başka bir çalışmada ise; *P. aeruginosa* (%22,2), *Enterobacter spp* (%22,2), *K. pneumoniae* (%17,8), *E. coli* (%15,6) oranında tespit edilmiştir. Tabah ve ark. (93) 2012'de; 24 ülke ve 167 yoğun bakımı kapsayan çalışmalarında %57,6 oranında saptanan gram negatif bakteriyemilerde en sık saptanan etkenler sıklık sırasına göre; *A. baumannii* (%12,2), *K. pneumoniae* (%11,9), *P. aeruginosa* (%11), *E. coli* (%7,4), *Enterobacter spp* (%6,7)'dir.

Wincent'in (14) EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) çalışmasında (1995) 17 ülkeden farklı merkezler dahil edilmiş. Dörtbinbeşyüzbir hastadan %44,8'i sağlık bakımı ilişkili enfeksiyon tanısı almış, bunların da %20,6'sının yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar olduğu belirlenmiştir. Hastane kökenli kan dolaşım enfeksiyonu sıklığının %12 oranında olduğu, en sık

saptanan bakterilerin *Enterobacteriaceae* (%34,4), stafilokoklar ve *P. aeruginosa* olduğu tespit edilmiştir.

Prabhash ve ark. (15) 2010 yılında yaptıkları çalışmada üçüncü basamak bir hastanedeki bakteriyemik malignite hastalarının, 484 adet kan kültür izolatını incelemiş ve ilk sıradaki etkenin (%30,3) ile *Pseudomonas spp.* olduğunu, bunu stafilokokların ve *Acinetobacter spp.*'nin takip ettiğini göstermişlerdir..

Çalışmamızda; *Enterobacteriaceae* ailesine ait gram negatif bakteriler arasında GSBL pozitiflik oranları açısından, *K. pneumoniae* ve *E. coli* irdelenmiş olup; özellikle son üç yılda GSBL pozitiflik oranlarında artış olduğu tespit edilmiştir. Oniki yıllık süreç içerisinde bazı yıllarda *E. coli*, bazı yıllarda ise, *K.pneumoniae* GSBL pozitiflik oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Nasa ve ark. (96) 2012'de yoğun bakımda yaptıkları çalışmada *Enterobacteriaceae* ailesine ait gram negatif bakteriler arasında GSBL pozitiflik oranları incelenmiş.; izole edilen *E. coli* suşlarında GSBL pozitifliği oranı %71,8, izole edilen *Klebsiella spp* suşlarında GSBL pozitifliği oranı ise, %91,7 olarak saptanmıştır. Sakellariou ve ark. (97) tarafından 2016'da bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmalarında 240 adet gram negatif bakteriyeminin %73,1'i GSBL pozitif *E. coli*, %27,2'i ise GSBL pozitif *K. pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. Yine Türkiye'den Gür ve ark. (98) tarafından 2005 yılında yapılan; altı merkezin katıldığı HİTİT çalışmasında, kanda üreyen *E. coli* suşlarının %31,7'sinde ve *K. pneumoniae* suşlarının %33,3'ünde GSBL üretimi saptanmıştır.

Yıllara göre *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnç oranları incelendiğinde; siprofloksasin, levofloksasin, seftazidim ve trimetoprim- sulfametoksazol direncinin tüm yıllarda diğer antibiyotiklere oranla yüksek olduğu tespit edilmiştir. Son üç yıl içinde *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* suşlarında karbapenem grubu antibiyotiklere direncin artmakta olduğu görülmüştür. Sligl ve ark. (18) 2015 yılında yaptıkları çalışmada karbapenem direncinin yıllar içerisinde arttığı, bu direncin tüm aerobik bakteriler ve aynı zamanda *Pseudomonas* izolatlarında saptandığı belirtilmiş. Bu durumun geniş spektrumlu, gerekenden daha uzun süre ve gereksiz antibiyotik kullanımına bağlı olduğu vurgulanmıştır. Tabah ve ark. (93) 2016 yılında yaptıkları EUROACT çalışmasında karbapenem direnç oranları; *Acinetobacter spp.* ' de %69, *K. pneumoniae* %38, *Pseudomonas spp* %37, *Enterobacter spp.* %5.7 ve *E. coli* %1 olarak bulunmuştur. Direnç oranlarının artmasının erken ve efektif tedavi şansını azalttığını belirtilmiştir. Boncagni F. ve ark. (99) 2015'te yaptıkları başka bir çalışmada ise; karbapenem dirençli suşların yüksek oranda *Klebsiella spp.* ve *Pseudomona spp.* suşlarında saptandığı vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda; *A. baumannii* suşlarında antibiyotik direnç oranları incelendiğinde; 12 yıllık süreç içerisinde bakterinin tüm antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç gösterdiği ve bu direnç oranlarının yıllar içerisinde giderek arttığı tespit edildi. Benzer şekilde Ergönül ve ark. (20) 2016

yılında yaptıkları çalışmada en fazla antibiyotik direncinin *A. baumannii*'de olduğu tespit edilmiştir. İzolatların %94'ünün karbapenemlere, %94'ünün kinolonlara, %97'sinin 3.kuşak sefalosporinlere, %73'ünün aminoglikozidlere, %6'sının kolistine dirençli olduğu bulunmuştur. Sliġl ve ark. (18) 2015 yılında yaptığı bir diġer çalışmada ise gram negatif bakterilerde antibiyotik direnç oranlarının tüm antibiyotik gruplarında yıllar içerisinde giderek arttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda; kolistin dirençli suş oranları irdelendiğinde, 2015 yılı itibarı ile belirgin artış olduğu tespit edilmiş olup; kolistin dirençli suş oranları; *A. baumannii*' de %15,2 ve *K. pneumoniae*' da %28,6 bulunmuştur. Rossi ve ark. (100) 2010-2014 yılları arasında yaptıkları çalışmada gram negatif bakterilerde (*A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*) kolistin direncinin yıllar içerisinde arttığını ve bu durumun ciddi bir problem olduğunu vurgulamışlardır.

P. aeruginosa ve *K. pneumoniae*'da kinolon grubu antibiyotik direnç oranlarında özellikle son üç yılda belirgin artış eğilimi olduğunu saptanmıştır. Sliġl ve ark. (18) 2015 yılında yaptığı çalışmada da benzer verilere ulaşılmış ve bu durumun son on yılda hastane ve toplum kaynaklı enfeksiyonlarda yüksek oranda kinolon grubu kullanılmasına baġlı olduğu belirtilmiştir. Ayrıca siprofloksasinin yoğun bakım kaynaklı gram negatif bakteriyemi empirik tedavi protokolünden çıkarılması gerektiği vurgulanmıştır.

6. SONUÇ

Bakteriyemi oranları ülkelere göre farklılıklar göstermekle birlikte, ülkemizde güvenilir bir oran vermek için geniş sayılara sahip daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışma; hastanemize ait verilerin toplanması ile bir takip protokolü hazırlamak ve ülkemize ait veri tabanına katkıda bulunmak amacı ile yapılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; tek merkezli olması, bilginin korunmasında ve aktarılmasındaki problemler nedeni ile verilerin tamamına ulaşılamamış olması, gelişen teknoloji ile birlikte laboratuvar standartlarının yıllar içerisinde değişim göstermiş olmasıdır.

Sonuç olarak; tıp alanındaki ilerlemelere rağmen yüksek direnç oranları ve kısıtlı tedavi olanakları nedeni ile gram negatif bakteriyemiler; çok ciddi sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* en sık saptanan gram negatif bakterilerdir. GSBL pozitif suş oranları *E. coli* ve *K. pneumoniae*' da benzerdir. Tüm gram negatif bakterilerde son üç yıl içerisinde antibiyotik direnç oranlarında artış saptanmıştır. *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'nın son üç yıl içinde karbapenemlere direnç oranlarındaki artış çarpıcıdır. *A. baumannii* tüm antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç geliştirmektedir. Bu nedenlerle empirik antibiyotik tedavisine erken dönemde başlanması, doğru antibiyotik seçimi ve uygun süre antibiyotik kullanımı önemlidir. Akılcı antibiyotik yönetimi, yeni antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesi ve kullanıma girmesi mevcut problemlerin aşılmasında etkili olacaktır.

7. REFERANSLAR

- 1- Alvarez CA, Giuliano CA, Haase KK, Thompson KA, Frei CR, Forcade NA, Brouse SD, Mortensen EM, Bell T, Bedimo RJ, Toups NM. Empiric weight-based vancomycin in intensive care unit patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med Sci*. **2014** Nov;348(5):371-6
- 2-Jongerden IP, Speelberg B, Satizábal CL, Buiting AG, Leverstein-van Hall MA, Kesecioglu J, Bonten MJ. The role of systemic antibiotics in acquiring respiratory tract colonization with gram-negative bacteria in intensive care patients: a nested cohort study. *Crit Care Med*. **2015** Apr;43(4):774-80
- 3-Collignon P, Athukorala PC, Senanayake S, Khan F. Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *PLoS One*. **2015** Mar 18;10(3)
- 4- Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy*. **2015** Oct;35(10):949-62
- 5-Stone P W, Pogorzelska M., Kunches L, Hirschhorn L. R. Hospital Staffing and Health Care-Associated Infections: Systematic Review of the Literature, *Clinical Infectious Disease*. **2008** 47:937-44
- 6-Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, Domingo-Domenech E, Jiménez L, Carratalà J. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. **2013** May;19(5):474-9
- 7-Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, Wilson LE, Vaeth E, Lynfield R, Shaw KM, Vagnone PM, Bamberg WM, Janelle SJ Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. *JAMA*. **2015** Oct 13;314(14):1479-87
- 8- Korvick JA, Peacock Jr JE, Muder RR, Wheeler RR, Yu VL. Addition of rifampin to combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: prospective trial using the Zelen protocol . *Antimicrob Agents Chemother*. **1992**;36(3):620-5.
- 9- Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: *Hospital Epidemiology and Infection Control*, 3rd ed., Mayhall CG, editor. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2004**:1659-1702.

10-Boucher, H.W., et al., Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, **2009**. 48(1): p. 1-12.

11- Ömrüm Uzun, H. Erdal Akalin, Murat Hayran and Serhat Ünal Factors Influencing Prognosis in Bacteremia Due to Gram-Negative Organisms: Evaluation of 448 Episodes in a Turkish University Hospital *Clinical Infectious Diseases* **1992** Vol. 15, No. 5 Nov., pp. 866-873

12-Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallarés R, Liñares J et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae*, including strains producing extended-spectrum Beta-Lactamase. *J Hosp Infect* **2001**;47:53-9.

13-NCCLS 2001. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NCCLS document M100-S11. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2001**.

14-Wincent, J.L., Bihari, D.J., Suter, P.M., Bruining, H.A., White, J., Nicolas-Chanoin, M., Wolff, M., Spencer, R.C., SBIEmmer, M., The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisor Committee. *JAMA* **1995** 274(8):639-644

15-Prabhash, K., Med_{SBIE}kar, A., Ghadvalpatil, N., Noronha, V., Biswas, S., Kurkure, P., Nair, R., Kelkar, R. Blood stream infections in cancer patients: A single center experience of isolates and sensitivity pattern *Journal of India Infection Diseases* **2010** 47: 184-188

16-Luzzaro F, Viganò EF, Fossati D, Grossi A, Sala A, Sturla C et al. Prevalence and drug susceptibility of pathogens causing bloodstream infections in northern Italy: a two-year study in 16 hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **2002**;21(12):849-55.

17-Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al. Health care associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. **2002**;137(10):791.

18-Sligl WE, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *International Journal of Infectious Diseases* **2015**; 37: 129-134

19-Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. **2005**;41(6):848.

- 20-Ergönül Ö, Aydın M, Azap Ö, Başaran S. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *Journal of Hospital Infection*, **2016**
Available online 21 August
- 21-Bhattacharya S. Early Diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment? *Virulence* **2013**;4(2):172-84.
- 22-Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* **2013**;68(3):487-9.
- 23-Falagas, M.E., P.K. Koletsis, and I.A. Bliziotis, *The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa.* *J Med Microbiol*, **2006**. 55(Pt 12): p. 1619-29.
- 24-Goossens, H., *Susceptibility of multi-drug-resistant Pseudomonas aeruginosa in intensive care units: results from the European MYSTIC study group.* *Clin Microbiol Infect*, **2003**. 9(9): p. 980-3.
- 25-Falagas, M.E. and D.E. Karageorgopoulos, *Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology.* *Clin Infect Dis*, **2008**. 46(7): p. 1121-2; author reply 1122.
- 26-Apisarnthanarak, A., et al., *A multifaceted intervention to reduce pandrug-resistant Acinetobacter baumannii colonization and infection in 3 intensive care units in a Thai tertiary care center: a 3-year study.* *Clin Infect Dis*, **2008**. 47(6): p. 760-7.
- 27-Doi, Y., et al., *Extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii.* *Emerg Infect Dis*, **2009**. 15(6): p. 980-2.
- 28-Park, Y.K., et al., *Extreme drug resistance in Acinetobacter baumannii infections in intensive care units, South Korea.* *Emerg Infect Dis*, **2009**. 15(8): p. 1325-7.
- 29-Hidron, A.I., et al., *NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007.*
- 30-Cohen, A.L., et al., *Recommendations for metrics for multidrug-resistant organisms in healthcare settings: SHEA/HICPAC Position paper.* *Infect Control Hosp Epidemiol*, **2008**. 29(10): p. 901-13.

- 31-Paterson, D.L. and Y. Doi, *A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli*. Clin Infect Dis, **2007**. 45(9): p. 1179-81.
- 32-Tapsall, J.W., et al., *Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant Neisseria gonorrhoeae*. Expert Rev Anti Infect Ther, **2009**. 7(7): p. 821-34.
- 33-Richter, S.S., et al., *Changing epidemiology of antimicrobial-resistant Streptococcus pneumoniae in the United States, 2004-2005*. Clin Infect Dis, **2009**. 48(3): p. e23-33.
- 34-Parry, C.M. and E.J. Threlfall, *Antimicrobial resistance in typhoidal and nontyphoidal salmonellae*. Curr Opin Infect Dis, **2008**. 21(5): p. 531-8.
- 35-Hendriksen, R.S., et al., *WHO Global Salm-Surv external quality assurance system for serotyping of Salmonella isolates from 2000 to 2007*. J Clin Microbiol, **2009**. 47(9): p. 2729-36.
- 36-Kallen, A.J., et al., *Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008*. Infect Control Hosp Epidemiol, **2010**. 31(5): p. 528-31.
- 37-Pillar, C.M., et al., *Prevalence of multidrug-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the United States: findings of the stratified analysis of the 2004 to 2005 LEADER Surveillance Programs*. Diagn Microbiol Infect Dis, **2008**. 60(2): p. 221-4.
- 38-Critchley, I.A., et al., *Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant Gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during 2000-2001*. J Antimicrob Chemother, **2003**. 51(3): p. 639-49.
- 39-O'Fallon, E., S. Gautam, and E.M. D'Agata, *Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria: prolonged duration and frequent cocolonization*. Clin Infect Dis, **2009**. 48(10): p. 1375-81.
- 40-Andrade, S.S., et al., *Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Pseudomonas aeruginosa isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001)*. J Antimicrob Chemother, **2003**. 52(1): p. 140-1.
- 41-Gould, I.M., *The epidemiology of antibiotic resistance*. Int J Antimicrob Agents, **2008**. 32 Suppl 1: p. S2-9.

- 42-Siegel, J.D., et al., *Management of multidrug-resistant organisms in health care settings*, **2006**. Am J Infect Control, 2007. 35(10 Suppl 2): p. S165-93.
- 43-Magiorakos, A.P., et al., *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. Clin Microbiol Infect, **2012**. 18(3): p. 268-81.
- 44-Kuo, L.C., et al., *Dissemination of a clone of unusual phenotype of pandrug-resistant Acinetobacter baumannii at a university hospital in Taiwan*. J Clin Microbiol, **2004**. 42(4): p. 1759-63.
- 45-Kuo, L.C., et al., *Clinical features of pandrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia at a university hospital in Taiwan*. J Formos Med Assoc, **2003**. 102(9): p. 601-6.
- 46-Étienne Ruppé, Paul-Louis Woerther, and François Barbier. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. Ann Intensive Care. **2015**; 5: 21. Published online 2015 Aug 12.
- 47-Livermore, D.M., *beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance*. Clin Microbiol Rev, **1995**. 8(4): p. 557-84.
- 48-Bradford, P.A., *Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat*. Clin Microbiol Rev, **2001**. 14(4): p. 933-51
- 49-Naas, T., L. Poirel, and P. Nordmann, *Minor extended-spectrum beta-lactamases*. Clin Microbiol Infect, **2008**. 14 Suppl 1: p. 42-52.
- 50-Canton, R., et al., *Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe*. Clin Microbiol Infect, **2008**. 14 Suppl 1: p. 144-53.
- 51-Livermore, D.M., et al., *CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe*. J Antimicrob Chemother, **2007**. 59(2): p. 165-74.
- 52-Carattoli, A., *Animal reservoirs for extended spectrum beta-lactamase producers*. Clin Microbiol Infect, **2008**. 14 Suppl 1: p. 117-23.

- 53-Bush, K., G.A. Jacoby, and A.A. Medeiros, *A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure*. Antimicrob Agents Chemother, **1995**. 39(6): p. 1211-33.
- 54-Gniadkowski, M., *Evolution of extended-spectrum beta-lactamases by mutation*. Clin Microbiol Infect, **2008**. 14 Suppl 1: p. 11-32.
- 55-Livermore, D.M., *Defining an extended-spectrum beta-lactamase*. Clin Microbiol Infect, **2008**. 14 Suppl 1: p. 3-10.
- 56- Chow, J.W., et al., *Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy*. Ann Intern Med, **1991**. 115(8): p. 585-90.
- 57-Eser, Ö., et al., *İnvazif enfeksiyonlara neden olan GSBL pozitif Enterobacteriaceae izolatlarında karbapenem direnci*, Mikrobiyol Bul **2014**. 48(1): p. 59-69.
- 58-Queenan, A.M. and K. Bush, *Carbapenemases: the versatile beta-lactamases*. Clin Microbiol Rev, **2007**. 20(3): p. 440-58
- 59-Poirel, L., J.D. Pitout, and P. Nordmann, *Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences*. Future Microbiol, **2007**. 2(5): p. 501-12.
- 60-Souli, M., 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(3): p. 364-73.
- 61-Bratu, S., et al., *Rapid spread of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium*. Arch Intern Med, **2005**. 165(12): p. 1430-5.
- 62- Marchaim, D., et al., *Isolation of imipenem-resistant Enterobacter species: emergence of KPC2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes*. Antimicrob Agents Chemother, **2008**. 52(4): p. 1413-8.
- 63-Nicasio, A.M., J.L. Kutti, and D.P. Nicolau, *The current state of multidrug-resistant gramnegative bacilli in North America*. Pharmacotherapy, **2008**. 28(2): p. 235-49.

64-Lee, S.Y., et al., *Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study*. Infect Control Hosp Epidemiol, **2006**. 27(11): p. 1226-32.

65-Nordmann, P., G. Cuzon, and T. Naas, *The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria*. Lancet Infect Dis, **2009**. 9(4): p. 228-36.

66-Yigit, H., et al., *Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother, **2001**. 45(4): p. 1151-61.

67-Woodford, N., et al., *Outbreak of Klebsiella pneumoniae producing a new carbapenemhydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center*. Antimicrob Agents Chemother, **2004**. 48(12): p. 4793-9.

68- Gülmez D, Woodford N, Palepou MF et al. Carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella Pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48 like carbapenemases and outer membrane protein loss, Int J Antimicrob Agents **2008**;31(6): 523-6.

69- Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay A, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48 positive carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isoletes in İstanbul, Turkey, Antimicrob Agents Chemother **2008**;52(8):2950-4.

70- Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persist in Klebsiella pneumoniae in İstanbul, Turkey, Chemotherapy **2008**; 54(2):101-6.

71- Us E, Tekeli A, Akan ÖA, Dolapçı İ, Şahin F, Karahan ZC. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2004-2007 yılları arasında izole edilen karbapeneme dirençli Klebsiella pneumoniae suşlarının moleküler epidemiyolojisi, Mikrobiyol Bul **2010**; 44(1):1-10.

72- Aşık G, Er H, Şahin M, Ünal Z, Demirörs A, Altındiş M. Klebsiella pneumoniae izolatlarında OXA-48 geninin varlığının araştırılması, 10. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, Poster no.16, İstanbul **2012**.

73- Biçmen M, Sarı A, Gülay Z. OXA-48 karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae üyelerinin klonal ilişkilerinin araştırılması, Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, Poster no.48, İstanbul **2012**.

- 74- Cuzon G, Naas T, Lesenne A, Benhamou M, Nordmann P. Plasmid mediated carbapenem hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem susceptible *K. pneumoniae* strain from Tunisia, *Int Antimicrob Agent* **2010**;36(1):91-3.
- 75-Stover, C.K., et al., *Complete genome sequence of Pseudomonas aeruginosa PAO1, an opportunistic pathogen*. *Nature*, **2000**. 406(6799): p. 959-64.
- 76-ES., M., et al., *β -lactamases: Clinical and laboratory implications, part I*. *Clin Microbiol Newsl.*, **2008** 30: p. 71-77.
- 77-Neuhauser, M.M., et al., *Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use*. *Jama*, **2003**. 289(7): p. 885-8.
- 78-McGowan, J.E., Jr., *Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum*. *Am J Infect Control*, **2006**. 34(5 Suppl 1): p. S29-37; discussion S64-73.
- 79-Fridkin, S.K. and R.P. Gaynes, *Antimicrobial resistance in intensive care units*. *Clin Chest Med*, **1999**. 20(2): p. 303-16
- 80- Carmeli, Y., et al., *Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents*. *Antimicrob Agents Chemother*, **1999**. 43(6): p. 1379-82.
- 81-Hancock, R.E., *Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram-negative bacteria*. *Clin Infect Dis*, **1998**. 27 Suppl 1: p. S93-9.
- 82- Livermore, D.M., *Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems*. *J Antimicrob Chemother*, **2001**. 47(3): p. 247-50.
- 83- Deshpande, L.M., et al., *Emergence of serine carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: report from the MYSTIC Program (1999-2005)*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, **2006**. 56(4): p. 367-72.
- 84-Falagas, M.E. and S.K. Kasiakou, *Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections*. *Clin Infect Dis*, **2005**. 40(9): p. 1333-41.

- 85-Tomaras, A.P., et al., *Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by Acinetobacter baumannii: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system*. *Microbiology*, **2003**. 149(Pt 12): p. 3473-84.
- 86- Nomanpour B, Ghodousi A, Babaei A, Abtahi H, Tabrizi M, Feizabadi M. Rapid, cost-effective, sensitive and quantitative detection of *Acinetobacter baumannii* from pneumonia patients. *Iran J Microbiol*. **2011** Dec;3(4):162-9.
- 87-Vaneechoutte, M., et al., *Acinetobacter, Chryseobacterium, Moraxella, and other non fermentative gram-negative rods*. *Manual of Clin Microbiol* 10th ed.(p714-738). ASM pres, Washington **2010**.
- 88-Bengtsson, S., C. Bjelkenbrant, and G. Kahlmeter, *Validation of EUCAST zone diameter breakpoints against reference broth microdilution*. *Clin Microbiol Infect*, **2014**. 20(6): p. O353-60.
- 89-Levin, A. S., Barone, A.A., Penc, J., Santos, M.V., Marinho, I.S., Arruda, E.A.G., Manrique, E.L., Costa, S.F. Intravenous Colistin as Therapy for Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* *Clinical Infection Diseases* **1999**, 28(5):1008-11.
- 90-CLSI. Performance Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing; 22. Informational Supp. CLSI Document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standarts Institute; **2012**
- 91-The European Comittee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST. 10 May **2016**, Christian Giske. www.eucast.org
- 92- Marra, A.R., Camargo, L.F.A., Pignatari, A.C.C., Sukiennik, T., Behar, P.R.P., Medeiros, E.A.S., Ribeiro, J., Correa, L., Guerra, C., Brites, C., Pereira, C.A.P., Carneiro, I., Reis, M., de Souza, M.A., Tranchesi, R., Barata, C.U., Edmond, M.B., Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial Bloodstream Infections in Brazilian Hospitals: Analysis of 2,563 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Journal of Clinical Microbiology* **2011** 28: 1866–1871.
- 93- Alexis T.et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. **2012**, 38:1930-1945
- 94- Purva Mathur et al. Epidemiology of blood stream infections at a Level-1 Trauma Care Center of India. *Journal of Laboratory Physicians*. **2014**. Jan-Jun.Vol-6. Issue-1

- 95- Sligl W, Taylor G, Brindley P G. Five years of nosocomial Gram-negative Bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *International Journal of Infectious Disease*. **2006**. 10. 320-325
- 96- Nasa P et al. An observational study on bloodstream extended-spectrum beta-lactamase infections in critical care unit: Incidence, risk factors and its impact on outcome. *European Journal of Internal Medicine*. **2012**- 03-01
- 97- Sakellariou C. et al. Sepsis Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)- Positive *K. pneumoniae* and *E. coli*: Comparison of Severity of Sepsis, Delay of Anti-Infective Therapy and ESBL Genotype. *PLoS ONE*.**2016**.11(7)
- 98-Gür D, Gülay Z, Akan OA, Aktaş Z, Kayacan CB, Cakici O. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. *Mikrobiyol Bul*. **2008**; 42:537-44.
- 99- Boncagni F, Francolini R, Nataloni S, Skrami E, Gesuita R, Donati A, Pelaia P. Epidemiology and clinical outcome of Healthcare-Associated Infections: a 4-year experience of an Italian ICU. *Minerva Anestesiol*. **2015** Jul;81(7):765-75
- 100- Rossi F, Girardello R, Cury AP, Gioia TS, Almeida JN Jr, Duarte AJ. Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. **2016** *Braz J Infect Dis*. Nov 7