



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE İZLENEN HASTALARIN  
REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDE KARBAPENEM  
DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* KOLONİZASYONUNUN  
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Selvi YENER

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇALIŞKAN

Düzce – 2019

Form:6

**KABUL VE ONAY**

Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan

“Yoğun Bakım Ünitelerinde İzlenen Hastaların Rektal Sürüntü Örneklerinde Karbapenem Dirençli  
*Klebsiella Pneumoniae* Kolonizasyonunun araştırılması”

adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarihi:** 07/08/2019

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

  
Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇALIŞKAN  
Düzce Üniversitesi  
Mikrobiyoloji AD.

**Başkan**

Prof.Dr.Cihadiye Elif ÖZTÜRK  
Düzce Üniversitesi  
Mikrobiyoloji AD.

**Üye**



Dr. Öğr. Üyesi Fatma AVCIOĞLU  
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi  
Mikrobiyoloji AD.

**Üye**



Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 28 / 08 / 2019 tarih ve 2019 / 285 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Adnan ÖZÇETİN  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



## **BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

16.07.2019

Selvi YENER



## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve bu tezin hazırlanması sürecinde gösterdiği yardım, sabır ve katkılarından dolayı saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇALIŞKAN'a,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İdris ŐAHİN, Prof. Dr. C. Elif ÖZTÜRK ve Prof. Dr. Őükrü ÖKSÜZ'e,

Örneklerimin çalışılması esnasında yardımcı olan Arő.Gör. Nida KILIÇ, Arő. Gör. Özge KILINÇEL, biyolog Seda TANRIVER ve biyolog Arif KIZILIRMAK'a ve beni destekleyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

Sayfalar

<b>BEYAN.....</b>	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ .....</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ.....</b>	<b>V</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>vi</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>1</b>
<b>İNGİLİZCE ÖZET.....</b>	<b>2</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>3</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1 Yoğun Bakım Enfeksiyonları.....	4
2.2 Kolonizasyon ve Önemi.....	5
2.3 <i>Klebsiella</i> Türleri ve Özellikleri.....	6
2.3.1 Tarihçe.....	7
2.3.2 Morfoloji ve Biyokimyasal Özellikler.....	7
2.3.3 Epidemiyoloji ve Yaptığı Hastalıklar.....	8
2.4 Bakterilerde Direnç Mekanizmaları.....	9
2.4.1 Doğal (intrinsik) Direnç.....	9
2.4.2 Edinsel Direnç.....	9
2.4.2.1 Antibiyotığın İnaktive Edilmesiyle Gelişen Direnç.....	9
2.4.2.2 Hedef Molekül Değiştirilerek Oluşan Direnç.....	9
2.4.2.3 Hücre Duvarı Geçirgenliğinin Değişimi ve Aktif Pompa Sistemleri ile Oluşan Direnç .....	10
2.4.2.4 Diğer Mekanizmalar Sonucu Gelişen Direnç.....	10

2.5 Beta-Laktamazların Sınıflandırılması.....	11
2.5.1 $\beta$ -laktam Antibiyotikler.....	11
2.5.2 $\beta$ -laktam Antibiyotiklerde Direnç Mekanizmaları.....	11
2.5.2.1 Antibiyotiğin Bakteri Hücre Zarına Geçirgenliğinin Azalması.....	11
2.5.2.2 Antibiyotiğin Özel Pompa Mekanizmaları ile Periplazmik Aralıktan Dışarı Atılması.....	12
2.5.2.3 PBP'lerde Oluşan Değişiklik ile $\beta$ -laktam Bağlanma Afinitesinde Azalma.....	12
2.5.2.4 $\beta$ -laktamaz Üretimi.....	12
2.6 Karbapenemler ve Direnç Mekanizmaları.....	14
2.6.1 Karbapenemler.....	14
2.6.2 Karbapenemlerde Direnç Mekanizmaları.....	15
2.6.3 Karbapenem Direncinin Saptanması.....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>18</b>
3.1 Bakteri İzolasyonu ve İdentifikasyonu.....	19
3.2 Karbapenem Direncinin Saptanması.....	20
3.2.1 Disk Difüzyon Yöntemi.....	20
3.2.2 Agar Gradyent Test (E-Test).....	21
3.3 İstatistiksel Analiz.....	22
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....</b>	<b>28</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>34</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>42</b>
7.1 Hasta Bilgi Formu.....	43
7.2 Etik Kurul.....	44
<b>8.ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>46</b>

<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 1. B-laktamaz sınıflandırması	13
Tablo 2. Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı	23
Tablo 3. Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların altta yatan hastalık gruplarına göre dağılımı	24
Tablo 4. Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların risk faktörlerine göre dağılımı	25
Tablo 5. Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan yenidoğanlarda risk faktörleri	26
Tablo 6. Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastalarda kullanılan antibiyotik gruplarının dağılımı	27
Tablo 7. Karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların bulunduğu kliniklere göre dağılımı	27
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 'nin sitrat, TSİ, üre, SİM besiyerinde üremeleri	19
Şekil 2. Karbapenem direncinin disk difüzyon yöntemiyle belirlenmesi	20
Şekil 3. Karbapenem direncinin agar gradient test ile belirlenmesi	21

## KISALTMALAR

KPC; *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

EMB; Eosine Methylen Blue

KDKP; Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae*

YBÜ; Yoğun Bakım Ünitesi

GSBL; Genişletilmiş Spektrumlu  $\beta$ -laktamaz

KNS; Koagülaz negatif stafilokok

KCN; Potasyum Siyanür

XLD; Xylose Lysine Deosyholate

IMVIC; Indol Metil kırmızısı Vi-Voges-Proskauger C-Sitrat

OMP; Outer Membrane Protein

PBP; Penisilin Bağlayıcı Protein

MBL; Metallo-beta-laktamaz

GABA;  $\mu$ -Aminobutirik asit

IMI; İmipenemhydrolyzing

NMC; Nonmetalloenzyme carbapenemase

SME; *Serratia marcescens* enzyme

NDM; New Delhi Metallo-betalaktamaz

GES; Guyana extended spectrum

TPN; Total Parenteral Nutrisyon

MV; Mekanik Ventilasyon

PVK; Periferik Venöz Kateter



SVK; Santral Venöz Kateter

OXA; Oksasilinazlar

ÇİD; Çoklu İlaç Direnci

CDC; Center for Disease Control and Prevention

VRE; Vankomisin Dirençli Enterokok

MRSA; Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus*

XLD; Xylose Lysine Deoxycholate

KDE; Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae



## ÖZET

### YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE İZLENEN HASTALARIN REKTAL SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDE KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSİELLA PNEUMONIAE* KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Selvi YENER

Yüksek Lisans Tezi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı Dr. Öğr. Üyesi Emel ÇALIŞKAN

Temmuz 2019, 46 sayfa

*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram negatif, hareketsiz, sporsuz ve kapsüllü bir bakteridir. İnsanlarda üst solunum yolu ve dışkı florasında bulunan bir bakteri olduğu için uygunsuz koşullar karşısında fırsatçı patojen olarak açığa çıkmaktadır. Bu nedenle hastane enfeksiyonlarından sorumlu bir bakteridir. Yoğun bakım veya hastanede uzun süre kalma, yetersiz bağışık yanıt, invaziv araç kullanımı ve çoklu antibiyotik kullanılmasının dirençli suşların oluşmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) enfeksiyonlarının önlenmesinde rektal sürüntü örneklerinin taranarak pozitif hastaların izole edilmesi önerilmektedir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde 72 saat ve üzeri yatışlarda hastaların laboratuvara gönderilen rutin rektal sürüntü örneklerinde KDKP suşlarının araştırılması, hastaların risk faktörlerinin kolonizasyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve elde edilen sonuçlar ile alınması gereken tedbirler konusunda yol gösterici olunacağı düşünülmüştür. Çalışmada Kasım 2014 Kasım 2015 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi yoğun bakım ünitelerinde, 72 saat ve üzeri süre ile yatan ve yatışları devam eden hastalardan alınan rektal sürüntü örnekleri retrospektif olarak incelenmiştir. Mikrobiyoloji laboratuvarına rutin olarak gönderilen 190 hastadan alınan 287 rektal sürüntü örneği, Eosine Methylen Blue (EMB) agar ve % 5 koyun kanlı agara ekildikten sonra 36°C’ de inkübe edilmiştir. Besiyerinde üreyen Gram negatif bakterilerin identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve/ veya Vitek 2 otomatize sistem ile yapılmıştır. *Klebsiella pneumoniae* olarak saptanan suşların imipenem, meropenem ve ertapenem duyarlılığı disk diffüzyon yöntemi ile incelenerek dirençli suşlar agar gradient test ve/veya vitek 2 otomatize sistem ile değerlendirilmiştir. Hastalara ait veriler, hastane otomasyon sistemi ve/veya dosya taraması ile tespit edilmiştir. Sonuç olarak, çalışmamızda kan transfüzyonu uygulanması, total paranteral nutrisyon uygulaması ve glikopeptid grubu antibiyotik kullanımının KDKP kolonizasyonu açısından önemli risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Santral venöz kateter uygulamasının ise yenidoğanlar için KDKP kolonizasyonunda ayrı bir risk oluşturduğu görülmüştür. Dirençli bakteri kolonizasyonlarını önlemek için gerekli tedbirlerin alınması, hasta izolasyonlarının sağlanması ve eğitimlerin düzenli olarak yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler;** Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, yoğun bakım ünitesi, kolonizasyon

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF CARBAPENEM RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* COLONIZATION IN RECTAL SWAB SAMPLES OF PATIENTS FOLLOWED IN INTENSIVE CARE UNITS

Selvi YENER

Master Thesis, Department of Microbiology

Thesis Advisor Lecturer Emel ÇALIŞKAN

July 2019, 46 pages

*Klebsiella pneumoniae* is a Gram negative, immobile, non-spore and encapsulated bacterium belonging to the Enterobacteriaceae family. Since it is a bacterium found in the upper respiratory tract and faecal flora in humans, it emerges as an opportunistic pathogen in unfavorable conditions. So, it is one of the important agents for causing nosocomial infections. It is known that hospitalisation in intensive care or prolonged hospitalisation in other clinics, immune deficiency, invasive interventions and multiple and long-term antibiotic usage facilitate the formation of resistant strains. For prevention of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infections, it is recommended to screen positive rectal swabs and isolate positive patients. In this study we collected the data of rectal swab samples from patients who hospitalized 72 hours and more in ICU units in Düzce University Health Application and Research Center between November 2014 and November 2015 were analyzed retrospectively. This study may be a guide for establishing the relation between patient risk factors and KDKP colonization and taking steps for prevention. A total of 287 rectal swab specimens from 190 patients routinely referred to the microbiology laboratory were inoculated on Eosine Methylene Blue (EMB) agar and 5% sheep blood agar and incubated at 36 °C. The identification of Gram negative bacterial growth in the medium was carried out by conventional methods and / or by Vitek 2 automated systems. Imipenem, meropenem and ertapenem susceptibility of strains detected by disc diffusion method and resistant strains were evaluated by agar gradient test and / or vitek 2 automated system. Data of patients were determined by data recorded in hospital automation system and / or file scanning. In our study, blood transfusion and total parenteral nutrition (TPN) applications and glycopeptide group antibiotic use were found as important risk factors for CRKP colonization. Central venous catheter application poses a separate risk for neonatal colonization. Necessary precautions should be taken to prevent resistant bacterial colonization, patient isolation and trainings should be done regularly.

**Keywords:** Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, intensive care unit, colonization

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Nozokomiyal enfeksiyonlar, morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlar olduğundan hem hastanede kalış süresini uzatmakta hem de tedavi maliyetlerini önemli oranda yükseltmektedir. Hastanelerin yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde diğer birimlere göre girişimsel işlemlerin sık yapıyor olması antibiyotik direnci yüksek bakterilerin de daha sık görülmesine neden olmaktadır. Hastane enfeksiyon insidansına bakıldığında tüm hastane genelinde % 5-10 oranında saptanırken YBÜ'nde % 20-25 olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>1,2</sup>

*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* ailesinden Gram negatif, hareketsiz, sporsuz ve genellikle kapsüllü bakterilerdir. Doğada yaygın olarak bulunurlar. İnsan mikrobiyotasında üst solunum yolu ve bağırsaklarda bulunması nedeniyle endojen kaynaklı bir fırsatçı patojen olarak görülebilmektedir. Bu nedenle hastane enfeksiyonlarından sorumlu bir bakteridir. Kemoterapötiklere dirençli suşlar tedavide zorluklar çıkarttığı için bakterinin önemi son yıllarda daha da artmıştır.<sup>3</sup>

Dünya genelinde Genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (GSBL) üreten *Klebsiella pneumoniae* suşları pekçok salgına sebep olmuştur. Bu nedenle GSBL üreten *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarında tedavide ilk seçenek olarak karbapenemler yaygın şekilde kullanılmıştır. Fakat 1996 yılında ilk karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) tespit edildikten sonra 2001-2011 yılları arasında karbapenem dirençli suşlar %1,6'dan %10,4'e hızlı bir şekilde artış göstermiştir.<sup>4</sup> Yoğun bakım veya hastanede uzun süre kalma, yetersiz bağışık yanıt, invaziv araç kullanımı ve çoklu antibiyotik kullanılmasının dirençli suşların oluşmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir.<sup>5, 6,7</sup> Sıklıkla çoklu ilaç dirençli olan bu izolatlar için tedavi seçeneği son derece kısıtlıdır. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumonaie* enfeksiyonlarının önlenmesinde rektal sürüntü örneklerinin taranarak pozitif hastaların izole edilmesi önerilmektedir.<sup>8,9</sup> Bu araştırmada yoğun bakım ünitelerinde 72 saat ve üzeri süre ile yatan hastaların laboratuvara gönderilen rutin rektal sürüntü örneklerinde KDKP suşlarının kolonizasyonunun araştırılması, hastaların risk faktörlerinin kolonizasyon ile ilişkisinin değerlendirilerek, alınması gereken tedbirler konusunda yol gösterici olması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yoğun Bakım Enfeksiyonları

Hastane enfeksiyonları, hastaların hastaneye başvuru sırasında kuluçka döneminde olmayan, yatışından 48-72 saat sonra gelişen veya hastane kaynaklı olmasına rağmen, bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlardır.<sup>10,11</sup> Yoğun bakım üniteleri, durumu ağır olan hastaların yakın takip edildiği, her türlü yaşamsal desteğin verildiği ve üstün tıbbi cihazların kullanıldığı yüksek maliyetli ünitelerdir. Yoğun bakım ünitesinde gelişen enfeksiyonlar, hastane genelinde ortaya çıkan enfeksiyonlara oranla 5-7 kat daha fazladır.<sup>12,13</sup> Yoğun bakım ünitelerinde takip gerektiren hastalara ait sorunların daha karmaşık hale gelmesi, teknolojiyle birlikte invaziv girişimlerin çeşitliliği, yoğun bakım enfeksiyonlarının etkenlerini de değiştirmektedir. Yoğun bakım ünitelerinde giderek artan enfeksiyonların sebebi, bu ünitelerin kompleks hale gelmesine, yoğun bakımda yatan hastaların immünitelerinin zayıf olmasına, invaziv girişimlere ve monitörizasyona, çoklu kombine antibiyotik kullanılmasına ve kolonizasyon gelişen dirençli mikroorganizmalara bağlanmaktadır.<sup>12</sup> Antibiyotik direnç oranlarının ünitelerden üniteye, hastaneden hastaneye farklılık oluşturduğu düşünülerek her hastanenin sorunlu bakterilerde direnç durumunu bilmesi, ampirik tedavide uygun antibiyotik protokolünü saptamak amacıyla önemlidir.<sup>14</sup> Hastane genelinde üriner enfeksiyonlar, yoğun bakımlarda ise alt solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen nozokomial enfeksiyonlardır.<sup>15</sup> Hastane enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar arasında 1940'lı yıllara kadar en sık görülen etken *Streptococcus* türleri iken antibiyotiklerin kullanılmasıyla birlikte *Staphylococcus* türleri ön plana çıkmaktadır. Penisilin dirençli stafilokoklara etkili antibiyotiklerin kullanılmasıyla birlikte Enterobacteriaceae ailesindeki *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Proteus* cinsleri ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram negatif bakterilerin sıklığı artmıştır. 1980'li yıllarda *S. aureus* ile birlikte koagülaz negatif stafilokok (KNS) ve enterokokların da hastane enfeksiyonlarının artışında önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antibiyotiklerin uzun süre kullanılması nedeniyle mantarlar, virüsler ve protozoonlar da fırsatçı bakteriler gibi hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir.<sup>16</sup>

Ülkemizdeki hastane enfeksiyonlarının çoğunluğunu *Enterobacterecae* ailesinin oluşturduğu bilinmektedir.<sup>17</sup> Son yıllarda bu aileye ait cinslerin, antibiyotik direncinde artış görülmektedir. Yaygın antibiyotik kullanımı direnç artışından sorumlu tutulmaktadır. Bazı türlerde genetik mutasyon nedeniyle antibiyotik direnci görülmektedir. Ancak hastane salgınlarına yol açan bakteriler arasında direnç genlerinin plazmidler aracılığıyla transferi, direncin yayılmasındaki en önemli mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Enterik bakterilerde tip 1 kromozomal beta laktamazlara bağlı üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı giderek artan direnç oranları önemli bir sorun olarak görülmektedir.<sup>16</sup>

## 2.2 Kolonizasyon ve Önemi

Kolonizasyon, mikroorganizmanın bir vücut bölgesinde herhangi bir klinik tablo oluşturmadan bulunması olarak tanımlanmaktadır. Nozokomiyal enfeksiyon gelişiminde iki temel faktör olarak patojen bakteriler ile gelişen kolonizasyon ve bozulmuş konak direnci bulunmaktadır. Enfeksiyon gelişiminde bu iki faktörün de birlikte yer alması gerekmektedir. Kolonizasyon için hastanede kalış süresinin uzaması ve durumu riskli hasta varlığı önemlidir. Antibiyotik kullanılması normal florayı baskılayıp patojen bakterilerle endojen kolonizasyona sebep olmaktadır. Kullanılan antibiyotiğin türü ve antibiyotik kullanım süresine bağlı olarak normal florada değişiklikler ortaya çıkmaktadır.<sup>18</sup> Endojen kolonizasyon gelişmesinden sonra, hastanın kendi mikrobiyotasındaki mikroorganizmalar enfeksiyon oluşturmaktadır. Tedavi amaçlı işlemler sırasında, mikrobiyota ile endojen kaynaklı kolonizasyonlar oluşabilmektedir. Endojen kolonizasyon oluşturan mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonun kontrolü güçtür. Damar içi kateter uygulamaları, idrar sondasının aseptik koşullarda takılmaması gibi girişimlerde cilt florasında bulunan mikroorganizmalar, uygulama bölgesinden sızarak kana ve yukarıya hareket ederek idrar yollarına geçip enfeksiyon oluşturabilmektedir.<sup>16</sup> Nozokomiyal kolonizasyonda gastrointestinal sistem, üst solunum yolları ve üriner sistem kaynak olabilmektedir. Bu bölgelerin kolonizasyonunda *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia* ve *Candida* türleri sık görülmektedir. Adezin reseptör etkileşimi belli bir yüzeydeki kolonizasyonu ve üzerinde bulunan bakterileri ifade etmekle birlikte dirençli nozokomiyal etkenler için önemli bir aşamayı belirtmektedir.

Ekzojen kolonizasyon ile oluşan enfeksiyonlar çevreden bulaşma ya da çapraz bulaşma yoluyla olur. Çapraz bulaşmada kaynak, diğer hastalar, ziyaretçiler ve hastane personelidir. Hastalar, çoğunlukla sağlık personelinin elleri ile genellikle antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar ile kolonize ya da enfekte olurlar. Sağlık personeli, nadiren bazı patojen mikroorganizmalar için rezervuar olabilir. Örnek olarak nazofaringeal ve burun mukozasında *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı ve ellerin Gram negatif basillerle kolonizasyonu verilebilir.<sup>19</sup> Çevreden bulaş ise kullanılan eşyalarla, tıbbi araçların uygulanmasıyla, hava, su, yiyecek ve içeceklerle olmaktadır. Çapraz kontaminasyonu etkileyen faktörler ise, invaziv aletlerin antisepsisinin düzeyi, ünitelerde yatan hasta sayısının fazlalığı ve yoğun bakıma başka birimlerde takip edilen dirençli bakteriler ile enfekte veya kolonize hastaların kabul edilmesidir.<sup>20</sup>

### **2.3. Klebsiella Türleri ve Özellikleri**

*Enterobacteriaceae* familyası içerisinde bulunan *Klebsiella* türleri değişik biyokimyasal özellikler taşımaktadır. Bazı türler hareketli iken bazıları hareketsizdir. Çoğu türler sitrat besiyerinde ve potasyum siyanürlü (KCN) buyyonda ürerler. Hiçbiri H<sub>2</sub>S oluşturmazlar ve fenilalanini deamine etmezler. Birkaçı üreyi yavaş olarak hidrolize eder. Hepsinin metil kırmızısı reaksiyonu negatif ve Voges-Proskauer reaksiyonu pozitifdir. Birkaçı dışında indol yapmazlar. Barsaklarda kolonize olmaktadırlar. Üriner sistem enfeksiyonu, solunum sistemi enfeksiyonu, yara enfeksiyonu ve kan dolaşım sistemi enfeksiyonu başlıca neden oldukları enfeksiyonlardır. Bu bakteriler sağlık hizmeti ile ilişkili ve patojen enfeksiyonların en başta gelen etkenlerindedir.<sup>21</sup> *Klebsiella* cinsinde, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Klebsiella planticola*, *Klebsiella terrigena*, *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella granulomatis*, *Klebsiella trevisani* ve *Klebsiella oxytoca* olmak üzere dokuz tür bulunmaktadır.<sup>22</sup> *Klebsiella pneumoniae* hareketsiz olup, Gram boyamada geniş basiller şeklinde görülmektedir. Polisakkarit kapsülü sayesinde katı besiyerinde büyük, mukoid koloniler oluşturmaktadır. Polisakkarit kapsülü sayesinde bakteri fagositozdan da korunabilmektedir.<sup>16</sup>

### 2.3.1. Tarihçesi

*Klebsiella* cinsi, adını 1900 lerin sonunda Almanya’da yaşamış bir mikrobiyolog olan Edwin Klebs’ten aldığı bilinmektedir. Daha sonraki yıllarda, genellikle ölümcül pnömoni tablosuna neden olan *K. pneumoniae*’yı, araştırmacı Carl Friedlander ayrıntılı bir biçimde tanımlandıktan sonra yıllarca “Friedlander basili” olarak adlandırılmıştır. Drancourt ve arkadaşları, 2001 yılında yayınladıkları makalede 16S rRNA ve rpoB genlerinin karşılaştırılmalı sekans analizleri ile *Klebsiella* cinsindeki taksonomik farklılıkları göstermişlerdir. Bu çalışma ile dokuz *Klebsiella* türü, heterojen özellik gösteren genusta 3 ayrı grupta tanımlanmıştır.

1. Grup: *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis*, *Klebsiella granulomatis*,
2. Grup: *Klebsiella trevisani*, *Klebsiella ornithinolytica*, *Klebsiella planticola*, *Klebsiella terrigena*,
3. Grup: *Klebsiella oxytoca*,<sup>22</sup>

### 2.3.2. Morfoloji ve Biyokimyasal Özellikler

*Klebsiella pneumoniae* sporsuz, hareketsiz, kısa uçları yuvarlak, laktoz fermantasyonu yapan bir bakteridir. Boyutları 1-2 µm boy ve 0.5-0.8 µm enden oluşmaktadır. Geniş kapsülü polisakkarit yapıdadır. Bakteriyolojik boyalarla iyi boyanan Gram negatif özelliktedir.<sup>23,24</sup> *Klebsiella* suşları, tekli, ikili ya da kısa zincir halinde bulunabilmektedir. MacConkey, buyyon, jeloz, kanlı jeloz, Xylose Lysine Deoxycholate (XLD), Eosine Methylen Blue (EMB) gibi besiyerlerinde ürerler. Fakültatif anaeropturlar. Optimal üreme ısısı 37°C, pH’ı ise 7.0 olup *K. pneumoniae* dışındaki suşlar 4-44°C’de üreyebilirler. Kapsül oluşturma şansı optimal üreme ısısından daha düşük sıcaklıklarda daha fazladır. Çoğu suş geniş kapsül oluşturarak, katı besiyerlerinde büyük (3-4 mm), mukoid, akıcı koloniler (M kolonileri) oluşturur. Yüzeyde yayvan bombeli veya dik jeloz bir üreme, besiyerinin dibine doğru ise dar bir üreme zonu görülmekte buna çivi gibi üreme de denmektedir. Suşlar arasında kapsül oluşturmayanlar düzensiz ve R tipi koloniler oluştururken, bazıları daha az kapsül oluşturarak S tipi koloniler görünümünde olmaktadır.<sup>25</sup>



*Klebsiella pneumoniae* suşlarının pekçoğu neredeyse bütün şekerleri gaz ve asit oluşturarak parçalarlar. En geç 4 gün içerisinde nişastayı gaz oluşturarak parçalıyor olmaları diğer enterik bakterilerden ayırt etmektedir. İndol yapmazlar. Metil kırmızısı deneyi negatifken, Voges Proskauer pozitifdir. Sitrata tek karbon kaynağı olarak kullanırlar. IMVIC testleri --++' tir. Üreaz pozitif olup, jelatini eritmezler. KCN'li besiyerlerinde ürerler ve lizinin dekarboksile ederler kuruluğa dirençli olan *Klebsiella* türleri, uzun süre organik maddeler içerisinde kurutulduklarında canlı kalabilme özelliğine sahiptirler.<sup>24</sup> *Klebsiella* türleri hücre yüzeyinde 2 tip antijen üretmektedir. Lipopolisakkarit yapıdaki O antijeni, diğeri ise kapsüler polisakkarit olan K antijenidir. Bu iki antijende patojeniteye katkı sağlar. Tanımlanan yaklaşık 77 K antijeni ve 9 O antijeni bulunmaktadır. İnsanlarda bilinen üç *Klebsiella* türü enfeksiyon oluşturmaktadır.<sup>28</sup>

### 2.3.3. Epidemiyoloji ve Yaptığı Hastalıklar

*Klebsiella pneumoniae* lobar pnömoni etkenlerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Fırsatçı patojenliği en sık, üst solunum yollarında kolonize olmuş bakterilerin aspirasyonu ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda, alkoliklerde ve diabetiklerde görülmektedir. Özellikle hastanede yatan, çeşitli kolaylaştırıcı faktörleri bulunan hastalar risk altındadır. Akciğer grafilerinde tipik lobar infiltrasyon içeren akciğer grafileri bulunmakta olup nekrotik ve hemorajik lezyonu vardır.<sup>23,24</sup> *Klebsiella pneumoniae* ayrıca enterit, menenjit (infantlarda), idrar yolu enfeksiyonları, cerrahi yara enfeksiyonları ve bakteriyemi gibi çeşitli enfeksiyonlara da sebep olabilmektedir. *Klebsiella ozanae* ve *K. rhinoscleromatis* nadir izolatlar olup *K. pneumoniae*'nin alt türleri olarak sayılır. *Klebsiella ozanae*, ozena adı verilen atrofik rinit türünde, *K. rhinoscleromatis* ise rinoskleromanın granülatöz hastalık etkeni olarak görülmektedir. *Klebsiella*, nozokomiyal enfeksiyon oluşturan önemli patojenlerden birisidir.<sup>21</sup> Nozokomiyal idrar yolu enfeksiyonlarında çoğu kez ürolojik bir inceleme veya uygulama sonrası oluşabilmektedir. Bakteriyemiye çok defa damar içi kateter uygulaması, bağırsaktan translokasyon veya akciğer enfeksiyonu neden olmaktadır. *Klebsiella pneumoniae* ile menenjit, safra kesesi enfeksiyonu, çeşitli organlarda abse oluşumu gibi enfeksiyonlar da meydana gelir ve organa özel klinik belirtiler vermektedir.<sup>25 26,27</sup>

## **2.4 Bakterilerde Direnç Mekanizmaları**

Direnç; bir mikroorganizmanın, antimikrobiyal ajanın yok edici veya çoğalmasını engelleyici etkisine karşı koyabilme kapasitesidir. Mikroorganizmanın dirençli olma özelliği farklı sebeplerden kaynaklanabilmektedir. Bunlar doğal direnç ya da edinsel direnç olarak adlandırılmaktadır.

### **2.4.1. Doğal (İntrinsik) Direnç**

Bir türün tüm üyelerinin genetik özellikleri ve biyokimyasal özelliklerine bağlı olarak ilacın hedefi olan yapıyı içermemesi veya kimyasal yapısındaki farklılıklar nedeniyle doğal olarak bunlara karşı düşük seviyede geçirgenlik göstermesidir. Örneğin; penisilin gibi hedefi bakterinin hücre duvarı olan bir antibiyotiğin, hücre duvarı olmayan bakteri üzerinde etkili olmaması beklenmektedir. Ayrıca, antibiyotiğin yapısı nedeniyle etki göstereceği bakteri hücrelerine girememesi nedeniyle de direnç oluşmakta ve bu sebeple etkisini sınırlandırmaktadır. Örneğin; makrolid grubu antibiyotikler stoplazmik hedefe ulaşabilmek ve hücre duvarından geçebilmek için çok büyük olduklarından, Gram negatif bakteriler makrolid grubu antibiyotiklere doğal dirençlilerdir.

### **2.4.2. Edinsel direnç**

Mikroorganizmadaki genetik ve biyokimyasal değişikliklerin oluşturduğu direnç mekanizmalarıdır.

#### **2.4.2.1. Antibiyotiğin inaktive edilmesiyle gelişen direnç**

Bu savunma mekanizması antibiyotiği değiştiren ya da bozan enzim üretimini içermesine bağlı olarak gelişmektedir. İnaktivasyon, hidrolitik enzimler, grup transferi ve redoks mekanizması ile gerçekleşmektedir. Antibiyotiğin enzimatik yoldan yıkımı ya da inaktivasyonu ile direnç kazanılan en önemli antibiyotik gruplarını kloramfenikol ve beta-laktam antibiyotikler oluşturmaktadır.<sup>29</sup>

#### **2.4.2.2. Hedef molekül değiştirilerek oluşan direnç**

Bir antibiyotiğin etki gösterebilmesi için etki mekanizması hangisi olursa olsun bakteride belirli moleküllerle birleşerek, bakterinin işlevlerini engellemesi gerekmektedir. Bu nedenle bakteri hücrelerinde antibiyotik için hedef olan ve antibiyotiğe afinite gösteren moleküller bulunmaktadır.

Hedef moleküllerin yapısındaki değişiklikler antibiyotiğe afiniteyi azaltarak bakterinin antibiyotik varlığında da üremesine sebep olmaktadır. Hedef bölgenin modifikasyonu sonucunda antibiyotiğin hedefe uygun şekilde bağlanamaması sonucunda direnç oluşmaktadır.<sup>30</sup>

#### **2.4.2.3. Hücre duvarı geçirgenliğinin değişimi ve aktif pompa sistemleri ile oluşan direnç**

Antibiyotiklerin hücre içi seviyelerini en aza indirgeyen aktif pompa sistemleri, antibiyotiklerin hücre dışına atılmasını sağlayan membran proteinleri olarak bilinmektedir. Hücre membran geçirgenliğinin azalması hücreye antibiyotiğin girişini azaltır. Girişin azalması ve aktif atılım, önemli birçok bakterinin düşük düzeyde direnç geliştirmesine sebep olmaktadır.<sup>31</sup>

#### **2.4.2.4. Diğer mekanizmalar sonucu gelişen direnç**

Bakterilerin bir kısmı spesifik bazı antibiyotiklere karşı dayanıklı olmak için metabolizmalarındaki enzimleri bloke edebilmekte, kimyasal reaksiyonlara girerek etkili olan antibiyotiklere karşı hedef olan enzimlerini ya da metabolizmalarındaki kimyasal reaksiyon dizilerini değiştirebilmektedir. Bu mekanizmaya trimetoprim ve sulfonamide karşı oluşturulmuş bakteri direnci örnek verilebilir.<sup>32</sup>

Diğer bir direnç türü de biyofilm oluşumudur. Biyofilm oluşturan bakterilerde en önemli özellik, konak yanıtından kurtulup antibiyotik tedavisine dirençli olmalarıdır. Biyofilm oluşumuna bağlı olarak antibiyotik direncine sebep olan 3 temel mekanizma bildirilmiştir.

1. Antibiyotiğin biyofilme nüfuz edememesi
2. Biyofilmdeki bakterilerin yavaş üreme fazına girmeleri
3. Biyofilmdeki değişen kimyasal ortam ile persiste hücrelerdir.<sup>33,34</sup>

Antimikrobiyal ajanlara karşı direnç için genetik belirleyiciler, plasmidlerde veya bakteriyel kromozom üzerinde bulunabilmektedir.<sup>35</sup>

## 2.5. Beta-Laktamazların Sınıflandırılması

### 2.5.1. $\beta$ -laktam antibiyotikler

1928 yılında Alexander Fleming, kültürdeki bakterilerin üremesini *Penicillium* küfünün inhibe ettiğini gözlemlemiş olmasına rağmen, ilk defa penisilin 1941 yılında stafilokok ve streptokok enfeksiyonu gelişen hastaların tedavisinde kullanılmıştır.

$\beta$ -laktam antibiyotikler birçok enfeksiyon hastalığının tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu gruptaki antibiyotikler:

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Monobaktamlar
- Karbapenemler
- $\beta$ -laktamaz inhibitör kombinasyonları

$\beta$  -laktam halkası ana yapıyı oluşturur ve antimikrobiyal etkinliğin gerçekleşmesindeki faktördür. Farmakolojik özellikleri ve antibakteriyel spektrumu yan zincirler belirlemektedir.<sup>36</sup>  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin tümü bakterinin hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösterir.<sup>37</sup> Bakterinin hücre zarının iç yüzeyinde bulunan penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak bakterinin hücre duvarı biyosentezindeki terminal transpeptidasyonuna engel olurlar. Sonuç olarak bakterilerde lizis ve otolitik enzimlerin aktivasyonunun neticesi olarak bakterisidal etki göstermektedirler.<sup>36</sup>

### 2.5.2. $\beta$ - laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları

Bakteriler  $\beta$ - laktam grubu antibiyotiklere karşı dört temel mekanizma ile direnç geliştirebilmektedir.

#### 2.5.2.1. Antibiyotiğin bakteri hücre zarına geçirgenliğin azalması (penetrasyonunun önlenmesi)

$\beta$ - laktam molekülleri Gram negatif bakterilerdeki dış membranı "*outer membrane protein*" (OMP) isimli, porin proteinlerinden meydana gelen porlar yolu ile geçer. Porinlerin sayıları ve özellikleri ile antibiyotiğe ait özellikler hücre içine geçiş hızını belirler. Bakteriler porin kanallarının yapılarında değişiklik yaparak veya azaltarak antibiyotiğin hücre içine geçişini azaltır ya da tamamen engel olmaktadır.

### **2.5.2.2. Antibiyotiğin özel pompa mekanizmaları ile periplazmik aralıktan dışarı atılması**

Bakteri hücresinden antibiyotiklerin atılımı, antibiyotiklerin hücre içi yoğunluğunu azaltmak için bakterilerin kullandığı enerji bağımlı bir mekanizmadır.

Son yıllarda pekçok bakteride çoklu antibiyotik direncine neden olan plazmid veya kromozom kontrolünde farklı atım pompaları tanımlanmıştır.

### **2.5.2.3. PBP'lerde oluşan değişiklik ile $\beta$ - laktam bağlanma afinitesinde azalma (intrinsik direnç)**

Bakterinin yeni bir PBP sentezlemesi ile oluşmaktadır. En çok bilinen örnek ise *S. aureus*'daki metisilin direncidir. Kromozomdaki *mecA* geni tarafından sentezlenen PBP2a ile bakteri tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı düşük afinite göstermektedir.

### **2.5.2.4. $\beta$ -laktamaz üretimi**

Antibiyotiği,  $\beta$ - laktam halkasını hidrolize ederek inaktif duruma getirir. Özellikle Gram negatif bakterilerde görülen en yaygın ve en önemli direnç mekanizmasıdır.<sup>36,38</sup>

$\beta$ -laktamazlar aminoasit yapısına göre Ambler tarafından önerilen sınıflandırma ile  $\beta$ -laktam antibiyotikleri hidroliz etme aktivitesi ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörü duyarlılığına göre de Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırması ile sınıflandırılmaktadır (Tablo 1)<sup>39</sup>

**Sınıf A enzimler (Bush Grup 2):** Bu grup penisilinazlar  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerine duyarlılık göstermektedir. Örnek olarak sıklıkla *E. coli* ve *K. pneumoniae* tarafından üretilen penisilin direnci oluşturan Grup 2b verilebilir.

**Sınıf B enzimler (Bush Grup 3):** Sefalosporinleri, karbapenemleri ve penisilinleri hidrolize edebilmek için kullanan metallo-beta-laktamazlardır (MBL). MBL üretimi bakteriye sefalosporinlere, karbapenemlere ve penisilinlere direnç gösterme özelliğini sağlamaktadır. MBLyi kodlayan *bla* genleri birçok türde genetik yapılar (plazmid, kromozom, integron vb.) üzerinde bulunmaktadır.

**Sınıf C enzimler (Bush Grup 1):** Moleküler sınıflamada kromozomal olarak kodlanan AmpC tipi  $\beta$ - laktamazları tanımlamaktadır ve *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *P. aeruginosa* ve *Serratia marcescens* 'de bulunur. C sınıfı  $\beta$ -laktamaz üreten bakteriler penisilinlere,  $\beta$ - laktamaz inhibitörlerine, sefoksitine, seftazidime, sefotetana, sefotaksime ve seftriaksona dirençli bakterilerdir.

**Sınıf D enzimler (Bush Grup 2f);** Oksasilini inaktive edebilen  $\beta$ -laktamazlardır. Bu nedenle OXA beta-laktamaz veya oksasilinaz olarak isimlendirilirler. OXA beta-laktamaz üretimi penisilinlere, geniş spektrumlu sefalosporinlere veya karbapenemlere direnci oluşturmaktadır.<sup>40,41</sup>

**Tablo1.** Beta-laktamazların sınıflandırılması<sup>39</sup>

Bush Jacobs Medeiros	1989 Bush grubu	Richmond-Sykes	Mitsubishi sınıfı <sup>a</sup>	Molekül sınıfı	Tercih edilen substrat	CAb	EDTA	Enzimler
1	1	la, lb, ld	CSase	C	Sefalosporinler	-	-	Gram negatif bakterilerin AmpC; MIR-1
2a	2a	Yok	PCase V	A	Penisilinler	+	-	Gram pozitif bakterilerin penisilinazları
2b	2b	III	PCase I	A	Penisilinler, Sefalosporinler	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2b'	Yok (sadece IV deki K1)	CXase	A	Penisilinler, dar ve geniş spektrum sefalosporinler, monobaktamlar	+	-	TEM-3 ile TEM-26, SHV-2 ile SHV-6, <i>Klebsiella oxytoca</i> K1.
2br	Yok	Yok	Yok	A	Penisilinler	±	-	TEM-30 ile TEM-36, TRC-1
2c	2c	II, V	PCase IV	A	Penisilinler, karbenisilin	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	2d	V	PCase II PCase III	D	Penisilinler, kloksasilin	±	-	OXA-1 ile OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	2e	lc	CXase	A	Sefalosporinler	+	-	<i>Proteus vulgaris</i> 'in induklenebilir sefalosporinazları
2f	Yok	Yok	Yok	A	Penisilinler, sefalosporinler, Karbapenemler	+	-	<i>Enterobacter cloacae</i> 'nin NMC-A'sı, <i>Serratia marcescens</i> 'in Sme-1'i
3	3	Yok	Yok	B	Birçok $\beta$ -laktam, Karbapenemler dahil	-	+	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 'nin L1'i <i>Bacteroides fragilis</i> 'in Ccra'sı
4	4	Yok	Yok	ND <sup>c</sup>	Penisilinler	-	?	<i>Pseudomonas cepacia</i> 'nin penisilinazı

<sup>a</sup> CSase sefalosporinaz, PCase penisilinaz, CXase sefuroksimi hidrolize eden  $\beta$ -laktamaz

<sup>b</sup> CA klavulanik asit

<sup>c</sup> ND belirlenmemiş

## 2.6. Karbapenemler ve direnç mekanizmaları

### 2.6.1. Karbapenemler

Karbapenemler, mikroorganizmanın hücre duvarı sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösteren beta-laktam antibiyotik sınıfındandır. *Streptomyces cattleya* adlı toprak organizmasından üretilen tienamisin derivativesidir. Karbapenemler, penisilinlerden 1. pozisyondaki sülfür yerine karbon atomu olması ve beş üyeli tiazolidin halkasında C2 ve C3 arasında çift bağ bulunması ile farklıdır.<sup>42</sup> Karbapeneme C6'da bulunan *trans-1 $\alpha$ -hidroksietil* yan zinciri geniş spektrumlu olmasını ve dayanıklı olması özelliğini kazandırır. Karbapenemler hücre duvar sentezini penisilin bağlayan proteinleri (PBP) bağlayarak inhibe ederler. Gram negatif bakterilerin dış membranını porin adı verilen dış membran proteinleri ile geçerek periplazmik aralığa ulaşırlar. Periplazmik aralıktan geçtikten sonra PBP'lere kalıcı olarak bağlanır. Birçok bakterinin PBP'lerine afinitesi olması karbapenemlerin geniş spektrumlu olmasına katkı sağlar.<sup>43</sup> Karbapenem grubundan meropenem, imipenem, ertapenem ve doripenem klinik kullanım için Amerika'da, panipenem, biapenem ve tebipenem ise Japonya'da onay almıştır.<sup>44</sup> Karbapenemler oral emilim yeterli olmadığından parenteral kullanılır. Karbapenemlerin tümü renal yolla elimine edilir bu sebeple renal fonksiyonları azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekmektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Doku penetrasyonları ve tüm vücut bölümlerine dağılımları iyidir. Karbapenemler genel olarak iyi tolere edilirler. Herhangi bir majör yan etki için özel eğilim beklenmez. Hastaların %1-3'ünde en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve döküntüdür. Tüm karbapenemler yapılarının  $\gamma$ -aminobutirik asit (GABA) ile olan benzerliği nedeniyle nöbet gelişimi GABA reseptör antagonisti etki ile ilgilidir. Nörolojik komorbiditesi olan hastalarda veya renal yetmezliği olan hastalarda risk artmıştır. İmipenem kullanılan hastalarda nöbet gelişimi sıklığı daha fazla görülmektedir (%1-2).

Karbapenemler etkinliklerinin geniş spektrumlu olmaları nedeniyle bakteriyemi, intraabdominal enfeksiyonlar, hastane kökenli pnömoni, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, komplike üriner sistem enfeksiyonları, obstetrik jinekolojik enfeksiyonlar gibi birçok orta-ciddi enfeksiyon tablosunda çoğunlukla kullanılmaktadır.

Bakteriyel menenjit için onaylanmış tek karbapenem meropenemdir. Ertapenemin ise *P. aeruginosa*'ya karşı etkinliği yoktur. Karbapenemlere doğal dirençli bakteriler *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium indologenes* ve *Elizabethkingia meningoseptica*'dır.<sup>37</sup>

### 2.6.2. Karbapenemlerde direnç mekanizmaları

Karbapenemlere direnç, bir veya daha fazla direnç mekanizmalarının kombinasyonları ile meydana gelmektedir.

1. Karbapenemleri hidrolize eden beta laktamaz üretimi
  - a. İntrinsik, kromozomal karbapenemazlar
  - b. Kazanılmış (akkiz) karbapenemazlar

**Sınıf A karbapenemazlar;** Bu sınıfın başlıca üyeleri *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), imipenemhidroliz (IMI), nonmetalloenzim carbapenemase (NMC), *Serratia marcescens* enzim (SME) ve Guyana extended spectrum (GES) enzimleridir. KPC enzimi en yaygın ve klinik olarak en önemli olan enzimdir. Transfer edilebilir plazmidler üzerinde bulunması ve sefotaksim gibi aminotiazoloksim sefalosporinleri hidrolize ediyor olması bu enzimi diğerlerinden ayıran en belirgin özellikleridir. Plazmid üzerinde bulunması sebebi ile çok hızlı yayılım göstermekte ve salgınlardan sorumlu olabilmektedir. Birçok varyantı tanımlanmıştır. KPC enzimi öncelikle *K. pneumoniae*'de bulunmakla birlikte *Enterobacteriaceae* grubundan *E. coli*, *Enterobacter* türleri, *Salmonella enterica*, *Proteus mirabilis* gibi diğer üyelerde ve *Acinetobacter baumannii* ile *P. aeruginosa* suşlarında da bulunabilmektedir.

**Sınıf B karbapenemazlar:** Tüm karbapenemazlar içinde en sık saptanan grup diğer adı metallo-betalaktamazlar olan gruptur. Doğal dirençle ilişkili enzimleri kromozomal olarak bulunan enzimlerdir. *Aeromonas hydrophilia*, *S. maltophilia* gibi patojenlerde bulunmaktadırlar ve transferleri kolay olmadığından ciddi sorun oluşturmazlar. Kazanılmış dirençle ilişkili olan ve özellikle son yıllarda giderek artan oranda izole edilen VIM, IMP, GIM, SIM gibi MBL'leri kodlayan genler integronlarda yer almaktadır ve kolaylıkla bakteriler arasında transfer edilebilmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *A. baumannii*'de *Enterobacteriaceae* üyelerine göre MBL varlığı daha çok yaygındır. İlk MBL1991 yılında Japonya'da tanımlanan IMP-1'dir. 2009 yılında Hindistan'da New Delhi Metallo-betalaktamaz (NDM-1) ilk olarak tespit edilmiştir.



Bu MBL'ı kodlayan gen çok mobil bir bölgede yer alması nedeniyle KPC'e ile kıyaslandığında çok daha karmaşık ve öngörülemez yayılım göstermektedir. NDM-1 taşıyan bakteriler genellikle tüm antibiyotiklere tigesiklin ve kolistin dışında dirençlidir.

**Sınıf C karbapenemazlar:** Kromozomal AmpC enzimlerinin aşırı üretiminin özellikle dış membran porin değişimleri ile birleştiğinde karbapenem direncine neden olması karbapenem direnç mekanizmalarından en sık görüleni olarak bilinmektedir.

**Sınıf D karbapenemazlar:** Bu sınıfta yer alan OXA tipi olarak da isimlendirilen enzimler beta-laktamaz inhibitörleri ile farklı oranda inhibe olabilmektedir. 100'den fazla tanımlanmış OXA enziminden 50 kadarı karbapenemaz aktivitesi göstermektedir. 1993 yılında karbapenemaz aktivitesi olan ilk OXA  $\beta$ -laktamaz bir *A. baumannii* suşunda saptanmıştır ve 1998 ve sonrası dünya çapında pekçok klinik örnekte tespit edilmiştir. OXA enzimlerinin pekçok alt türü bulunmaktadır. 2001 yılında, İstanbul'da bir hastada karbapenemler de olmak üzere çok ilaca dirençli olduğu saptanan bir *K. pneumoniae* izolatu tespit edildi. Bu izolatta, yeni OXA-tipi  $\beta$ -laktamaz saptanarak bu enzim OXA-48 olarak isimlendirildi. Bu enzim *K. pneumoniae* ve diğer *Enterobacteriaceae*'de yaygınlaşmış ve *A. baumannii*'de de bildirilmiştir. OXA-48 enziminin meropeneme göre imipeneme karşı çok daha yüksek oranda hidrolitik aktivitesi olduğu bildirilmektedir.<sup>43, 45, 46</sup> Gram negatif bakterilerde tek bir mekanizma belirgin direnç için yeterli olmayabilir. Permeabilitenin bozulması, betalaktamaz üretimi, effluksun artması ile belirgin direnç ortaya çıkabilir.<sup>44,47</sup> Karbapenemleri hidrolize eden enzimler karbapenemazlar olarak isimlendirilmiş olsada bütün  $\beta$ -laktam grubu antibiyotikleri hidrolize etmekte olup çoğunlukla mevcut olan  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler.<sup>45</sup>

Aminoasit dizilimi ile ilişkili olan Ambler sınıflamasına göre karbapenemler sınıflandırıldığında sınıf A, C ve D  $\beta$ -laktamazlar aktif bölgelerinde serin rezidüsü taşıırken etkinlik için sınıf B enzimde çinko varlığına ihtiyaç vardır ve bu nedenle MBL olarak isimlendirilmektedir. Nozokomiyal patojenler arasında Sınıf A, B ve D klinik önemi en fazla olanlardır.<sup>48</sup> Ülkemizde, *K. pneumoniae*'da sınıf D beta laktamazlardan OXA-48 üretimi baskın karbapenem direnç mekanizması olarak görülmektedir.<sup>49</sup>

### 2.6.3. Karbapenem direncinin saptanması

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarının doğru şekilde tanımlanması hasta güvenliği açısından önemlidir. Karbapenem direncinden sorumlu olduğu bilinen KPC, SME, GMC gibi çok sayıda enzim bulunmaktadır. Sınıf A GSBL'ler ile geçirgenlikte azalma olması da karbapenemaz enzimleri dışında karbapenem direncine sebep olabilen mekanizmalardandır. Bu nedenle karbapenemlerdeki direnci belirlemek için imipenem, ertapenem ve meropenem duyarlılıkları birlikte değerlendirilmelidir. Geçmiş yıllarda uygulanan Modifiye Hodge Testi günümüzde karbapenemaz varlığını saptamada uygun görülmemektedir. Bunun yerine Carba NP, Karbapenem inaktivasyon metodu (CIM testi) gibi fenotipik yöntemler ve moleküler yöntemlerin kullanılması önerilmektedir. Karbapenem direncini belirlemede güncel rehberler imipenem, meropenem ve ertapenem zon çapları ya da MİK değerlerine göre karbapenem duyarlılığının bildirilmesini önermektedir. Dirençten sorumlu mekanizmanın belirlenmesi ise epidemiyolojik çalışmalar açısından önemlidir.<sup>50,51</sup>

### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu 2018/32 numaralı izni ile yapılmıştır. Çalışmaya Kasım 2014-Kasım 2015 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi yoğun bakım ünitelerinde, 72 saat ve üzeri süre ile yatan ve yatışları devam eden hastalardan mikrobiyoloji laboratuvarına rutin olarak gönderilen 190 hastadan alınan 287 rektal sürüntü örneği dahil edilmiştir.

Hastalara ait veriler retrospektif olarak, hastane otomasyon sistemine kayıtlı bilgiler ve/veya dosya taraması ile tespit edilmiştir. Veriler çalışma için hazırlanan formlara kaydedilmiştir. Bu çalışma formunda; hastaların yaşı, cinsiyeti, dosya numarası, yattığı servisi, hastaneye yatış tarihi, yoğun bakım ünitesine yatış tarihi, yatak numarası, yatış tanısı, altta yatan hastalıkları, malignite varlığı, diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, immunsupresyon, proton pompa inhibitörü kullanımı, transfüzyon, total parenteral beslenme (TPN), invaziv girişimler olarak üriner katater varlığı, entübasyon, periferik venöz katater (PVK), santral venöz katater (SVK) uygulamaları, hemodiyaliz uygulanması, yattığı tarihten rektal sürüntü örneği alınmaya kadar geçen sürede kullandığı antibiyoterapileri kayıt edilmiştir.

### 3.1 Bakteri izolasyonu ve identifikasyonu

Mikrobiyoloji laboratuvarına rutin olarak gönderilen rektal sürüntü örnekleri Eosine Metylen Blue (EMB) ve % 5 Koyun Kanlı Agara (Oxoid, İngiltere) ekildikten sonra 36°C de inkübe edilmiştir. Besiyerinde üreyen Gram negatif bakterilerin identifikasyonu konvansiyonel yöntemler (Three sugar iron (TSİ), sitrat, üre, Simon's indol motilite agar (SİM) kullanılarak) ve/veya Vitek otomatize sistem (Biomeriux, Fransa) ile yapılmıştır (Şekil 1).

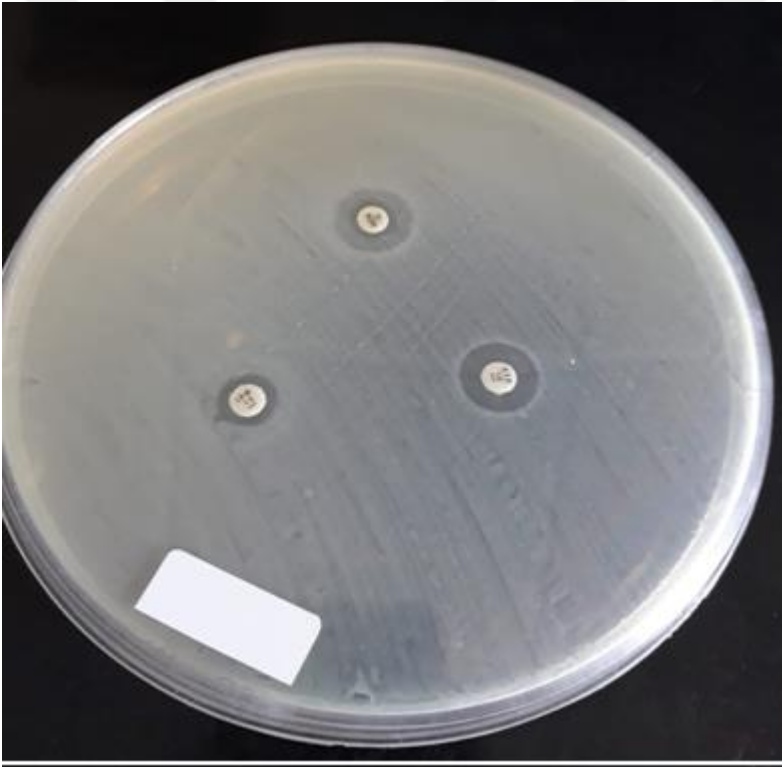


Şekil 1. *Klebsiella pneumoniae*'nin sitrat, TSİ, üre, SİM besiyerinde üremeleri

## 3.2. Karbapenem Direncinin Saptanması

### 3.2.1. Disk Difüzyon Yöntemi

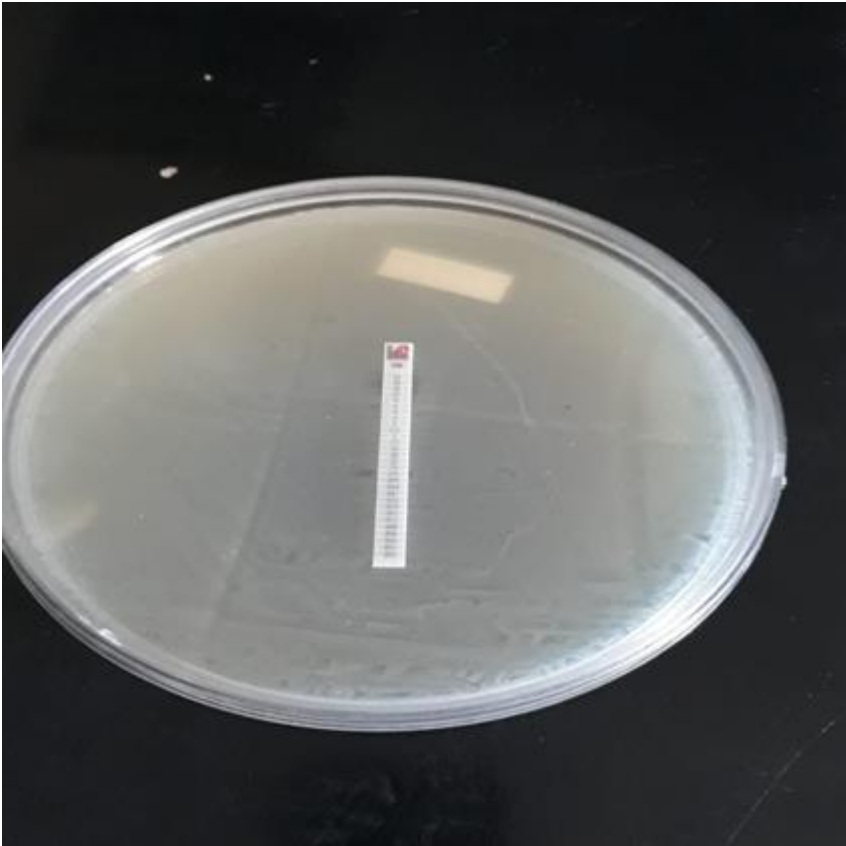
Kültür plaklarında üremiş olan bakteri kolonilerinden steril bir eküvyonla 0.5 Mc Farland bulanıklık oluşturacak şekilde alınarak steril serum fizyolojik içerisinde süspansiyon oluşturuldu. Mueller Hinton agar plaklarına (Oxoid, İngiltere) uygun şekilde yayıldı. İmipenem (10 µg), meropenem (10 µg) ve ertapenem (10 µg) diskleri aralarında 25 mm mesafe olacak şekilde yerleştirildi. Daha sonra bu plakların 36 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonunu takiben antibiyotik disklerinin etrafında oluşan inhibisyon zon çapları ölçüldü (Şekil 2). Elde edilen sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Insitute (CLSI) 2013 kriterlerine göre değerlendirildi.<sup>52</sup>



Şekil 2. Karbapenem direncinin disk difüzyon yöntemiyle belirlenmesi

### 3.2.2. Agar Gradyent Test (E-Test)

Kültür plaklarında üremiş olan bakteri kolonilerinden steril bir eküvyonla 0.5 Mc Farland bulanıklık oluşturacak şekilde alınarak steril serum fizyolojik içerisinde süspansiyon oluşturuldu. Mueller Hinton agar plaklarına (Oxoid, İngiltere) homojen olarak yayıldı. Plakların kuruması beklendikten sonra üzerlerine gittikçe artan konsantrasyonlarda antibiyotik emdirilmiş şeritlerden (Biomeriux, Fransa) yerleştirildi. 35 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonu sonrası MİK değerleri belirlendi.<sup>52</sup> Gradyent test değerlendirmesinde keskin sınır varlığında üremenin strip ile kesiştiği nokta, keskin sınır yokluğunda ise buğu şeklindeki üremeler ve mikrokoloniler dikkate alınarak okundu. Değerlendirmeler, iki farklı kişi tarafından çift kör olarak yapıldı. (Şekil 3)



Şekil 3. Karbapenem direncinin agar gradient test ile belirlenmesi

### **3.3.İstatiksel Analiz**

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik veriler frekans ve yüzde şeklinde özetlendi. Enfeksiyon etkenlerinin pozitifliklerinin yıllara, cinsiyete, risk faktörlerine, kliniğe ve kullanılan antibiyotik grubuna göre farklılığını değerlendirmede ki-kare testi uygulandı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 101'i (%53) erkek 89'u (%47) kadın toplam 190 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 51'i (%27) 0-18 yaş, 11'i (%6) 19-35 yaş, 33'ü (%17) 36-65 yaş, 95'i (%50) 65 yaş üzeri yaş grubunda olup yaş ortalaması 51,40± 33,81 idi. KDKP üremesi 11 (%6) hastada saptanmış olup bu üremeler kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

	KDKP kolonizasyonu olan		KDKP kolonizasyonu olmayan		Toplam		P değeri
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							0.473
Kadın	4	4,5	85	95,5	89	100	
Erkek	7	7	94	93	101	100	
Yaş							<b>0.002</b>
0-18	<b>9</b>	<b>18</b>	42	82	51	100	
19-35	-	-	11	100	11	100	
36-65	-	-	33	100	33	100	
> 65	2	2	93	98	95	100	

KDKP: Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*

Çalışmaya dahil edilen hastaların 167 (%88)'sinde altta yatan hastalık mevcut iken 22 (%12)'sinde altta yatan bir hastalık yoktu. Prematüre olanlarda KDKP kolonizasyonunun diğer hastalığı olanlardan anlamlı şekilde fazla olduğu saptanmıştır. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların altta yatan hastalık gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.



**Tablo 3.** Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların altta yatan hastalık gruplarına göre dağılımı

	KDKP kolonizasyonu olan		KDKP kolonizasyonu olmayan		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	N	%	
Prematüre	6	17	30	83	36	100	<b>0.000</b>
Akciğer hastalığı	2	15	11	85	13	100	
Nörolojik hastalık	1	4	23	96	24	100	
Malignite	1	9	10	91	11	100	
Kalp hastalığı	-	-	15	100	15	100	
Sıvı elektrolit bozukluğu	-	-	68	100	68	100	
Hastalık yok	1	4	22	96	23	100	
Toplam	11	6	179	94	190	100	

KDKP: Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*

Çalışmada dirençli bakteri kolonizasyonuna neden olabilecek bazı risk faktörlerinin KDKP kolonizasyonu saptanan ve saptanmayanlardaki durumu araştırılmıştır. Kan transfüzyonu uygulanmasının KDKP kolonizasyonu saptananların tamamına yapıldığı görülmüş olup, KDKP kolonizasyonu saptanmayanlardan anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Üriner kateter uygulaması ve proton pompa inhibitörü kullanmanın ise KDKP kolonizasyonu saptanmayanlarda anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Ancak KDKP kolonizasyonu saptanan 11 hastanın dokuzu yenidoğandı ve yeni doğanlarda üriner kateter uygulaması ve proton pompa inhibitörü kullanımı olmadığından, yenidoğanlar çıkarılarak yapılan değerlendirmede üriner kateter uygulaması ve proton pompa inhibitörü kullanmanın risk faktörü olmadığı saptanmıştır (p=1,000, p= 1.000). Hemodiyaliz uygulaması, periferik venöz kateter uygulaması, entübasyon uygulaması gibi girişimsel diğer yöntemlerin KDKP kolonizasyonu saptananlarla saptanmayanlarda benzer olduğu tespit edilmiştir. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların risk faktörlerine göre dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Ayrıca KDKP kolonizasyonu saptanan 11 hastanın dokuzu yenidoğan olduğu için risk faktörleri yenidoğanlar için Tablo 5'te ayrı olarak değerlendirilmiştir. Yenidoğanlarda santral venöz kateter, kan transfüzyonu ve total parenteral nutrisyon uygulamalarının KDKP kolonizasyonu için risk oluşturdukları saptanmıştır.

**Tablo 4.** Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların risk faktörlerine göre dağılımı

Risk faktörleri	KDKP kolonizasyonu olan		KDKP kolonizasyonu olmayan		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Antibiyotik kullanma	11	100	176	96	183	96	1,000
Hemodiyaliz uygulanması	-	-	23	13	23	12	0,366
Santral venöz kateter uygulanması	8	73	93	52	100	53	0,223
Periferik venöz kateter uygulanması	11	100	178	99	189	99,5	1,000
Entübasyon uygulaması	10	91	132	74	142	75	0,296
Üriner kateter uygulaması	2	18	135	75	137	72	0,000
Diyabet varlığı	1	9	29	16	30	16	1,000
Kan transfüzyonu uygulanması	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>107</b>	<b>60</b>	118	62	<b>0,007</b>
Proton pompa inhibitörü kullanımı	2	18	138	77	140	74	0,000
İmmünosupresif tedavi	1	9	69	39	70	37	0,057
Böbrek yetmezliği	-	-	38	21	38	20	0,125
Solunum yetmezliği	4	36	73	41	77	40,5	1,000
Kalp yetmezliği	2	18	46	26	48	25	0,733
TPN uygulaması	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>106</b>	<b>59</b>	<b>117</b>	<b>62</b>	<b>0,007</b>

TPN: Total parantral nutrisyon

**Tablo 5.** Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan yenidoğanlarda risk faktörleri

Risk faktörleri	KDKP kolonizasyonu olan		KDKP kolonizasyonu olmayan		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Antibiyotik kullanma	9	100	37	88	46	90	0,571
Hemodiyaliz uygulanması	-	-	1	2	1	2	1,000
Santral venöz kateter uygulanması	<b>6</b>	<b>67</b>	<b>10</b>	<b>24</b>	<b>16</b>	<b>31</b>	<b>0,020</b>
Periferik venöz kateter uygulanması	9	100	42	100	51	100	1,000
Entübasyon uygulaması	8	89	22	52	30	59	0,064
Üriner kateter uygulaması	-	-	1	2	1	2	1,000
Kan transfüzyonu uygulanması	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>16</b>	<b>38</b>	25	49	<b>0,001</b>
Proton pompa inhibitörü kullanımı	-	-	4	10	4	8	1,000
İmmünosupresif tedavi	-	-	8	19	8	16	0,322
Böbrek yetmezliği	-	-	1	2	1	2	1,000
Solunum yetmezliği	2	22	8	19	10	20	1,000
Kalp yetmezliği	-	-	2	5	2	4	1,000
TPN uygulaması	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>28</b>	<b>67</b>	<b>37</b>	<b>73</b>	<b>0,049</b>

TPN: Total parantral nutrisyon

Antibiyotik kullanımının KDKP kolonizasyonu ile ilişkisi incelendiğinde, KDKP kolonizasyonu olanlarda glikopeptid kullanım oranının (% 64) KDKP kolonizasyonu olmayanlardan (%30) anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Yine KDKP kolonizasyonu olanlarda beta-laktam, kinolon, antifungal, tetrasiklin ve makrolid grubu antibiyotikleri kullanma oranlarının KDKP kolonizasyonu olmayanlarla benzer olduğu görülmüştür ( $p>0,05$ ). Ayrıca yoğun bakım ünitesinde en fazla kullanılan antibiyotik grubunu % 95 oranıyla beta-laktamların oluşturduğu saptanmıştır ( $p=0.000$ ). Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastalarda kullanılan antibiyotik gruplarının dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastalarda kullanılan antibiyotik gruplarının dağılımı

Antibiyotik Grubu	KDKP kolonizasyonu olan		KDKP kolonizasyonu olmayan		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Beta-laktam	11	100	169	94	180	95	1,000
<b>Glikopeptid</b>	7	64	54	30	61	32	<b>0,040</b>
Kinolon	4	36	26	15	30	16	0,075
Antifungal	2	18	17	9	19	10	0,303
Tetrasiklin	-	-	15	8	15	8	1,000
Makrolid	-	-	14	8	14	7	1,000

Yoğun bakım üniteleri incelendiğinde çocuk ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde KDKP kolonizasyonu 9 (%18) hastada saptanmış olup diğer yoğun bakım ünitelerinden anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p=0,001). Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların bulunduğu kliniklere göre dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* kolonizasyonu olan ve KDKP kolonizasyonu olmayan hastaların bulunduğu kliniklere göre dağılımı

Klinik	KDKP kolonizasyonu olan		KDKP kolonizasyonu olmayan		Toplam		p değeri
	n	%	n	%	n	%	
Dahili Y.B.	1	2	55	98	56	100	<b>0,001</b>
Reanimasyon Y.B.	1	2	57	98	58	100	
Beyin Cerrahi Y.B.	-	-	25	100	25	100	
Çocuk ve Yenidoğan Y.B.	<b>9</b>	<b>18</b>	42	82	51	100	
Y.B. : Yoğun bakım							

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatları halk sağlığı açısından tehdit oluşturan acil bir durumdur. Çoklu ilaca dirençli Gram negatif patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonlarda son seçenek olarak karbapenem grubu antibiyotikler kullanıldığından, patojen bakteriler arasında karbapenem direncinin yayılması gittikçe artan bir sorun olarak görülmektedir.<sup>53</sup> Center for Disease Control and Prevention (CDC)'nin 2013 yılında yayınladığı raporda; 2001 ve 2011 yılları arasında karbapenem direncinin Enterobacteriaceae ailesinde %1 den %4'e yükseliş gösterdiğini ve KDKP oranının ise %2 den %10'a yükseldiğini açıklamıştır.

Yıllar içinde, KDKP enfeksiyonları ülkemizde de tüm dünya ile beraber belirgin artış göstermektedir. Tedavi seçeneklerinin KDKP enfeksiyonlarında sınırlı olması ve yüksek mortalite oranına sahip olması, risk faktörlerinin bilinmesini ve ampirik tedavide KDKP seçeneğinin göz önünde bulundurulması önem arz etmektedir. Dirençli Gram negatif mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonların en çok yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ile onkoloji, hematoloji servislerinde görüldüğü bildirilmektedir.<sup>54,55</sup>

Antibiyotik dirençli hastane kaynaklı etkenlerin yaygınlığının tespit edilmesi, etkin enfeksiyon kontrol programlarının oluşturulması ve uygun antibiyotik politikasının belirlenmesi için önem arz etmektedir. Örnek olarak vankomisine dirençli enterokokların kontrol edilmesinde; Gastrointestinal kolonizasyon taraması ile erken tespit ediliyor olması, vankomisin kullanımında kısıtlama ile birlikte etkili enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması önerilmektedir.<sup>56</sup> GSBL üreten *Enterobacteriaceae'* ların kontrolünün sağlanmasında da gastrointestinal kolonizasyonun bakılması etkin kontrol stratejilerinin içerisinde bulunmaktadır.<sup>56,57</sup>

Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde hastane kaynaklı kolonizasyonu belirlemek için CDC standartlarında yer alan hastane enfeksiyonu gelişmesi için gerekli olan 48-72 saat ve sonrası baz alınmıştır. Patel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da hastanede yatış süresi uzadıkça KDKP enfeksiyonu gelişme riskinin arttığı gösterilmektedir.<sup>58</sup>

Yoğun bakım ünitelerinde KDKP kolonizasyonunu belirlemek, enfeksiyon ve olası bulaşları saptamak açısından önemlidir. Çalışmamızda 190 hastanın 11'inde (%6) KDKP kolonizasyonu saptanmıştır.

Takiplerinde KDKP ile enfeksiyon saptanmadığı gözlenmiştir. Ezin ve arkadaşları yaptığı çalışmada 462 hastanın % 10'unda KDKP kolonizasyonu bulmuşlardır.<sup>59</sup> Cinel ve arkadaşları 2009 - 2010 tarihlerinde yaptığı çalışmada süreyansa alınan ünitelerde takip edilen erişkin hastalardan toplam 43.312 perianal kültür almış, 100 hastada KDKP, 37 hastada karbapenem dirençli *E. coli* tespit etmişlerdir. Dosyalarına ulaşamayan yedi hastayı çalışma dışı bırakarak, kayıtlarına ulaşılan 130 hastanın 93'ünde KDKP, 37 hastada ise karbapenem dirençli *E. coli* saptamışlardır. Örneklerin %90,7'si yalnız perianal kültürde, %7'si klinik örnekte iken %2,3'ü ise klinik örnek ve perianal kültürde üretilmiştir.<sup>60</sup>

Yurtdışında, 2005 yılında Newyork'da yapılan bir çalışmada 10 yataklı cerrahi yoğun bakım kliniklerinden 51 hastadan aldıkları rektal sürüntü örneklerinin 8'inde (%15.6) Karbapenem dirençli enterobactericea ( KDE) saptamışlardır.<sup>56</sup> Amerika'nın Chicago kentinde iki farklı üniversite hastanesinde 2012 yılında yatan 95 hastadan alınan rektal sürüntü örnekleri çalışılmış ve örneklerin 64'ünde (%67.36) KDE varlığı genotipik yöntemlerle doğrulanmıştır.<sup>61</sup> Başka bir çalışmada 2010 yılında Chicago'da yapılmış 149 örneğin 33'ünde (%22.14) KDE saptanmıştır.<sup>62</sup>

Yunanistan'da karbapenem direnci yaygın görülmekle birlikte, 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise riskli hasta gruplarında kolonizasyonu belirlemek için bakılan 200 rektal sürüntü örneğinin 73'ünde (%36.5) KDE suşu genotipik ve fenotipik olarak tespit edilmiştir.<sup>63</sup> Diğer bir çalışma, 2010-2012 yılları arasında yine Yunanistan'da yapılmış yüksek riskli 189 yüksek riskli hastanın rektal sürüntü örneği incelenmiş 97'sinde (% 51. 3) KDE doğrulanmıştır.<sup>64</sup> İngiltere'de iki yıl süreyle hematoloji kliniğinde yapılan kolonizasyon tarama çalışmasında 392 hastanın rektal sürüntü örneğinin 20'sinde çoğul dirençli, 6'sında (%1.53) KDE doğrulanmıştır.<sup>65</sup> İspanya'da farklı iki periyotta, KDE açısından %73'ü ayaktan tedavi gören ve % 26. 8'i yatan hastalardan olmak üzere 1100 fekal örnek incelenmiş, 11'i yatan hasta, 3'ü ayaktan hasta olmak üzere toplam 14 örnekte (%1.27) KDE saptandığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar İspanya'da KDE' nin Yunanistan ve İtalya'ya göre oranın daha düşük olduğunu fakat artma eğilimi gösterdiğini, süreyans programının sıkı takip edildiğini belirtmişlerdir.<sup>66</sup> Ülkelere göre kolonizasyon oranlarındaki değişikliğin YBÜ'de verilen bakımın kalitesiyle ve uygulanmakta olan antibiyotik politikalarıyla ilişkili olabileceği ön görülmektedir. Demografik veriler incelendiğinde, çalışmamızdaki tüm hastalarda erkeklerin oranı % 53, kadınların oranı %47 idi.

Kaya ve arkadaşları çalışmalarında vaka grubunda kadın ve erkek cinsiyetteki hasta sayılarının eşit olduğunu bildirmişlerdir.<sup>67</sup>

Ezin ve arkadaşlarının çalışmalarında KDE pozitif hastaların %28'i erkek (10.9), % 21'i (%10.2) kadın olarak saptanmış ve cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır.<sup>59</sup>

Çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyetler arasında KDKP kolonizasyonu saptanması açısından fark olmadığı görülmüştür.

Hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında *K. pneumoniae*, özellikle kan dolaşım enfeksiyonu, pnömoni, yoğun bakım ünitesinde ve yenidoğan ünitesinde takip edilen hastalarda önemli rol oynamaktadır.<sup>68</sup> Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması  $51,40 \pm 33,81$  olup, KDKP kolonizasyonu saptanan 11 vakanın dokuzu yenidoğandı. Yenidoğanlarda KDKP kolonizasyonu diğer yaş gruplarından anlamlı şekilde yüksekti. Kaya ve arkadaşları çalışmalarındaki hastaların yaş ortalamasını  $63,9 \pm 16,4$  olarak saptamışlar ve yaş grupları arasında KDKP saptanması açısından fark bulamamışlardır. Yaş ortalamasının yüksek bulma sebebi olarak komorbiditelerin ileri yaşta artması, uzun süreli yatış günü, invaziv girişimlerin altta yatan sebepler nedeniyle daha fazla uygulanması gibi faktörler sebebiyle enfeksiyon gelişme riskini artırması olarak değerlendirmişlerdir.<sup>67</sup> Çalışmamızda yenidoğanlarda KDKP kolonizasyonunun yüksek olmasının yenidoğanların immün sistemlerinin gelişmemiş olmasından, girişimsel işlemlerin daha fazla uygulanıyor olmasından ve personel kaynaklı çapraz kontaminasyondan olabileceği düşünülmektedir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gelişmiş ülkelerde Gram pozitif patojenler ön planda iken, gelişmekte olan ülkelerde Gram negatif patojenlerin öne çıktığı bildirilmektedir.<sup>69,70</sup> Yapılan çalışmaların bazılarında ise etkenler erken sepsis ve geç sepsis tanısına göre değişiklik göstermektedir.<sup>71,72</sup> Türkiye'de ortak veri ile 16 farklı merkezde yapılan çalışmada nozokomiyal sepsisin YDYBÜ'de önemli bir sorun olduğunu, *Klebsiella* spp.'nin Gram negatif etkenler içerisinde en sık görülen etken olduğu saptanmıştır.<sup>69</sup> Farklı bir çalışmada YDYBÜ'de *K. pneumoniae* en sık izole edilen etken ve GSBL oranı %45,45 olarak bildirilmektedir.<sup>70</sup> Bu nedenle yenidoğanlarda oluşabilecek olası enfeksiyonları önlemek için KDKP taramalarının düzenli olarak yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Antibiyotik kullanımının antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda KDKP enfeksiyonu gelişmesinde de daha önce kullanılan antibiyotiklerin risk faktörü olduğu belirtilmektedir.<sup>73</sup>

Çalışmamızda KDKP kolonizasyonu saptanan hastalarda glikopeptid grubu antibiyotik kullanımı KDKP kolonizasyonu olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesinde en sık kullanılan antibiyotik grubunun ise % 95 oranıyla β-laktamların oluşturduğu tespit edilmiştir. Borer ve arkadaşları çalışmalarında, karbapenem, florokinolon, makrolid ve glikopeptid grubu antibiyotik kullanılmasının KDKP kolonizasyonu ve enfeksiyon oluşumunda ana risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>74</sup> Yoğun bakımlarda özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan hastaların KDKP kolonizasyonu açısından risk altında olduğu ve düzenli taramaların yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Yoğun bakım ünitesinde hastaların uzun süre kalması ve uygulanan girişimsel işlemlerin çokluğu bu servislerde yatan hastalar için KDKP kolonizasyonu açısından risk oluşturmaktadır. Kaya ve arkadaşları çalışmalarında vaka grubunda yer alıp KDKP üremesi saptanan hastaların %33,3'ünün Dahiliye YBÜ'de, %22,2'sinin Cerrahi YBÜ'de, %5,6'sının Reanimasyon YBÜ'de, %11,1'inin Hematoloji Servisinde takip edilen hastalar olduğunu belirtmişlerdir.<sup>67</sup> Çalışmamızda KDKP kolonizasyonu doğrulanan hastaların %18'inin YDYBÜ'de, %2'sinin Dahili YBÜ'de, %2'sinin Reanimasyon YBÜ'de takip edildiği saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinin de kendi içerisinde farklı kolonizasyon oranlarının olması hastanelerin uyguladığı enfeksiyon önleme programları ile ilgili olabilmektedir.

Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyona ve kolonizasyona yatkınlığa sebebiyet veren bir çok risk faktörü bulunabilmektedir. Çalışmamızda YDYBÜ'de KDKP ile kolonizasyon tespit edilen vakalarda santral venöz katater (SVK) kullanımı, TPN uygulaması ve kan transfüzyonu uygulaması risk faktörleri olarak bulunmuşken diğer yoğun bakımlarda TPN uygulaması ve kan transfüzyonu uygulaması risk faktörleri olarak saptanmıştır. Aktürk ve arkadaşlarının çalışmasında pediatri ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takip edilen KDKP kolonizasyonu olan hastalarda sistemik enfeksiyon gelişen vakalar incelendiğinde, altta yatan metabolik hastalığın varlığı, daha önce karbapenem kullanımı, nötropeni ve geçirilmiş cerrahi müdahale KDKP enfeksiyon gelişmesinde bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiştir.<sup>75</sup> Zhou ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı çalışmada, antibiyotik yönetiminin çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların oluşumunu kontrol edilmesinde çok önemli olduğu ayrıca çapraz bulaşın önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması gerektiği tespit edilmiştir.<sup>76</sup>



İtalya'da 2012 yılında yapılan çalışmada YDYBÜ de gelişen KDKP kolonizasyon salgın yönetiminde aktif sürveyans kültürlerinin alınmasının, klinik enfeksiyon gelişmeden önleme ve kontrol girişimlerinin başlatılmasını sağladığını tespit etmişlerdir.<sup>77</sup> Akgül ve arkadaşları KDKP gelişmesinde hastalara uygulanan girişimler içerisinde; mekanik ventilasyon, trakeostomi, nazogastrik tüp, idrar sondası, SVK varlığının ve kan ürünleri kullanımının risk faktörü olduğunu saptamışlardır.<sup>78</sup> Hyle ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada SVK varlığı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.<sup>79</sup> Falagas ve arkadaşları 2007 yılında Yunanistan'da yaptıkları çalışmada nazogastrik tüp varlığını bağımsız risk faktörü olarak bildirmişlerdir.<sup>80</sup> Budak ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada karbapenem direncinde; invaziv alet kullanılması, total parenteral beslenme süresi, kan ürünleri transfüzyonu, uzun yatış süresi risk faktörleri olarak saptanmıştır.<sup>81</sup> Bir başka çalışmada invaziv girişim uygulanmasının, üriner kateter kullanımının, cerrahi girişim hikayesinin ve uzayan mekanik ventilasyon süresinin KDKP gelişiminde risk faktörü olduğu bulunmuştur.<sup>82</sup> Çalışmamızda da özellikle yenidoğanlarda SVK uygulaması, TPN ve kan transfüzyonu uygulamasının KDKP kolonizasyonu açısından risk faktörü olarak bulunmuş olması, diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde her türlü girişimsel işlem sırasında hastane personelinin antisepsi ve dezenfeksiyon kurallarına uyumunun tam olmasının önemi görülmektedir.

Kolonizasyon sonrası bu etkenler karşımıza ciddi enfeksiyonlarla çıkabilmektedir. Çalışmamızda kolonize hastaların takiplerinde bu etkenlerle enfeksiyon görülmemiştir. Ancak Yeşilbağ ve arkadaşlarının, YBÜ'de takip edilen, hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda çoklu ilaç dirençli patojenler ile rektal kolonizasyon oranları ve kolonizasyon oluşturan mikroorganizmayla hastane enfeksiyon etkeni arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, YBÜ'de 48 saat ve üzeri süreyle yatan 18 yaş üzeri 80 hastadan yatışlarının 0, 3, 7, 14, 21. günlerinde ve uzun süre yatanlarda ise haftada bir olmak üzere rektal sürüntü örnekleri alınarak; vankomisine dirençli enterokok (VRE), metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), GSBL üreten Gram negatif basil ve karbapeneme dirençli enterik ve nonenterik basiller açısından değerlendirilmiştir. GSBL pozitif Gram negatif basil, KDKP, karbapeneme dirençli *P. aeruginosa* ve VRE ile gelişen enfeksiyonlar incelendiğinde, enfeksiyonun geliştiği günün öncesinde alınan rektal sürüntü örneklerinde aynı etkenlerin izole edildiği görülmüştür<sup>83</sup>. YBÜ'lerinde kolonize hastaların önceden saptanmasının dirençli patojenlerin yayılmasını önleyeceği ve etkin bir enfeksiyon kontrolüne yardım sağlayacağı öngörülmektedir.

Sonuç olarak hastaya uygulanan birçok girişimsel işlem ve antibiyotik kullanımı birçok çalışmada KDKP kolonizasyonu için risk olarak bulunmuştur. Girişim sayısı arttıkça personel hasta teması da arttığı göz önünde bulundurularak gelişebilecek olası enfeksiyonların önüne geçilmesi için hasta ile temas öncesinde el hijyeninin sağlanmasının, enfeksiyon kontrol önlemlerinin etkin şekilde uygulanmasının çapraz bulaşın yayılımını engelleyeceği öngörülmektedir. Antibiyotik kullanımında uygun kullanım politikaları oluşturulmasının, endikasyon ve kullanım sürelerine uyum gösterilmesinin kolonizasyon ve enfeksiyon oluşumunu sınırlandırabileceği düşünülmektedir. Aktif sürveyans kültürlerinin alınması KDKP ile kolonize hastaların erken tespit edilerek izolasyonlarının sağlanması konusunda yol gösterici olacaktır.



## 6.KAYNAKLAR

1. Platt R, Goldman RA, Hopkins CC. Epidemiology of nosocomial infections. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 96-106.
2. Larsen AR. Nosocomial infections. In: Hoeprich PD, Jordan MC, eds. *Infectious Disease 4th. ed* Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1989: 35-40.
3. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9(4): 228-36.
4. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrobial* 2017;16(1): 18.
5. 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.
6. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64(1):29-36.
7. Samra Z, Ofir O, Iishtzinsky Y, Madar Shapiro L, Bishara J. Outbreak of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 in tertiary medical centre in Israel, *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(6):524-9.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. *MMWR* 2009; 58(10): 256-60.
9. Ben-David D, Maor Y, Keller N, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(6): 620-6.
10. Korten V. Hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve genel risk faktörleri. Editör: Akalın E, *Hastane Enfeksiyonları 1.Baskı*, Ankara: Güneş Kitabevi, 1993; 33-44.
11. Uzun Ö. Hastane enfeksiyonlarının tanımları. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi* 1997;1: 8-20.

12. Erbay H, Yalçın AN, Serin S, Turgut H, Cetin B, Tomatır E et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* 2003;29: 1482-1488.
13. Küçükbayrak A, Özdemir D, Şencan İ, Yavuz T, Behçet M, Erdoğan S. AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Hastanesinde yoğun bakım enfeksiyonları: 2003 yılı sonuçları. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;3: 15-19.
14. Köseoğlu-Eser Ö, Kocagöz S, Ergin A, Altun B, Haşcelik G. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerin değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Infection* 2005;19: 75-80.
15. Lee MK, Chiu CS, Chow VC, Lam RK, Lai RW. Prevalance of hospital infection and antibiotic use at a university medical center in Hong Kong. *J Hosp Infect* 2007;65: 341-347.
16. Ustaçelebi Ş. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Editörler: Mutlu T, İmir T. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999;510,734-735,554-555.
17. Kurataran B, Saltoğlu N, İnal S, Taşova Y, Özeren A. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonları. *Ankem Dergisi* 2005;19: 119-124
18. Vincent JL. Nosocomial infection in adult intensive-care units. *Lancet* 2003;361: 2068-2077.
19. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji, özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. İzmir: Barış Yayınları, 2000; 264-265.
20. Livrelli V, De Champs C, Di Martino P, Darfeuuelle-Michaud A, Forestier C, Joly B. Adhesive properties and antibiotic resistance of Klebsiella, Enterobacter and Serratia clinical isolates involved in nosocomial infections. *J Clin Microbiol* 1996;34: 1963-1969.
21. Erdem B. Cengiz T.(editör) Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1999;p;509.
22. Özakin C. Klebsiella Türleri In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 2147-9.
23. Erdem B “Enterobacteriaceae” Prof. Dr. Şemsettin Ustaçelebi, Temel ve Klinik mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi, 1999, 1: 471-515.

24. Bilgehan H “Klebsiella” Prof. Dr. Hakkı Bilgehan, Klinik mikrobiyoloji- Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış yayınları, 2000; 59-68.
25. Töreci K. “Klebsiella türleri” Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay, İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi, Nobel tıp kitapevleri, 2002; 2: 1575-1608.
26. Akalın H.“Çoğul Dirençli Gram Negatif Bakteriler” Doğanay M, Ünal S. Hastane İnfeksiyonları, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara: 2003:269-287.
27. Eisenstein IB, Zaleznik FD “Enterobacteriaceae” Mandell GL, Benett JE, Dolin R, Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone, 2000,5(2) : 2294- 2310.
28. Donnenberg Ms. Enterobactericea. Mandell, Douglas, and Bennett’s principles and practice of infectious diseases 2010. p. 2514.
29. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(1):1-14.
30. Lambert PA. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. Adv Drug Deliv Rev 2005;57(10):1471-85.
31. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: Permeability barriers and active efflux. Science 1994;264(5157):382-8.
32. Azucena E.F and Mobashery S. Aminoglycoside-modifying enzymes: mechanisms of catalytic processes and inhibition. Drug Resist.2001 4:106-117.
33. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999;284(5418):1318-22.
34. Mah TF, O’Toole GA. Mechanisms of biofilmresistance to antimicrobial agents. Trends Microbiol 2001;9(1):34-9.
35. Schmitz F-J, Fluit AC. Mechanisms of Antibacterial Resistance. In: Cohen J, Powderly W, Opal S, editors. Infectious Diseases 2010: 1308.
36. Noel GJ, Kandler JS, Hartman BJ, Macielag M, Bush K.  $\beta$ -Lactam Antibiotics. In: Cohen J, Powderly W, Opal S, editors. Infectious Diseases 2010;1340-2.
37. Doi Y, Chambers HF. Penicillins and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors. In: Cohen J, Powderly W, Opal S, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 1. 8 ed: Elsevier; 2010: 362.

38. Gür D. Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 1. 3 ed 2008: 243-9.
39. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-1233.
40. Opal SM, Pop-Vicas A. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8 ed 2010: 238-42.
41. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resist Updat 2006;9(3):142-56.
42. Chambers HF. Penicillins. In: Mandell GL, Bennett, Dolin R.JE. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Ed, New York: Churchill Livingstone; 2010:309-22.
43. Hancock REW. Resistance mechanisms in *pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998;27(Suppl 1): 93-9.
44. Doi Y, Chambers H. Other Blactam Antibiotics. In Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th. Ed. Saunders. 2015; 293-7.
45. Dizbay M. Karbapenemazlar. In: Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D, editors. Gram-negatif Bakteri İnfeksiyonları 2012; 111-24.
46. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. Clin Microbiol Rev 2007;20(3):440-58.
47. Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B, Reijden T, Dijkshoorn L. Clonal diversity and high prevalence of OXA-58 among *Acinetobacter baumannii* isolates from blood cultures in a tertiary care centre in Turkey. Infect Genet Evol. 2013;14: 92-7.
48. Quale J, Spelman D. Overview of carbapenemase producing Gram-negative bacilli. UpToDate: Waltham, MA, USA, Accessed on. 2016;21.
49. Alp E, Percin D, Colakoğlu S, Durmaz S, Kurkcu CA, Ekincioğlu P, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey. J Hosp Infect. 2013;84(2):178-80.

50. Bayramoğlu G, Uluçam G, Gençođlu Özgür Ç. Karbapenemaz üreten enterobacteriaceae suşlarının saptanmasında karbapenem inaktivasyon yönteminin değerlendirilmesi, Mikrobiyol Bul 2016; 50(3): 505-507.
51. Kılıç Ü, Demiray T, Altındış M. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarının saptanmasında fenotipik ve genotipik metotlar ANKEM Derg 2016; 30(2): 62-75
52. Clinical and Laboratory Standards Insitute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational Supplement M100-S23, 2013. CLSI, Wayne, PA.
53. Richet HM, Mohammed J, McDonald LC, Jarvis WR. Building communication networks: international network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 2001;7(2):319.
54. Warren R, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms in hospitals and the community. Clin Microbiol Infect 2008;14:124-33.
55. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Klinik örneklerden soyutlanan klebsiella türlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlığı. Turkish J Infect 2007;21(1):33-8.
56. D. Landman, J. K. Salvani, S. Bratu, and J. Quale Evaluation of Techniques for Detection of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae in Stool Surveillance Cultures Journal Of Clinical Microbiology, 2005;43(11): 5639–5641.
57. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske C. G , Poirel L, Woodford N, V. Review. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae Clin Microbiol Infect 2012; 18: 432–438.
58. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infec Cont Hosp Epidemiol 2008;29(12):1099-106.
59. Ezin Ö. Yoğun Bakım Hastalarında rektal sürüntü örneklerinden izole edilen Karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae ve Escheria coli suşlarının araştırılması. 2016 Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 81 sayfa, Diyarbakır (Prof. Dr. Nezahat Akpolat)

60. Cinel. M. Hacettepe Üniversitesi hastanelerinde yatan karbapenem dirençli *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* ile infekte veya kolonize olan hastaların tanımlayıcı özellikleri. 2011 Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 43 sayfa, Ankara (Prof.Dr. N. Yeşim Çetinkaya Şardan)
61. Singh K, Mangold K A, Wyant K, Schora D M, Voss B, Kaul K L, Hayden M K, Vishnu Chundi Vand Lance R. Peterson Rectal Screening for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemases: Comparison of Real-Time PCR and Culture Using Two Selective Screening Agar Plates *Journal of Clinical Microbiology* 2012; 50(8): 2596–2600
62. Lolans K, Calvert K, Won S, Clark J, and Hayden M K. Direct Ertapenem Disk Screening Method for Identification of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Surveillance Swab Specimens\_ *Journal Of Clinical Microbiology*, 2010;48(3): 836–841
63. Vrioni G, Daniil I, Voulgari E, Ranellou K, Koumaki V, Ghirardi S, Kimouli M, Zambardi G, Tsakris A Comparative Evaluation of a Prototype Chromogenic Medium (Chrom ID CARBA) for Detecting Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Surveillance Rectal Swabs *Journal of Clinical Microbiology* 2012; 50(6) :1841–1846.
64. Pournaras S, Zarkotou O, Poulou A, Kristo I, Vrioni G, Themeli-Digalaki K, Tsakris A, A Combined Disk Test for Direct Differentiation of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Surveillance Rectal Swabs *Journal of Clinical Microbiology* 2013;51(9): 2986–2990
65. Inverarity D, Kilgour E, Dunn C, Thomas L, Fox R, Mitchell L, Paterson P Screening haematology patients for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* *Journal of Infection Prevention* March 2014;15 (2): 50-56



66. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque T M, and Cantóna R, Fecal Carriage of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Hidden Reservoir in Hospitalized and Nonhospitalized Patients *Journal of Clinical Microbiology* p. 2012;50(5):1558–1563.
67. Kaya M. Karbapenem dirençli klebsiella pneumoniae üremesi saptanan hastaların risk faktörleri ve mortalite açısından irdelenmesi. 2018, Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 46 sayfa, Edirne (Doç. Dr. Zerrin Yuluğkural).
68. Borer A , Odes L S , Riesenberk K , Eskira S, Peled N , Nativ R, Schlaeffer F , Sherf M . Attributable mortality rate for carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009; 30: 972–976.
69. Turkish Neonatal Society; Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. *Turk J Pediatr* 2010; 52:50- 7.
70. Mutlu M, Aslan Y, Saygın B, Yılmaz G, Bayramoğlu G, Köksal İ. Neonatal sepsis caused by Gram-negative bacteria in a neonatal intensive care unit: a six years analysis. *HK J Paediatr (new series)* 2011;16:253-7.
71. Çiftci E. Yenidoğan Enfeksiyonları: Sepsis ve Menenjitin Klinik Bulguları ve Tanısı. *J Pediatr Inf* 2011;5:157-9.
72. Bedford Russell AR. Neonatal sepsis. *Paediatrics and Child Health* 2011;2:265-9.
73. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by Klebsiella pneumoniae. *J Hosp Infect* 2013;83(4):307-13.
74. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberk K, Livshiz-Riven I. et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant K pneumoniae. *Am J Infect Control.* 2012; 40: 421–425
75. Akturk H, Sutcu M, Somer A, Aydın D, Cihan R, Ozdemir A, Coban A, Ince Z, Citak A, Salman N Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2016; 20 (2) : 134–140

76. Zhou J, Li G, Ma X, Yang Q, Yi J. Outbreak of colonization by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: Investigation, control measures and assessment *American Journal of Infection Control* 43 2015; 1122-4
77. Giuffre M, Bonura C, Geraci D M, Saporito L, Catalano R, Di Noto S, Nociforo F, Corsello G, Mammina C, Successful control of an outbreak of colonization by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* sequence type 258 in a neonatal intensive care unit, *Italy Journal of Hospital Infection* 85 (2013) 233-236
78. Akgül F. Karbapenem dirençli *klebsiella pneumonia* enfeksiyonunun risk faktörleri ve mortalite ile ilişkisi. 2015, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 87 sayfa, Samsun( Prof. Dr. Mustafa Sünbül).
79. Hyle EP, Ferraro MJ, Silver M, Lee H, Hooper DC. Ertapenem-resistant Enterobacteriaceae: risk factors for acquisition and outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(12):1242-9.
80. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatoglou FC, Papaioannou V, Maraki S, Samonis G, Michalopoulos A. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007 Nov;60(5):1124-30.
81. Budak S, Oncul O, Aktas Z, Acar A, Ozyurt M, Turhan V, Erdem H, Gorenek L. The determination of carbapenem resistance in *Escherichia coli* and *Pneumoniae* isolates related to nosocomial infections and the evaluation of risk factors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2014;45(1):113-22
82. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(4):1151-61.
83. Yeşilbağ Z, Çağatay A.A, Karadeniz A, Başaran S, Orhun G, Ergin Özcan P, Özsüt H, Eraksoy H, Yoğun Bakım Birimindeki Hastaların Rektal Kolonizasyonu ile Hastane Enfeksiyonu Arasında Bir İlişki Var mı? *Mikrobiyol Bul* 2015; 49(3): 327-339

## **7. EKLER**

7.1 Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* hasta bilgi formu

7.2 Etik kurul onay formu



Adı Soyadı					
Yaş					
Cinsiyet					
Dosya no					
Servisi					
Hast. yatış tarihi					
YBÜ yatış tarihi					
Yatak no					
Yatış tanısı					
Altta yatan hastalıkları					
Malignite					
İmmunsupresyon					
H2 resept blokeri					
Nötropeni					
Böbrek yetmez.					
Solunum yetmez.					
Kalp yetmezliği					
Transfüzyon					
Enteral beslen.					
TPN					
DM					
Bilinç kapallığı					
Yabancı cisim					
Üriner katater					
Entübasyon					
MV					
Trakeostomi					
Dren					
PEG					
PVK					
PAK					
SVK					
Hemodiyaliz					
NG					
Antibiyotik kullanımı					
Kültür tarihi					
Kültür sonucu					

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Yoğun Bakım Ünitelerinde izlenen hastaların rektal sürüntü örneklerinde karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonizasyonunun araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Emel ÇALIŞKAN			
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR UNVANI/ADI/SOYADI	Hemşire Selvi YENER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
FAZ 3		<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz ****					
		TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLEN DİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN  
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN SAĞLIK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Yoğun Bakım Ünitelerinde izlenen hastaların rektal sürüntü örneklerinde karbapenem dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonizasyonunun araştırılması							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
	OLGU RAPOR FORMU				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Açıklama</b>							
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>							
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>							
	ILAN	<input type="checkbox"/>							
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>							
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>							
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>							
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:2018/32</b>	<b>Tarih: 19.02.2018</b>							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								
<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>									
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>		Doç.Dr.Gülbin SEZEN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza	
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Atilla Senih MAYDA	Halk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ege GÜLEÇ BALBAY	Göğüs Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Muhammet Ali KAYIKÇI	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Birgül ÖNEÇ	İç Hastalıkları	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Nuri Cenk COŞKUN	Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Filiz SÜZER ÖZKAN	Hemşirelik Bölümü	Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Önder KILIÇASLAN	Çocuk Sağlığı	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Abdullah BELADA	KBB	Düzce Devlet Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa Salih EROL	Biyomedikal Uzmanı	Düzce Üniversitesi Sağlık Uyg.ve Araş.Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Kenan VAROL	Sivil Üye	Varollar Demir Çelik Ürünleri San.ve Tic.Ltd.Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Metin POLAT	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr.Gülbin SEZEN  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## **ÖZGEÇMİŞ**

22.02.1978 yılı Düzce doğumluyum. İlk ve ortaöğrenimimi Konuralp'te tamamladım. 1995 yılında Düzce Sağlık Meslek Lisesinden, 1997 yılında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksek Okulu'ndan mezun oldum ve hemşire olarak çalışmaya başladım. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik bölümünü bitirdim, halen Düzce Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Enfeksiyon Kontrol Komite Hemşiresi olarak görev yapmaktayım.

