



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA  
KARBAPENEM DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ  
KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Aydan Yıldız**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/ 2019**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
ANKARA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ KLİNİğİ**

**YOğUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA  
KARBAPENEM DİRENçLİ GRAM NEGATİF BAKTERİ  
KOLONİZASYONUNUN ARAşTIRILMASI**

**Dr. Aydan Yıldız**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Ayşe Esra Karakoç**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve öğrenimim boyunca her konuda büyük emeği geçen, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, deneyimlerini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocamız *Doç. Dr. Ayşe Esra Karakoç'a*,

Eğitim ve öğrenim sürecimde bana yol gösteren; tüm hocalarıma, uzmanlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen; asistan arkadaşlarıma ve tüm laboratuvar ekibine,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her döneminde olduğu gibi tez sürecimde de sevgi ve desteklerini hissettiğim canım aileme,

Çalışmalarım boyunca bana her açıdan yardımcı olan, yol arkadaşım sevgili eşime,

**sonsuz teşekkürler...**

## İÇİNDEKİLER

|                              |      |
|------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                | i    |
| İÇİNDEKİLER .....            | ii   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | iii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....         | v    |
| TABLolar DİZİNİ .....        | vi   |
| ÖZET.....                    | viii |
| ABSTRACT .....               | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....       | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....      | 3    |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....   | 22   |
| 4. BULGULAR.....             | 46   |
| 5. TARTIŞMA .....            | 58   |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 73   |
| KAYNAKLAR .....              | 75   |
| ÖZGEÇMİŞ .....               | 81   |
| EKLER .....                  | 82   |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ARYBÜ:** Anestezi Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention

**CIM:** Carbapenem inactivation method

**CPE:** Karbapenemaz üreten *Enterobacterales*

**CRA:** Karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.*

**CRE:** Karbapenem dirençli *Enterobacterales*

**CREC:** Karbapenem dirençli *E.coli*

**CRK:** Karbapenem dirençli *Klebsiella spp.*

**DTA:** Derin trakeal aspirat

**EDTA:** Etilen diamin tetra asetik asit

**EMB:** Eosin methylene-blue

**ESBL:** Extended-spectrum beta-lactamases

**ESCMID:** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**EUCAST:** The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

**GES:** Guiana extended spectrum

**IMI:** Imipenem-hydrolysing  $\beta$ -lactamase

**IMP:** Imipenem-resistant *Pseudomonas*

**KPC:** *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz

**LAMP:** Loop mediated isothermal amplification

**MALDI-TOF:** Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry

**MBL:** Metallo- $\beta$ -lactamase

**mCIM:** Modifiye karbapenem inaktivasyon modified carbapenem inactivation method

**MDR:** Çoklu ilaç direnci

**MDRO:** Çoklu ilaç dirençli organizmalar

**MHA:** Mueller Hinton agar

**NaCl:** Sodium chloride

**NDM:** New Delhi metallo- $\beta$ -lactamases

**NMC-A:** Not metalloenzyme carbapenemase A

**OXA:** Oxacillinase

**PBP:** Penisilin bağlayıcı protein

**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**PDR:** Pandrug resistance

**SF:** Serum fizyolojik

**SFC:** *Serratia fonticola* carbapenemase

**SIM:** Seoul imipenemase

**SME:** *Serratia marcescens* enzyme

**SUAM:** Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

**SVH:** Sulfhydryl variable enzyme

**TEM:** Temoniera enzyme

**TSB:** Triptik soy brot

**TSI:** Triple sugar iron

**WHO:** World Health Organization

**VIM:** Verona integron encoded metallo- $\beta$ -lactamase

**VP:** Voges Proskauer

**YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                  |                                                                                                                             |    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1:</b>  | Mikrobiyolojik yöntemler .....                                                                                              | 23 |
| <b>Şekil 2:</b>  | Mikrobiyolojik yöntemler ve değerlendirmeler .....                                                                          | 33 |
| <b>Şekil 3:</b>  | Karbapeneme azalmış duyarlılık gösteren <i>Klebsiella spp.</i> kolonilerinin CHROMagar™ KPC besiyerindeki görünümü .....    | 34 |
| <b>Şekil 4:</b>  | Karbapeneme azalmış duyarlılık gösteren <i>E. coli</i> kolonilerinin CHROMagar™ KPC besiyerindeki görünümü .....            | 35 |
| <b>Şekil 5:</b>  | Karbapeneme azalmış duyarlılık gösteren <i>Acinetobacter spp.</i> kolonilerinin CHROMagar™ KPC besiyerindeki görünümü ..... | 35 |
| <b>Şekil 6:</b>  | Örnek toplama eküvyonları, CDC yöntemine uygun şekilde meropenem diski eklenmiş triptik soy brot besiyerleri .....          | 38 |
| <b>Şekil 7:</b>  | Disk difüzyon testi ile karbapeneme dirençli <i>Acinetobacter spp.</i> izolatı .....                                        | 40 |
| <b>Şekil 8:</b>  | Triptik soy brot+araştırılan izolat+meropenem eklenmiş tüpler .....                                                         | 41 |
| <b>Şekil 9:</b>  | mCIM negatif/ mCIM pozitif <i>Klebsiella spp.</i> izolatları .....                                                          | 42 |
| <b>Şekil 10:</b> | Temosilin dirençli, OXA-48 pozitif <i>Klebsiella spp.</i> izolatı .....                                                     | 43 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                  |                                                                                                                                           |    |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1:</b>  | EUCAST'a göre karbapenemlerin <i>Enterobacterales</i> 'ler ve <i>Acinetobacter spp.</i> 'ler için duyarlılık sınır değerleri .....        | 19 |
| <b>Tablo 2:</b>  | EUCAST'a göre karbapenemaz üreten <i>Enterobacterales</i> 'ler için klinik tarama eşik değerleri .....                                    | 19 |
| <b>Tablo 3:</b>  | Çalışmada değerlendirilen ilk ve tekrar örneklerinin dağılımı .....                                                                       | 25 |
| <b>Tablo 4:</b>  | Meropenem kombine disk yönteminin değerlendirilmesi .....                                                                                 | 43 |
| <b>Tablo 5:</b>  | Hedef bakteri kolonizasyonu olan hastaların sayı ve yüzdeleri .....                                                                       | 47 |
| <b>Tablo 6:</b>  | Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların cinsiyete göre dağılımı .....                                                        | 47 |
| <b>Tablo 7:</b>  | Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı .....                                                   | 47 |
| <b>Tablo 8:</b>  | Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların APACHE II skoru dağılımı .....                                                       | 48 |
| <b>Tablo 9:</b>  | Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların yattıkları ünitelere göre dağılımı .....                                             | 48 |
| <b>Tablo 10:</b> | Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların risk faktörlerine göre dağılımı .....                                                | 49 |
| <b>Tablo 11:</b> | Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların yoğun bakım progresleri .....                                                        | 49 |
| <b>Tablo 12:</b> | Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların altta yatan hastalık gruplarına göre dağılımı .....                                  | 50 |
| <b>Tablo 13:</b> | Kolonize olan ve olmayan hastaların klinik örneklerinin kültürlerinde hedef bakteri üreme durumları .....                                 | 51 |
| <b>Tablo 14:</b> | Hedef bakteri kolonizasyonu olan hastaların kültürlerinde hedef bakteri üremesi olanların bakteri-ürediği kültür açısından dağılımı ..... | 52 |
| <b>Tablo 15:</b> | Hastalarda kolonizasyonun vücut bölgelerine göre dağılımı .....                                                                           | 53 |
| <b>Tablo 16:</b> | Hedef bakterilerin kolonize hastaların vücut bölgelerine göre dağılımları .....                                                           | 53 |
| <b>Tablo 17:</b> | Vücut bölgelerinin hedef bakterilerin kolonizasyonunu saptamadaki duyarlılıkları (%) .....                                                | 54 |

|                  |                                                                                                                                                          |    |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 18:</b> | Vücut bölgelerinin birlikte hedef bakterileri saptamadaki duyarlılıkları (%) .....                                                                       | 55 |
| <b>Tablo 19:</b> | Tarama yöntemlerinin kolonize hastalarda hedef bakterileri saptama duyarlılıkları (%) .....                                                              | 55 |
| <b>Tablo 20:</b> | Tarama yöntemlerinin tüm kültürlerde hedef bakterileri saptamadaki duyarlılıkları (%) .....                                                              | 56 |
| <b>Tablo 21:</b> | Tarama yöntemlerinin hedef bakterileri saptamadaki özgüllükleri (%) .....                                                                                | 56 |
| <b>Tablo 22:</b> | Tüm kültürlerde izole edilen karbapenem dirençli <i>E.coli</i> ve <i>Klebsiella spp.</i> izolatlarının sinerji ve mCIM testi sonuçlarının dağılımı ..... | 57 |

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma; yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların farklı vücut bölgelerindeki karbapenem dirençli *E. coli*, *Klebsiella spp.* ve *Acinetobacter spp.* kolonizasyonlarının farklı yöntemlerle taranması; tarama yöntemlerinin, vücut bölgelerinin karşılaştırılması ve hastalara ait risk faktörlerinin araştırılması; elde edilen verilerin, enfeksiyon kontrol çalışmalarına ve kültür temelli uygun tarama algoritmalarının geliştirilmesine katkı sağlaması amacıyla yapıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 105 hastadan tarama kültürleri yapmak üzere 127 rektal, 127 nazal, 127 aksiller/ inguinal sürüntü, 115 bukkal sürüntü ve 12 derin trakeal aspirat örnekleri alındı. Hasta bilgileri, kolonizasyonu etkileyen faktörleri araştırmak için kaydedildi. Kolonizasyon; kromojenik besiyerine (CHROMagar™ KPC, Fransa) pasaj, meropenem eklenmiş MacConkey agar (Oxoid, İngiltere) besiyerine pasaj, Levine EMB agar (RTA, Türkiye) besiyerine pasaj sonrası karbapenem disklerinin kullanılması, CDC'nin önerdiği ön işlem sonrası Levine EMB agar (RTA, Türkiye) besiyerine pasaj yöntemleri ile araştırıldı. Üreyen kolonilerin konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmasından sonra karbapenem duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle değerlendirildi. Karbapenem grubu antibiyotiklerden en az birine dirençli *Acinetobacter spp.* tespit edilen tarama kültürleri bu hedef bakteri yönünden pozitif kabul edildi. Karbapenem grubu antibiyotiklerden en az birine dirençli olan ve/veya EUCAST karbapenemaz tarama kriterlerine uyan *E. coli* ve/veya *Klebsiella spp.* izolatlarında modifiye karbapenem inaktivasyon testi ve meropenem kombine disk testi (sinerji testi) (Liofilchem®, İtalya) çalışıldı. Bunlardan en az birinin pozitif olduğu *E.coli* ve *Klebsiella spp.* tespit edilen tarama kültürleri bu hedef bakteriler yönünden pozitif kabul edildi. Kolonizasyon saptanan hastaların demografik, klinik özellikleri ve risk faktörleri karşılaştırıldı. Araştırılan beş vücut bölgesinin hedef bakterileri saptamadaki duyarlılıkları, dört tarama yönteminin de tüm kültürlerde hedef bakterileri saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların %50'sinde kolonizasyon tespit edildi. Hastanede yatış süresi arttıkça kolonizasyon oranının arttığı saptandı. Kolonize

hastaların 35'inde karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* (%66) ve *Acinetobacter spp.* (%66) tespit edildi. Kolonizasyon varlığıyla; cinsiyet, yaş, APACHE II skoru, altta yatan hastalıklar, son bir yılda hastanede yatış öyküsü, son üç ayda geçirilmiş cerrahi öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ). Kolonizasyon varlığıyla; santral venöz kateter, invaziv mekanik ventilasyon, trakeostomi, karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyon varlığı ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,05$ ). Karbapenem dirençli *E.coli* ve *Klebsiella spp.* kolonizasyonunun araştırılmasında rektal; karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* kolonizasyonunun araştırılmasında nazal veya bukkal bölgeler en duyarlı tarama bölgeleri olarak bulundu. Kolonizasyon tespitinde; birden fazla vücut bölgesini taramanın duyarlılığı arttırdığı sonucuna varıldı. Tarama yöntemlerinden; CHROMagar KPC özgülüğü, CDC yöntemi ise duyarlılığı en yüksek yöntem olarak bulundu.

**Sonuç:** Çalışmamızda; değerlendirdiğimiz hastaların yaklaşık yarısında karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu, kolonize hastaların da %66'sında karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* ve *Acinetobacter spp.* kolonizasyonunun tespit edilmesi, hastanemiz ARYBÜ için enfeksiyon kontrol programlarının önemini ve bu programlarda öncelikli ele alınması gereken gram negatif bakterilerin karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* ve *Acinetobacter spp.* olduğunu gösterdi. Santral venöz kateter, invaziv mekanik ventilasyon ve trakeostomi varlığının kolonizasyon açısından risk faktörleri olarak tespit edilmiş olması; çapraz bulaşın önlenmesinde el yıkama gibi enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun gerekliliğini ortaya koydu. Kolonizasyon taramasında; hızlı ve özgülüğü yüksek olan CHROMagar KPC besiyerine pasaj ve duyarlılığı yüksek olan CDC yöntemleriyle iki vücut bölgesini birlikte taramanın daha etkili ve verimli bir laboratuvar algoritması olacağı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** *Acinetobacter spp.*, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, karbapenem direnci, karbapenemaz üretimi, kolonizasyon, sürveyans kültürü, tarama

## ABSTRACT

**Aim:** We aimed to screen the colonization of carbapenem resistant *E. coli*, *Klebsiella spp.* and *Acinetobacter spp.* in intensive care unit patients on different body sites by using different methods; to compare the screening methods and body sites and to investigate demographic, clinical and risk factors of the patients; and to use the data to guide the infection control measures and to develop efficient and effective culture-based screening algorithms.

**Materials and Methods:** A total of 127 rectal, 127 nasal, 127 axillary / inguinal swabs, 115 buccal swabs and 12 tracheal aspirate samples were collected from 105 patients. Patient's data were recorded to investigate the factors affecting colonization. Colonizations were investigated by four methods; chromogenic medium (CHROMagar™ KPC, France), MacConkey agar (Oxoid, England) supplemented with 1 µg/ml meropenem, Levine EMB agar (RTE, Turkey) combined with carbapenem discs and CDC's enrichment method combined with Levine EMB agar (RTA, Turkey). After the identification of colonies with conventional methods, carbapenem susceptibilities were evaluated by disc diffusion method. Screening cultures with *Acinetobacter spp.* resistant to at least one of the carbapenem group antibiotics were considered positive for this target bacteria. Modified carbapenem inactivation test and meropenem combined disc test (synergy test) (Liofilchem®, Italy) were studied in *E. coli* and *Klebsiella spp.* isolates that were resistant to at least one of the carbapenem group antibiotics and/or that meet EUCAST carbapenemase screening criteria. The screening cultures, in which *E. coli* and/or *Klebsiella spp.* was detected and which were positive for both or either of the carbapenemase phenotypic tests were considered positive for these target bacteria. Demographic, clinical characteristics and risk factors of patients with colonization were compared. The sensitivity of five body sites in detecting target bacteria and the sensitivity and specificity of four screening methods in detecting target bacteria in all cultures were evaluated.

**Results:** Colonization was detected in 50% of the patients. The colonization rate was found to increase with the length of hospital stay. Carbapenem resistant *Klebsiella spp.* (66%) and *Acinetobacter spp.* colonization (66%) was found in 35 of patients. No statistically significant relationship was found between the colonized patients and the noncolonized in terms of sex, age, APACHE II score, underlying diseases, hospitalization in the last year, and surgical history in the last three months ( $p > 0.05$ ). Central venous catheter, invasive mechanical ventilation, tracheostomy, presence of infection caused by carbapenem resistant gram negative bacteria and mortality were found to be statistically significant in the presence of colonization ( $p < 0.05$ ). Rectal site in the investigation of carbapenem resistant *E. coli* and *Klebsiella spp.* colonization; nasal or buccal sites in the investigation of carbapenem resistant *Acinetobacter spp.* colonization were found to be the most sensitive screening sites. In colonization detection; scanning multiple body sites was found to increase sensitivity. CHROMagar KPC medium was found to have the highest specificity and CDC method the highest sensitivity among scanning methods.

**Conclusion:** In our study; carbapenem resistant gram negative bacteria colonization was detected in approximately half of the patients and carbapenem resistant *Klebsiella spp.* and *Acinetobacter spp.* colonizations were detected in 66% of colonized patients, which shows the importance of infection control programs for ICU in our hospital and carbapenem resistant *Klebsiella spp.* and *Acinetobacter spp.* were the primary gram negative bacteria to be considered in these programs. The presence of central venous catheter, invasive mechanical ventilation and tracheostomy were identified as risk factors for colonization and demonstrates the need for compliance with infection control measures to prevent cross-contamination, such as handwashing. In screening of colonization; using the fast and highly specific, CHROMagar KPC medium with the highly sensitive method of CDC together with the scan of two body sites was found to be the most effective and efficient laboratory algorithm.

**Keywords:** *Acinetobacter spp.*, *E.coli*, *Klebsiella spp.*, carbapenem resistance, carbapenemase production, colonization, screening, surveillance culture

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antimikrobiyal direnç, son yıllarda ortaya çıkan en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (1). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC-Centers for Disease Control and Prevention) 2019 verilerine göre, her yıl 2.8 milyondan fazla hastada antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar görülmekte ve bu hastaların en az 35.000'i ölmektedir (2).

Antibiyotik direncine yol açan en önemli faktör, bilinçsiz antibiyotik kullanımıdır. Antibiyotik direncinin artmasındaki diğer önemli faktör ise dirençli suşların insanlar, çevre ve hayvansal gıdalar gibi kaynaklarla yayılmasıdır (2). Hastaneler de, dirençli suşların önemli çevresel kaynaklarıdır. Uzun süre hastanede yatan hastalar, hastane florasıyla kolonize olmaktadır (1).

Tedavi seçenekleri kısıtlı olan, yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar gittikçe yaygınlaşmaktadır. Özellikle hastanede yatan hastalarda; geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (Extended spectrum beta-lactamases/ESBL) üreten, karbapenem dirençli *Enterobacterales* türlerinin, çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* 'nin yol açtığı enfeksiyonların görülme sıklığı artmıştır (1).

Son yıllarda özellikle hastanede yatan hastalarda uygulanan antimikrobiyal tedavilerde yaygın kullanımda olan karbapenem grubu antibiyotiklerin, ESBL üreten bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda etkinliği kanıtlanmıştır (3). Karbapenemler; birçok bakteri türüne karşı oldukça etkili olmaları, polimiksinler gibi antimikrobiyal tedavilerde son seçenek ilaçlardan daha az yan etkiye sahip olmaları, çoğu  $\beta$ -laktam direnci mekanizmasına dayanıklı olmaları nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlar için güvenilir, tedavi alternatifleridir. Bu antibiyotik grubuna karşı direncin ortaya çıkması ve yayılması, bakterilerde çoklu ilaç direncinin de bir göstergesi olabildiği için küresel bir sağlık sorunu olmuştur (4).

Karbapenem direnç genleri; kromozomların ya da plazmidler gibi mobil genetik elemanların üzerinde taşınabilir. Karbapenemaz enzimini kodlayan genlerin,

plazmidler tarafından farklı bakteri türleri arasında transfer edilmesi karbapenem direncinin artmasına neden olmaktadır (5). Karbapenemlerin uzun süre kullanımı, intravasküler cihazlar gibi invaziv işlemler, hastanede uzun süre yatma, bilinen taşıyıcılarla temas, ortak ekipman ve personel kullanımı; karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin kazanımı için risk faktörleridir (6).

Karbapenem dirençli bakteri enfeksiyonlarına engel olmak ve direncin yayılmasını önlemek için; dirençli bakterileri izlemek, doğru antibiyotik kullanımını sağlamak, yeni antibiyotiklerin gelişimini teşvik etmek ve dirençli bakteriler için hızlı tanı yöntemleri geliştirmek gibi çalışmalar yapılmalıdır (2). Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve CDC, hastanelerin bazı yüksek riskli bölümlerinde yatan hastalar için ek periyodik tarama çalışmaları yapılmasını desteklemektedir. Tarama için hedeflenen hasta grubu, test sıklığı, vücut bölgesi ve test yöntemi, sürveyans programlarının tartışmaya açık olan konularıdır (6).

Bu çalışma; kolonizasyon riskinin yüksek olduğu yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların farklı vücut bölgelerindeki karbapenem dirençli *E. coli* (CREC), *Klebsiella spp.* (CRK) ve *Acinetobacter spp.* (CRA) kolonizasyonlarının farklı yöntemlerle taranması; tarama yöntemlerinin, vücut bölgelerinin karşılaştırılması ve hastalara ait risk faktörlerinin araştırılması amacıyla prospektif olarak yapıldı. Çalışmamızda; kolonize olan bakteriler, kolonizasyon oranları ve kolonizasyonla risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilerek elde edilen verilerin enfeksiyon kontrolünde kullanılması; karbapenem dirençli bakterilerin vücut bölgelerinde hızlı ve duyarlı bir şekilde tespiti için laboratuvarlara uygun kültür temelli tarama algoritmalarının geliştirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HASTANE ENFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF BAKTERİLER

Hastane enfeksiyonları/ nozokomiyal enfeksiyonlar/ sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar; hastaneye başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan, genellikle hastaneye başvurduktan 48 saat sonra ortaya çıkan lokalize veya sistemik enfeksiyonlardır. Hastalar taburcu olduktan sonra da görülebirlirler (7-9).

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalar, hastane enfeksiyonlarına yakalanma açısından daha yüksek risk altındadır (10). Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde hastane enfeksiyon oranlarının yüksek olmasında invaziv girişimlerin, yoğun antibiyotik kullanımının, hastanede yatış süresinin etkisi vardır (10, 11).

Gram negatif bakteriler; hastane enfeksiyonlarından en sık pnömoni, cerrahi alan enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu ve kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olmaktadır (12). Gram negatif bakterilerden hastane enfeksiyonlarına çoğunlukla neden olan etkenler sıklıkları değişmekle birlikte *Escherichiae coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir (13).

*E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* gibi gram negatif bakteriler çoğu antibiyotiğe karşı giderek artan bir şekilde yeni direnç paternleri geliştirmektedir (5). Gram negatif bakterilerde artmakta olan antibiyotik direnci, hastane enfeksiyonları açısından ciddi bir problem haline gelmektedir (14).

#### 2.1.1. *Escherichiae coli*

*Enterobacterales* ailesinin *Escherichia* cinsinin üyesi olan *E.coli*; sporsuz, laktozu fermente eden gram negatif basillerdendir. O (somatik), H (kirpik) ve K (kapsüler) yüzey antijenlerine göre serotiplendirilir. O antijen yapısına göre 170'ten fazla, farklı serogrubu olduğu bilinmektedir. *E.coli* suşlarının çoğunun temel

biyokimyasal özellikleri indol-pozitif, metil kırmızısı-pozitif, Voges Proskauer (VP)-negatif, sitrat-negatif olmalarıdır (15).

*E.coli*, hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarına en sık neden olan etkidir (16). Hastane kökenli kan dolaşımı ve cerrahi alan enfeksiyonlarına ise gram negatif bakteriler arasında en sık *E.coli* neden olmaktadır (16, 17).

### **2.1.2. *Klebsiella spp.***

*Enterobacterales* ailesinden *Klebsiella* cinsine ait olanlar; hareketsiz, sporsuz, genellikle kapsüllü, gram negatif basillerdir. Kolonilerin mukoid görünümü kapsül varlığı ile ilişkilidir. *K. pneumoniae* suşlarının çoğu indol-negatif, metil kırmızısı-negatif, VP-pozitif, sitrat-pozitif, ornitin dekarboksilaz-negatiftir (15).

*Klebsiella spp.* enfeksiyonları hastanede yatan ve komorbiditesi olan immünsüpre hastalarda daha fazla görülmektedir (18). Gram negatif bakterilerin yol açtığı hastane kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarına, *E. coli*' den sonra en sık *Klebsiella spp.*'ler neden olmaktadır (16, 17). *Klebsiella pneumoniae*, hastane enfeksiyonlarına neden olan en önemli *Enterobacterales* türüdür (18).

### **2.1.3. *Acinetobacter spp.***

*Moraxellaceae* ailesinden, oksidaz negatif, nonfermenter, hareketsiz gram negatif kokobasillerdir. Pozitif kan kültürü şişelerinden ve klinik örneklerden direkt hazırlanan preparatlarda gram pozitif kok şeklinde de görülebilirler (15).

*Acinetobacter spp.* enfeksiyonları, hastane ortamı dışında nadiren görülürler (15). *Acinetobacter spp.*, çoğunlukla birden fazla komorbid durumu olan, invaziv işlemlere maruz kalan, uzun süre hastanede yatan, ileri yaştaki hastalarda fırsatçı patojen olarak enfeksiyon yapar (19).

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda, hastane kökenli ventilatör ilişkili pnömoni etkenidirler. Kan dolaşımı enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu ve

sekonder menenjit gibi çeşitli hastane enfeksiyonlarına da yol açabilmektedirler. *A. baumannii*, hastane enfeksiyonlarından en sık sorumlu olan türdür (15).

## 2.2. GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antibiyotiklere direnç; doğal (intrinsik) ve kazanılmış direnç olarak ikiye ayrılır. Doğal direnç; bakterinin yapısal özelliğidir ve bakteri türünün tümünde görülür. Örneğin; gram negatif bakteriler bakteri duvarı yapıları nedeniyle vankomisine doğal olarak dirençlidirler. Kazanılmış direnç ise; kromozom yapısında olan mutasyonlar ya da plazmidler, transpozonlar, integronlar gibi direnç aktarımını sağlayan genetik yapıların transferi sonucunda oluşan dirençtir (20). Bakteriler arasında kolayca yayılabilmeleri hastane enfeksiyonları açısından büyük bir sorun teşkil etmektedir (21).

Çoklu ilaç dirençli organizmalar (MDRO), bir veya daha fazla antimikrobiyal sınıfının tümüne dirençli olan mikroorganizmalardır (21). MDRO, üç veya daha fazla antimikrobiyal sınıftan en az bir antimikrobiyal ajana karşı dirençli olan mikroorganizmalardır (22). MDRO enfeksiyonları; klinik açıdan diğer mikroorganizma enfeksiyonlarından farklı olmamaları ve tedavilerinde kullanılan antimikrobiyallerin sınırlı olması nedeniyle önemli bir sorun teşkil etmektedir. Tedavileri için sınırlı seçenek olduğundan, MDRO ile karşılaşıldığında, antibiyotik seçimleri normal florayı baskılayıp kolonizasyon gelişimine sebep olabilir (21).

Yatan hasta popülasyonu, artmış immünsüprese hasta sayısı, artan antibiyotik kullanımı ve uygun olmayan enfeksiyon kontrolü antimikrobiyal direncinin artmasına neden olmaktadır (5).

YBÜ'ler; sağlık personelinin hastaya sık teması ile hastadan hastaya bulaş olması, kontamine aletler ve el yıkama eksikliği nedeniyle patojenlerin çapraz geçişi, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi çeşitli nedenlerden dolayı direncin ortaya çıkmasını ve yayılmasını kolaylaştıran bir ortam sağlarlar (5).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın 2018 yılında yayınladığı raporda Türkiye'den incelenen 16.423 izolatın verilerine göre *E. coli*'de %19, *K.*

*pneumoniae*'de %39, *Acinetobacter spp.*'de ise %78 oranında çoklu ilaç direnci (MDR) saptanmıştır (23).

Antibiyotiklerin yapısını değiştiren  $\beta$ -laktamaz, aminoglikozidaz gibi enzimlerin üretimi, antibiyotiklere karşı geçirgenliğin azalmasına neden olan dış membran proteinlerindeki veya porlarındaki değişiklikler, antibiyotiklerin bağlanma bölgelerindeki mutasyonlar ve eflüks pompaları gram negatif bakterilerdeki dirençten sorumlu olan mekanizmalardır. Bakteriler bu mekanizmalardan birkaçını aynı anda kullanabilir. Bu mekanizmalardan  $\beta$ -laktamaz üretimi en önemlisidir (14).

### **2.2.1. Beta-Laktamaz Üretimi ile Antibiyotiklere Direnç**

*Enterobacterales* ailesinde ve *Acinetobacter spp.*'lerde  $\beta$ -laktam direncinden en sık sorumlu olan mekanizma  $\beta$ -laktamaz üretimidir (1, 15).

$\beta$ -laktamazların sınıflandırılması, aminoasit dizilerine göre (Ambler sınıflandırması) veya fonksiyonel özelliklerine göre (Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırması) yapılmaktadır (24).

**1) Grup 1 sefalosporinazlar (Ambler Sınıf C):** Birçok *Enterobacterales* türünün ve diğer gram negatif bakterilerden bazılarının kromozomunda bulunan sefalosporinazlardır. Sefalosporinlere benzilpenisilin'den daha etkilidirler. Sefoksitin gibi sefamisinleri hidroliz etme özellikleri vardır. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam tarafından inhibe edilmezler. Aztreonam bu grubu inhibe edebilmektedir (15).

**2) Grup 2 serin  $\beta$ -laktamazlar (Ambler Sınıf A ve D):** En geniş  $\beta$ -laktamaz grubudur (15).

- Alt grup 2a penisilinazlar; benzilpenisilin ve penisilin türevleri için kısıtlı etkiye sahiptir (15).
- Alt grup 2b  $\beta$ -laktamazlar; Temoniera (TEM)-1, TEM-2 ve sülfidril değişken (SHV- sulfhydryl variable)-1 enzimlerini içerir. Bu enzimler; penisilinleri ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize ederler (15).

- Alt grup 2be  $\beta$ -laktamazlar; ESBL'lerdir. Alt grup 2b'ye benzer etkilerinin yanında seftotaksim, seftazidim ve aztreonam gibi bir veya daha fazla oksimino- $\beta$ -laktamı hidrolize edebilirler (15).
- Alt grup 2d  $\beta$ -laktamazlar; kloksasilin veya oksasilin'i hidrolize edebildikleri için oksasilinaz (oxacillinase-OXA) enzimleri olarak adlandırılırlar. OXA enzimleri ikinci büyük  $\beta$ -laktamaz ailesidir (15).
- Alt grup 2df  $\beta$ -laktamazlar; bazı karbapenem substratları için zayıf etkili olmalarına rağmen karbapenem hidrolize edici aktiviteye sahiptirler. *A. baumannii*'de tanımlanmış olan bu enzimlerin çoğu kromozomaldır. Bazı plazmid kaynaklı OXA enzimleri *Enterobacterales*'lerde tanımlanmıştır. 2df OXA  $\beta$ -laktamazlar klavulanik asit tarafından inhibe edilmezler (15).
- Alt grup 2f  $\beta$ -laktamazlar; karbapenemleri hidrolize ederler. Klavulanik asitten çok tazobaktam tarafından daha iyi inhibe edilirler. Bu enzimlerin çoğu kromozomaldır. *Serratia marcescens* enzim (SME), imipenem-hydrolysing  $\beta$ -laktamase (IMI)-1 ve not metalloenzyme karbapenemase A (NMC)-1  $\beta$ -laktamazları içerirler. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemase (KPC) ve bazı Guiana extended spectrum (GES) enzimlerini içeren plazmid kaynaklı serin karbapenemazlar, bu alt grupta ortaya çıkmışlardır (15).

Bunlar dışında grup 2 serin  $\beta$ -laktamazlar arasında; 2ber, 2de ve 2e alt grupları da bulunmaktadır (15).

**3) Grup 3 metallobetalaktamazlar (Ambler Sınıf B):** Bu enzimler karbapenemleri hidrolize ederler. Monobaktamlar üzerindeki etkileri zayıftır. Klavulanik asit veya tazobaktamla inhibe olmazlar. EDTA, dipikolinik asit veya 1,10-o-phenanthroline ile inhibe olurlar (15).

$\beta$ -laktam grubu antibiyotiklere dirençte en önemli sorun sınıf C (AmpC)  $\beta$ -laktamazlar, ESBL ve karbapenemazlardır (25).

### 2.3. KARBAPENEM GRUBU ANTİBİYOTİKLER VE DİRENÇ

Karbapenemler,  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklerdendir. Etki spektrumlarının geniş olması ve hızlı bakterisidal etkileri sayesinde gram pozitif, gram negatif ve anaerob birçok bakteriye karşı etkilidirler (3).

Karbapenemler, diğer  $\beta$ -laktam grubu antibiyotikler gibi hücre duvarına etki ederek penisilin bağlayıcı protein (PBP)'ler olarak bilinen enzimlere bağlanırlar. Hücre duvarı sentezindeki transpeptidasyon aşamasında görevli karboksipeptidaz ve transpeptidaz enzimlerini inhibe ederler (3).

Karbapenemler, etki spektrumlarına göre üç grupta sınıflandırılmaktadır. Grup 1'de nonfermenter gram negatif basillere karşı etkisi kısıtlı olan ertapenem ve panipenem bulunmaktadır. Bunlar daha çok toplum kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Grup 2'de nonfermenter gram negatif basillere karşı daha etkili olan imipenem, meropenem, biapenem ve doripenem bulunmaktadır. Bunlar ise nozokomiyal enfeksiyonlarda tercih edilmektedir. Grup 3 ise, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili olan geliştirilme aşamasındaki ajanlardır (26).

#### 2.3.1. Karbapenem Direnci

Karbapenemlere karşı direnç mekanizmaları arasında karbapenemaz üretimi, eflüks pompaları, porinlerin ve PBP'lerin ekspresyonunu ve/ veya fonksiyonunu değiştiren mutasyonlar bulunmaktadır. Bu mekanizmalar birlikte de bulunabilmektedirler. *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi bazı bakteri türlerinde bu mekanizmaların birlikte bulunması karbapenemlere yüksek düzeyde direnç ortaya çıkarmaktadır (27).

#### 2.3.2. Karbapenemaz Üretimi:

Karbapenemaz üretimi, gram negatif bakterilerde karbapenem direncinin en önemli mekanizmasıdır (28). Karbapenemazlar kromozomal kaynaklı (intrinsik) ya da

kazanılmış olabilirler. Karbapenemaz genleri çoğunlukla bakteri türleri arasında aktarılabilen plazmidler üzerinde taşınmaktadır (3).

Karbapenemaz enzimleri, aminoasit dizilerine göre yapılan sınıflamada A, B ve D moleküler sınıfları içerisinde (15).

### **1) A grubu karbapenemazlar:**

En önemli tipleri NMC-A, IMI, SME, *Serratia fonticola* karbapenemase (SFC)-1, GES ve KPC'dir. Bunlardan GES ve KPC enzimleri plazmidle, diğer enzimler ise kromozomal olarak kodlanmaktadır. Klavulanik asit ile kısmen inhibe edilirler. KPC enzimi bunlar içinde en sık görülendir (3).

KPC enzimi; penisilinleri, sefalosporinleri, klasik  $\beta$ -laktamaz inhibitörlerini (klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam), aztreonamı ve karbapenemleri içeren çok geniş etki spektrumuna sahiptir. KPC enzimi; klavulanik asit ile kısmen inhibe edilirken, boronik asit bileşikleriyle ise iyi inhibe edilir (28). KPC enzimi ilk önce *K. pneumoniae* izolatlarında bulunmuştur. *E. coli*, *K. oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis* ve *Serratia marcescens* izolatlarında da bu enzime rastlanmaktadır (29).

*A. baumannii* izolatlarında A sınıfı karbapenemazlardan KPC ve GES enzimleri bulunmaktadır (30).

### **2) B sınıfı metallo- $\beta$ -laktamazlar (MBL):**

Başlangıçta MBL'lerin kromozomal olarak kodlandığı gösterilmiştir. Daha sonra *Enterobacterales*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında transfer edilebilen MBL'ler saptanmıştır. Genetik transfer varyantlarının çeşitliliği (transpozonlar, integronlar ve plazmidler) ve bu yapıların karbapenem direnç oranını arttırmaları önemli bir sorundur (31).

*Enterobacterales* üyelerinde en çok görülen B sınıfı MBL'ler; Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -laktamaz (VIM), imipenem-resistant *Pseudomonas* (IMP) ve New Delhi metallo- $\beta$ -laktamases (NDM)-1 enzimleridir. Bu enzimlerin gen

kasetleri çoğunlukla integron yapıları içinde yer almaktadır. Bu integronlar, plazmidler veya transpozonlarla bakteriler arasında kolayca transfer edilebilmektedirler (32).

MBL'ler, monobaktamlar dışındaki tüm  $\beta$ -laktamları hidrolize edebilirler (30). Karbapenemlere direnç ve aztreonam'a duyarlılık MBL üretiminin bir göstergesidir. MBL enzimlerinin ESBL ile birlikte üretildiği, aztreonam'a dirençli klinik suşlar da yaygındır (28). Hidroliz mekanizması,  $\beta$ -laktam ilaçların enzimin aktif bölgesindeki çinko iyonlarıyla etkileşmesiyle olmaktadır (3). Aktiviteleri EDTA tarafından inhibe edilirken, klavulanik asit tarafından inhibe edilmez (30).

NDM genleri, *K. pneumoniae* ve *E.coli* izolatlarında baskındır. Bu genler, *A.baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında da bulunmuştur (3). *bla*NDM içeren plazmidlerin çoğu, farklı  $\beta$ -laktamazları, kinolon direncini ve aminoglikozid direncine neden olan 16S rRNA metilazları kodlayan başka direnç faktörlerini de içermektedir (29).

IMP enzimleri ilk olarak *P. aeruginosa* izolatında tespit edildikten sonra *Acinetobacter spp.* ve *Enterobacterales* izolatlarında da tanımlanmıştır. VIM genleri en sık *P. aeruginosa* ve *P. putida*'da görülmektedir. VIM enzimine *Enterobacterales* ailesinde nadiren rastlanmaktadır (3).

*A. baumannii*'de IMP benzeri, VIM benzeri, Seoul imipenemaz (SIM) benzeri ve NDM'ler olmak üzere dört MBL grubu tanımlanmıştır. Bunlar bazı bölgelerde sporadik olarak rapor edilip, sınıf 1 integronlar ile ilişkilendirilmektedir (33)

### **3) D sınıfı karbapenemazlar:**

Oksasilin ve kloksasilini hidrolize edebilen serin  $\beta$ -laktamazlardır. Bu karbapenemazlar, OXA enzim tipindedirler. Karbapenemlere karşı zayıf bir aktiviteye sahiptirler (3, 32). Aktiviteleri klavulanik asit ve etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) tarafından inhibe edilemezken, sodium chloride (NaCl) ile inhibe edilebilmektedir (30).

OXA enzimi ilk olarak *P. aeruginosa* izolatında tanımlanmıştır (30). OXA karbapenemazlarının büyük çoğunluğu ise fırsatçı patojen *A. baumannii*'de keşfedilmiştir (32). Grubun en önemli enzimi OXA-48'tir. OXA-162, 163, 181, 204

ve 232 tanımlanan bazı önemli OXA-48 varyantlarıdır. Bu plazmid aracılı enzimler öncelikle *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. freundii* ve *Enterobacter cloacae* izolatlarında bulunmuşlardır (29).

*A. baumannii*'deki en yaygın karbapenemaz enzimleri, kromozomda veya plazmidlerde kodlanan OXA-23, OXA-24 ve OXA-58 benzeri karbapenemaz enzimleridir (33).

### 2.3.3. Karbapenem Direncine Yol Açan Diğer Mekanizmalar

Eflüks pompaları, porin değişiklikleri ve karbapenemazlar dışındaki  $\beta$ -laktamazların üretimi karbapenem direncine neden olan diğer mekanizmalardır. Bunlar; çoklu ilaç direncine de neden olabilen, karbapenemlere spesifik olmayan mekanizmalardır. Bu üç mekanizma antibiyotiğin bakteri hücrelerine penetrasyonunu engellemeyi amaçlamaktadır (29).

*Enterobacterales* ailesindeki bazı izolatlar AmpC tipi  $\beta$ -laktamazlar gibi farklı  $\beta$ -laktamaz türleri üretebilir. Bu enzimlerin aşırı üretimi ve azalmış dış membran geçirgenliğinin kombinasyonu, karbapenemin  $\beta$ -laktamaz tarafından bozulmadan yakalandığı antibiyotik tuzak fenomeni oluşturmaktadır. Plazmid kodlu AmpC CMY-2, bu mekanizmayla karbapenem direncine neden olabilmektedir ve sıklıkla *E. coli* izolatlarında bulunmaktadır (29).

Eflüks pompalarının aşırı ekspresyonu ve OprD porin kaybı, *P. aeruginosa*'daki en yaygın karbapenem direnci mekanizmasıdır (3).

*Acinetobacter spp.* izolatlarında, PBP2 ve porin ekspresyonunda azalma mekanizmalarıyla da karbapenemlere direnç görülebilmektedir (34). Omp33, OmpA, OmpW ve OprD gibi porin gruplarının aktivitesinin ve sayılarının azalmasıyla *Acinetobacter spp.* izolatlarındaki karbapenem direncinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

#### 2.3.4. Karbapenemaz Üretiminin Epidemiyolojisi

Karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE)'ler, 1980'lerde tespit edilmeleriyle birlikte hızla dünyaya yayılmışlardır. Yunanistan, İtalya, Çin, ABD ve Kolombiya gibi birçok ülkede CRE oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Karbapenemaz üreten patojenlerin prevalansı büyük ölçüde coğrafyaya bağlıdır (28).

CDC verilerine göre; 2017 yılında hastanede yatan 13 binden fazla hastada karbapenem dirençli *Enterobacterales* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar, sekiz binden fazla hastada ise CRA izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar görülmüştür (2).

Karbapenemaz üreten *Enterobacterales* (CPE)'lerde en çok görülen tür özellikle hastane enfeksiyonlarında etken olan *K. pneumoniae*'dir. ABD'de, hastane enfeksiyonlarına neden olan *K. pneumoniae* izolatlarının %11'i karbapenemlere dirençli bulunmuştur (28).

Ülkeler arasında farklılık olsada Avrupa ve Amerika'da KPC tipi karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'lar yaygındır (36). KPC üreten *K. pneumoniae*'lar, Avrupa ülkelerinden İtalya ve Yunanistan'da en sık görülmektedir. KPC'nin en baskın alelleri KPC-2 ve KPC-3'tür. KPC üreten *K. pneumoniae*'nin ST258 klonu ve Tn4401 transpozonu küresel yayılımında etkilidir (28, 31). KPC genine Türkiye'de uzun yıllar rastlanmamış olsada, 2012 yılında ST258 KPC-2 üreten *K. pneumoniae* izolatı ülkemizde raporlanmıştır (37). *A. baumannii*'de A sınıfı karbapenemazlardan; Porto Riko'da KPC enzimleri, Akdeniz ülkelerinde ise GES enzimleri bildirilmiştir (30). Türkiye'de *A. baumannii*'de GES-11 ve GES-12 enzimleri bildirilmiştir (38).

Birçok NDM varyantı olsa da, NDM-1 bu gruptaki en sık görülen alleldir (28). NDM-1; Hindistan, Pakistan ve Sri Lanka'da karbapenem direncine neden olan esas enzimdir (29). NDM üreten patojenler, Hindistan alt kıtasındaki çevrede ve hastanelerde yüksek oranda izole edilmiştir (4). NDM üreten bakteriler, düşük gelirli ülkelerde çevresel kaynaklar aracılığıyla yayılabilmektedir (29). Hasta transferi veya kolonize turistler aracılığıyla Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Uzak Doğu'ya da yayılmaktadır. Hindistan alt kıtası dışında Balkan ülkeleri de NDM geni açısından

ikinci bir rezervuar olarak görülmektedir (4). ST258'in baskın klonal köken olduğu KPC üreten *K. pneumoniae*'den farklı olarak, NDM üreten *Enterobacterales*'lerin yayılması, NDM genini taşıyan plazmidlerin yatay transferi ile açıklanmaktadır (28). Ülkemizde NDM-1 tipi enzimler Suriyeli mültecilerin de etkisiyle *Enterobacterales* ve *A. baumannii* izolatlarında giderek artan oranlarda tespit edilmektedir (31).

OXA-48 ilk olarak 2001 yılında Türkiye'de *K. pneumoniae* izolatında tanımlanmıştır. OXA-48 üreten türler, özellikle Akdeniz ülkelerinde olmak üzere dünyanın pek çok bölgesinde, nozokomiyal salgın kaynakları olarak rapor edilmiştir (30). OXA-48 benzeri enzimler Türkiye, Malta, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da endemiktir (29). ABD'de Hindistan'a yapılan seyahatlerle ilgili olarak sporadik OXA-48 üreten *Enterobacterales* vakaları tespit edilmiştir (28). Uzun yıllar boyunca, çeşitli Akdeniz ülkelerindeki karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatları arasında *blaOXA-58* karbapenemaz geni baskın bulunmuştur. 2009'dan itibaren *blaOXA-58*'in yerini *blaOXA-23* geni alarak Akdeniz bölgesinde dolaşan en yaygın karbapenemaz kodlayan gen olmuştur. OXA-23'ün OXA-58'in yerini alması, OXA-23'ün daha yüksek karbapenemaz aktivitesine sahip olması ve/veya yatay gen transferi yoluyla karbapenem direncinin kazanılması ile açıklanmaktadır (30).

#### **2.4. KARBAPENEM DİRENCİNİN YAYILMASI VE KONTROL ÖNLEMLERİ**

Karbapenem direncinin ortaya çıkışında ve yayılmasında insan kaynaklı faktörlerin önemli rolü vardır. Birçok ülkede antibiyotiklere erişimin kolay ve kontrolsüz olması, uygunsuz antibiyotik kullanılması, sağlık kurumlarında enfeksiyon kontrol önlemlerinin eksik olması, tarım sektöründe hayvansal büyümenin teşviki için subterapötik dozda antibiyotik kullanılması bu faktörlerdendir (4).

Özellikle karbapenemaz üreten gram negatif bakterilerde, karbapenem direnci, MDR ve pandrug dirençten (PDR) bir önceki adımdır. Karbapenemaz üreten patojenlerin tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı oluşan direnç, bu ajanların zorunlu olarak sağlık kurumlarında kullanılması durumunda hızla ortaya çıkabilmektedir (4).

Karbapenem direnci bu hızla artmaya devam ederse, tedavi edilemeyen enfeksiyonlar ortaya çıkabilir.

Kolonize hastalar da karbapenem dirençli patojen enfeksiyonları için risk faktörüdür. Kolonizasyon, mikroorganizmanın hastanın herhangi bir vücut bölgesinde klinik belirti vermeden üremesidir. YBÜ’lerde yatan hastalar yatıştan kısa süre sonra hastane florası ile kolonize olmaktadır. Kolonizasyon, enfeksiyonların öncüsüdür (39).

CRE’ler; hastaneye sık başvuru, uzun süre hastanede kalış öyküsü gibi komorbid faktörlere sahip olan hastaları hedef almaktadır. Tedavi hizmetlerinin karmaşıklığı ve hastanın genel durumunun bozukluğu, CRE kolonizasyonu ve invaziv hastalık olasılığını artırmaktadır. Yapılan bir analizde, CRE ile kolonize olan hastalarda %16,5 oranında CRE ile enfeksiyon riski olduğu gösterilmiştir (40).

Karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* ve CPE ile kolonizasyon; daha önce uzun süre karbapenem kullanımı, uzun süreli tıbbi bakıma maruz kalma, hastanede/yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalma, kronik komorbid koşullar, invaziv işlemlerin uygulanması gibi benzer risk faktörlerine bağlıdır (1). Antimikrobiyallerin kullanımı ile uygulanan seçici baskı, kolonize olmuş ve/veya enfekte olmuş hastalardan diğer hastalara bulaş olması da risk faktörlerindendir. Sağlık personelinin de dirençli patojenlerin yayılımında rolü vardır (21).

Amerika Birleşik Devletleri hastalık kontrol ve önleme merkezi verilerine göre; 2017 yılında binden fazla hasta karbapenem dirençli *Enterobacterales* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar, 700’den fazla hasta ise CRA izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar nedeniyle ölmüştür (2).

Karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin; salgınlarının oldukça maliyetli olması, enfeksiyonlarına bağlı mortalitenin yüksek oranlarda bulunması, salgınlara neden olma potansiyellerinin yüksek olması bunların kolonizasyonlarına/enfeksiyonlarına engel olmak için bazı önlemlerin alınmasını gerektirmektedir. Ayrıca karbapenem dirençli gram negatiflere bağlı enfeksiyonların tedavisi için etkili antibiyotiklerin bulunmayışı da yayılımın önlenmesi yönünden önemlidir (41).

Karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin kolonizasyonlarını/ enfeksiyonlarını kontrol edebilmek için el hijyenine, hasta teması önlemlerine, hasta izolasyonuna ve çevre temizliğine dikkat edilmelidir (41). Antimikrobiyal yönetim programının bir parçası olarak, sağlık kurumları kliniğe göre uygun olan en dar spektrumlu antimikrobiyallerin uygun sürede ve endikasyonlarda kullanılmasını sağlamalıdır (42).

Hastanelerde özellikle CRE'ler açısından sürveyans çalışmaları yapılması da önemlidir. Sürveyans çalışmaları, enfeksiyon kontrol programlarının temelini oluşturur. Bu çalışmaların verilerinin karşılaştırılabilir olması için standardizasyon büyük önem taşımaktadır (41).

Sağlık kurumlarında arşivlenmiş laboratuvar sonuçlarından belirli bir zaman dilimindeki CRE sayısını ve/ veya oranını belirlemek gibi klinik örneklerden CRE insidansını ölçmek için değerlendirmeler yapılmalıdır (42).

Sağlık kurumlarında patojenlerle kolonize/ enfekte olmuş hastaların ortak özelliklerini tespit etmek için hastaların temel epidemiyolojisi hakkında bilgi toplanmalıdır (42).

Tek başına klinik kültürler, karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu olan hastaların sadece bir kısmını tanımlayabileceği için CRE ya da CRA kolonizasyonunu tespit etmek amacıyla tarama yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerle genelde dışkı, rektal sürüntü, perirektal sürüntü, cilt bölgesi, yara veya idrar kateteri varsa idrar örneklerinin kültürleri test edilmektedir. Kültür dışındaki yöntemlerle de tarama yapılabilir (42).

Daha önceden tanımlanmamış CRE ve CRA taşıyıcısı olan hastaların tarama yöntemleriyle tespiti, bulaş açısından temas önlemlerinin alınması için önemlidir. Tarama testleri başvuru sırasında yapılmalı ve daha sonra periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Taşıyıcılık riskinin yüksek olduğu ortamlardan kabul edilen hastaların tarama testlerinin negatif olduğu gösterilene kadar ampirik temas önlemleri alınabilir (42). CRE kolonizasyonu tespitinin, taranmış hastalarda CRE enfeksiyonu gelişme ihtimaline karşı ampirik antibiyotik tedavisinin düzenlenmesinde önemli yararlı etkileri olabileceği tespit edilmiştir (41).

Karbapenem dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunda yapılan sürveyans çalışmalarının; kliniğe, vücut bölgelerine, salgınlar gibi epidemiyolojik durumlara bağlı olduğu gösterilmiştir. Karbapenem dirençli *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* kolonizasyonunun tespitinde kullanılan sürveyans kültürleri için optimal mikrobiyolojik yöntemlerin daha fazla araştırılması gerekmektedir (41).

## 2.5. TARAMA YÖNTEMLERİ

Tarama yöntemleri; kültür temelli yöntemler ve moleküler yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İyi bir tarama testi; hızlı sonuç vermeli, duyarlılığı yüksek olmalı, birden fazla karbapenemaz tespit edebilmeli ve uygun maliyetli olmalıdır (40).

### 2.5.1. Kültür Temelli Yöntemler

Kültür yöntemleri, gerekli testlerin rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapılabilmesi ve testlerin uygulanmasının daha kolay olması nedeniyle CRE taraması için yaygın olarak kullanılmaktadır (40).

Karbapenem dirençli laktozu fermente etmeyen bakteriler de uygun tarama kültür yöntemleriyle tespit edilebilir. Karbapenemaz enzimi üretilenlerse moleküler tarama yöntemleri de pozitif sonuç verecektir. Laktozu fermente etmeyen bakteriler direnç elemanlarını *Enterobacterales* üyelerine aktarabilirler. Bu nedenle laktozu fermente etmeyen bakterilerin tarama programlarına dahil edilmesi önemlidir (43).

CDC'nin önerdiği ön işlem sonrası MacConkey agara pasaj, kromojenik besiyerlerine pasaj, MacConkey agara pasaj sonrası karbapenem disklerinin kullanılması gibi birkaç farklı kültür temelli yöntem tanımlanmıştır (40).

CDC yöntemi, 10 µg ertapenem veya meropenem diskinin olduğu 5 ml triptik soy brot (TSB) içerisine araştırılan örneğin koyulup 24 saat süreyle inkübe edildiği bir ön işlem içermektedir. Daha sonra bu karışımdan öze ile alınarak Mac Conkey agara ekim yapıp agarın 24 saat inkübe edilmesi gerekmektedir. CDC yönteminin sonuçlanması için gereken süre uzun olduğundan, daha kısa sürede sonuç elde etmek

için seçici besiyerleri geliştirilmiştir (43). CDC yöntemi, *E. coli* ve *Klebsiella spp.* gibi laktozu fermente eden bakteriler için valide edilmiştir. Laktozu fermente etmeyen bakterilerin saptanması, karbapenemaz üreten direnç genlerinin önemli rezervuarlarını belirleyebilir (6).

Kromojenik agarlar, bakteriyel enzimler tarafından hidrolize edildiğinde bir pigmenti serbest bırakan kromojenik enzim substratlarını içermektedirler. Agara eklenen antibiyotikler, belirli bir direnç özelliği için besiyerlerine seçici özellik verirler (43). Brilliance CRE (Thermo Diagnostics, ABD), HardyChrom (Hardy Diagnostics, CA, ABD), CHROMagar KPC (CHROMagar, Fransa), CHROMagar *Acinetobacter* (CHROMagar, Fransa), chromID OXA-48 (bioMerieux, Fransa), chromID Carba (bioMerieux, Fransa), Supercarba (bioMerieux, Fransa) ve SpectraCRE (Thermo Diagnostics, ABD) kromojenik besiyerlerindendir (6, 43). Bu besiyerlerinden bazıları KPC üreten bakterileri hedef almaktadır. Özellikle OXA-48 olmak üzere diğer enzimlere duyarlılıkları düşüktür (43).

MacConkey agara doğrudan ekim yapıldıktan sonra karbapenem disklerinin kullanılması yönteminin avantajları; maliyetin düşük ve şüpheli kolonilerin değerlendirilmesinin kolay olmasıdır. Bu yöntemin sonuç verme süresi 24-48 saattir (40). 1 µg/ ml imipenem içeren MacConkey agara taraması yapılan örneğin pasajlanması da kültür temelli tarama yöntemlerindendir (44).

Bütün kültür temelli yöntemler, CRE'nin genel olarak saptanmasını yapmaktadır. Pozitif sonuçların karbapenemaz üretimini doğrulamak için ileri değerlendirmesi gerekmektedir (40).

### **2.5.2. Moleküler Yöntemler**

CRE taraması için moleküler yöntemler genellikle bir veya daha fazla karbapenemaz geninin varlığını tespit etmektedir. Bu yöntemler sadece önceden bilinen direnç genlerini belirlemektedir (40). Ayrıca, önceden tanımlanmış genlerin yeni varyantları da güvenilir bir şekilde tespit edilemeyebilir (43). Her enzimi tespit etmek pratik olmadığından, bu testler en yaygın karbapenemazları kapsayacak şekilde tasarlanmalıdır (40). Moleküler yöntemlerin; iş gücünden tasarruf etmek, daha hızlı

sonuç vermek ve kültür temelli yöntemlerden daha yüksek duyarlılıkta olmak gibi avantajları vardır. Karbapenemaz genlerini tespit etmek için multipleks polimeraz zincir reaksiyonu, mikro dizileme veya izotermal amplifikasyon teknolojisi gibi moleküler yöntemler kullanılmaktadır (6).

## **2.6. KARBAPENEMAZLARIN TESPİTİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER**

Karbapenemaz varlığı, *Enterobacterales*’lerde antibiyotik duyarlılık testlerinde karbapeneme azalmış duyarlılık saptandıktan sonra fenotipik ve moleküler yöntemlerle araştırılmaktadır (28). Karbapenemaz üreten *Acinetobacter* türlerini tespit etme açısından yeterli sonuç veren fenotipik test bulunmamaktadır (45).

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST- The European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing)’ne göre karbapenemlerin *Enterobacterales*’ler ve *Acinetobacter spp.*’ler için duyarlılık sınır değerleri ve karbapenemaz üreten *Enterobacterales*’ler için kinik tarama eşik değerleri Tablo 1-2’de gösterilmiştir (45).

**Tablo 1:** EUCAST'a göre karbapenemlerin *Enterobacterales*'ler ve *Acinetobacter spp.*'ler için duyarlılık sınır değerleri

| Karbapenem | MİK<br>Sınır Değeri<br>( <i>Enterobacterales</i> ) |     | Disk Difüzyon<br>Zon Çapı<br>Sınır Değeri<br>(10 µg disk)<br>( <i>Enterobacterales</i> ) |     | MİK<br>Sınır Değeri<br>( <i>Acinetobacter<br/>spp.</i> ) |     | Disk Difüzyon<br>Zon Çapı<br>Sınır Değeri<br>(10 µg disk)<br>( <i>Acinetobacter<br/>spp.</i> ) |     |
|------------|----------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|            | S ≤                                                | R > | S ≥                                                                                      | R < | S ≤                                                      | R > | S ≥                                                                                            | R < |
| Meropenem  | 2                                                  | 8   | 22                                                                                       | 16  | 2                                                        | 8   | 21                                                                                             | 15  |
| Ertapenem  | 0.5                                                | 1   | 25                                                                                       | 22  | -                                                        | -   | -                                                                                              | -   |
| İmipenem   | 2                                                  | 8   | 22                                                                                       | 16  | 2                                                        | 8   | 23                                                                                             | 17  |
| Doripenem  | 1                                                  | 2   | 24                                                                                       | 21  | 1                                                        | 2   | 24                                                                                             | 21  |

**Tablo 2:** EUCAST'a göre karbapenemaz üreten *Enterobacterales*'ler için klinik tarama eşik değerleri

| Karbapenem | MİK                 |                       | Disk Difüzyon Zon Çapı<br>(10 µg disk) |                       |
|------------|---------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|
|            | S/ I Eşik<br>Değeri | Tarama Eşik<br>Değeri | S/ I Eşik<br>Değeri                    | Tarama Eşik<br>Değeri |
| Meropenem  | ≤ 2                 | > 0.12                | ≥ 22                                   | < 28                  |
| Ertapenem  | ≤ 0.5               | > 0.12                | ≥ 25                                   | < 25                  |

Meropenem, EUCAST'e göre karbapenemaz üretimini saptama açısından en duyarlı ve özgül karbapenemdir (45).

### 2.6.1. Fenotipik Yöntemler

#### 1) Kombinasyon disk testi (sinerji testi):

Sinerji testleri, karbapenem disklerine belirli bir karbapenemaz sınıfı için spesifik inhibitörlerin eklenmesi sonrasında karbapenemaz aktivitesinin in vitro inhibe

olmasına dayanmaktadır. Boronik asit, A sınıfı karbapenemazları inhibe etmektedir. EDTA ve dipikolinik asit, B sınıfı metallo- karbapenemazların inhibitörü olarak kullanılmaktadır (46). OXA-48 benzeri karbapenemazları saptamada rutin uygulamada kullanılan bir inhibitör bulunamamıştır. Yüksek düzey temosilin direnci, OXA-48 tipi karbapenemazlar için spesifik olmasada fenotipik belirleyici olarak kullanılmaktadır. Kloksasilin, aşırı AmpC üretimi ve porin kaybı birlikteliği ile oluşan karbapenem direnci ile karbapenemaz üretiminin ayrılması için kullanılmaktadır. Bu testler ticari olarak bulunduğu için yorumlaması kullanım kılavuzlarına göre yapılmaktadır (45).

## **2) Carba NP testi:**

Karbapenemaz üreten bakteriler, karbapenemi hidroliz ettiklerinde pH değerlerinde değişiklik meydana gelmektedir. Bu testte kullanılan fenol kırmızısı ile kırmızıdan sarıya dönen renk hidroliz olduğunu göstermektedir. Hızlı, ucuz, laboratuvarlara kolay uyarlanabilen, çeşitli versiyonları olan bir testtir (3). Carba NP testi, KPC ve MBL üreten suşları tespit etmede yüksek duyarlılığa sahiptir (28). *Acinetobacter* türlerindeki tüm karbapenemaz tiplerini tanımlamak için CarbAcineto NP testi olarak adlandırılan güncellenmiş bir versiyonu da bulunmaktadır (3).

## **3) Karbapenem inaktivasyon yöntemi (Carbapenem inactivation method; CIM):**

CIM testinde, 10 µg meropenem diski test edilecek bakteri suşu süspansiyonu içerisine eklenerek 2 saat 35° C'de inkübe edilir. İnkübasyondan sonra, meropenem diski süspansiyondan çıkarılır ve *E.coli* ATCC 25922 yayılmış Mueller Hinton agar (MHA) üzerine yerleştirilir. Enzimatik inaktivasyon gerçekleştiğinde, disk etrafında inhibisyon zonu oluşmamakta veya çok daralmaktadır. Düşük maliyetli bir testtir (28, 45).

## **4) İmmunokromatografik yöntemler**

## **5) Matriks aracılı lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF/ Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry)**

### 2.6.2. Moleküler Yöntemler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR); tekli, multipleks veya gerçek zamanlı olarak gerçekleştirilebilir. Genomik DNA üzerinde gerçekleştirilen bir PCR tekniği 4-6 saat içinde sonuç verebilmektedir. Karbapenemaz varyantlarının kesin tanımlanması için gerektiğinde sekanslama yapılmaktadır. PCR yönteminin dezavantajları; tanımlanmamış genlerin tespit edilememesi, maliyetli ve uzmanlık gerektiren bir işlem olmasıdır (47).

Check-Direct CPE, Check-MDR Real Time (Check-Points Health), Hyplex SuperBug ID (Amplex Biosystems), Eazyplex SuperBug CRE (Amplex Biosystems) ve Xpert MDRO (Cepheid) karbapenemaz üreten mikroorganizmaların tespitinde kullanılan ticari multipleks PCR'lerdir (43).

Döngü aracılı izotermal amplifikasyon (Loop mediated isothermal amplification-LAMP), geleneksel PCR'nin bir modifikasyonudur. Son nokta PCR'ye kıyasla düşük DNA konsantrasyonlarında da yüksek duyarlılıkta olması, termal döngüleyiciye ihtiyaç olmaması ve sonuçların kolay görselleştirilmesi gibi avantajları vardır (43). NDM genini hızlı ve yüksek duyarlılıkta tespit etmektedir (47).

Verigene gram negatif kan kültürü testi (Luminex Corporation), pozitif kan kültürlerinden nükleik asit ekstraksiyonuna dayanmaktadır. Yakalama ve tespit problemleri kullanılan mikrodizileme yöntemidir. Sekiz gram negatif türünü ve *blaKPC*, *blaCTX-M*, *blaNDM*, *blaVIM*, *blaIMP* ve *blaOXA*'yı saptayabilmektedir (28).

PCR ile gen amplifikasyonu sadece önceden belirlenmiş sekanslara sahip karbapenemaz genlerini tanımlayabildiği için, yeni karbapenemaz genlerinin tanımlanması, gen klonlama ve sekanslama gerektirmektedir (47).

Genotipik yöntemler karbapenemaz genlerini tam olarak doğrulamak için referans yöntemlerdir ve çoğunlukla referans laboratuvarlarında kullanılmaktadırlar (47).

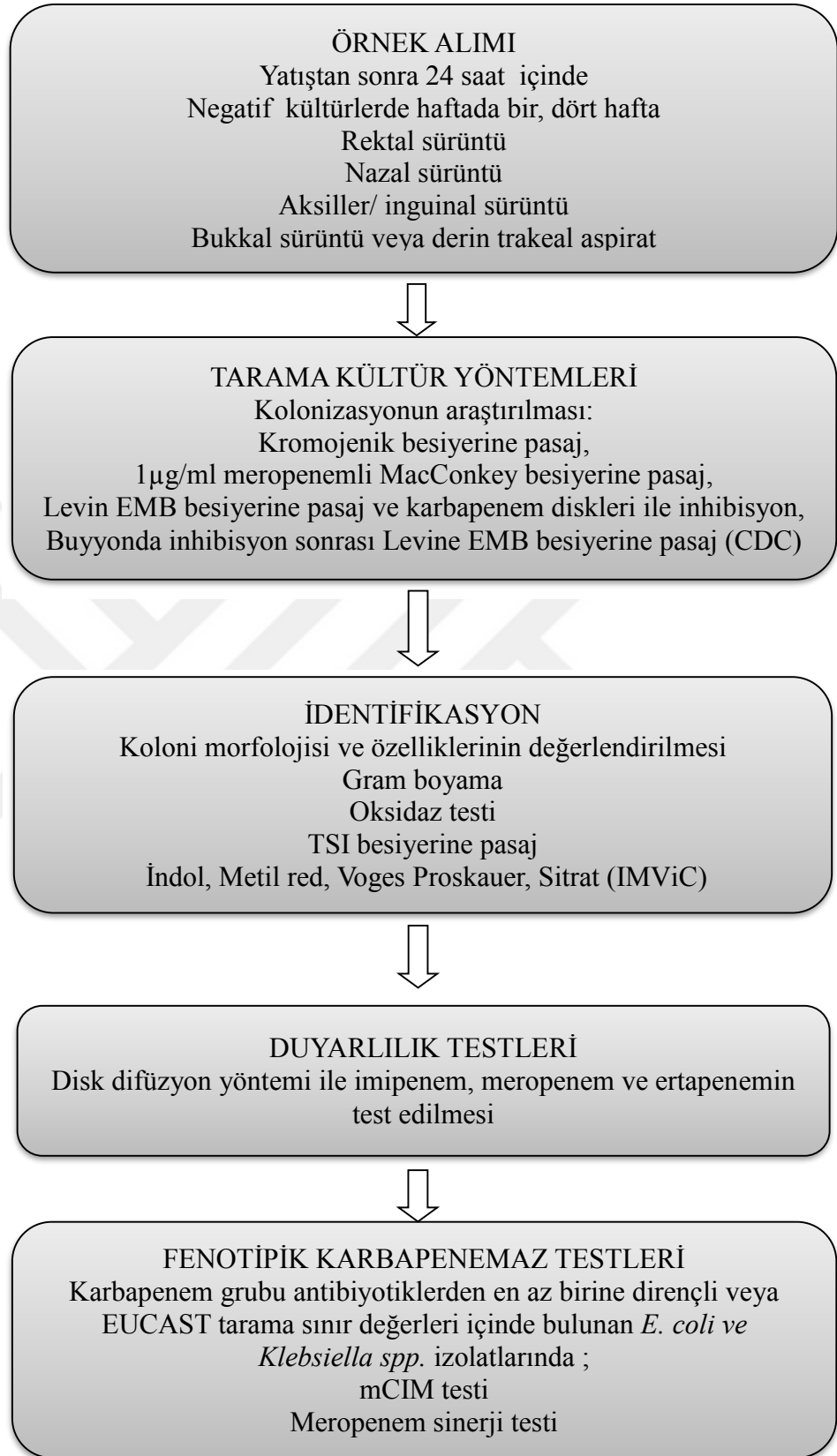
### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ**

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesine yatan hastalardan CREC, CRK ve CRA tarama kültürleri yapmak üzere ilk 24 saat içinde rektal, nazal, aksiller/ inguinal sürüntü ve bukkal sürüntü veya derin trakeal aspirat (DTA) örnekleri alındı. İlk 24 saatteki örneklerin kültürlerinde hedef bakteri üremesi olmayan ve bir haftadan uzun süre yatan hastalarda haftada bir olmak üzere aynı örnekler dört hafta boyunca tekrar alındı. Hedef bakteri üremesi olduğunda örnek alımı durduruldu.

Örnekler dört farklı tarama kültürü yöntemine göre işleme alındı. Elde edilen üremeler; koloni morfolojisi, Gram boyama, oksidaz testi ve biyokimyasal testler ile tanımlandı. Hedef bakteri elde edilen üremelerde karbapenem diskleri kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile direnç tekrar test edildi. CREC ve CRK izolatlarına CIM testi ve meropenem sinerji testi yapıldı. Şekil 1’de çalışmamızda kullanılan mikrobiyolojik yöntemler özetlenmiştir.

Tarama kültürlerinde pozitiflik saptanan hastalarla saptanmayan hastaların demografik, klinik özellikleri ve risk faktörleri karşılaştırıldı. Taramada kullanılan vücut bölgelerinin hedef bakterileri saptamadaki duyarlılıkları değerlendirildi. Taramada kullanılan yöntemlerin hedef bakterileri saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri değerlendirildi.



**Şekil 1:** Mikrobiyolojik yöntemler

### **3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ZAMAN**

Bu çalışmaya Ocak 2019-Nisan 2019 tarihleri arasında Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM), Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi (ARYBÜ)’ne yatan hastalardan ilk 24 saatte ve yatışının birinci ayına kadar haftalık alınan örnekler dahil edildi; mikrobiyolojik incelemeler Ankara SUAM, Tıbbi Mikrobiyoloji bakteriyoloji laboratuvarında yapıldı.

### **3.3. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU**

Bu çalışma için Ankara SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu’ndan çalışma onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı’ndan tez çalışması onayı (2018/12587) (Bkz. EK 1), Ankara Numune SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (2018/2046) (Bkz. EK 2) alındı. Hastanın kendisinden veya bilinci kapalı olan hastalarda hasta yakınından “Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu” (Bkz. EK 3) doldurması istendi. Bilgilendirilmiş onam alınan hastalar çalışmaya dahil edildi.

### **3.4. ARAŞTIRMANIN EVRENİ**

ARYBÜ 1., 2. ve 3. kliniklerine yatışı yapılan ve yatışının ilk 24 saatinde örnek toplanan 105 hasta çalışma evrenini oluşturdu. Hastalardan ilk yatışlarında ve yatışın ilk bir ayında haftalık tekrarlarla alınan; 127 adet nazal, 115 adet bukkal, 127 adet aksiller/inguinal, 127 adet rektal sürüntü örneği ve 12 adet derin trakeal aspirat örneği değerlendirildi (Tablo 3).

**Tablo 3:** Çalışmada değerlendirilen ilk ve tekrar örneklerinin dağılımı

| <b>Kültür alma<br/>zamanı</b> | <b>Nazal<br/>sürüntü</b> | <b>Bukkal<br/>sürüntü</b> | <b>Aksiller/<br/>inguinal<br/>sürüntü</b> | <b>Rektal<br/>sürüntü</b> | <b>DTA</b> |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|------------|
| <b>Yatış<br/>kültürü</b>      | 105                      | 95                        | 105                                       | 105                       | 10         |
| <b>Tekrar<br/>kültürü</b>     | 22                       | 20                        | 22                                        | 22                        | 2          |
| <b>Toplam</b>                 | 127                      | 115                       | 127                                       | 127                       | 12         |

### 3.5. ÖRNEK TOPLAMADA UYGULANAN YÖNTEMLER

Hastalardan ilk örnekler yatışlarının ilk 24 saati içinde alındı. Aynı hastalardan bir haftadan uzun süre yatan ve başlangıç tarama örnekleri negatif sonuçlananlardan bir hafta ara ile dört hafta aynı örnekler tekrar alındı. Pozitiflik saptandığında örnek alımı sonlandırıldı. Dört hafta sonunda tarama örnekleri negatif olan hastalarda örnek alımı sonlandırıldı. İlk yatışlarında 24 saatte örnek toplanamayan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Sürüntü örnekleri için steril eküvyon (HemaLab, Türkiye) kullanıldı. DTA örnekleri için mukus toplama kabı (Medbar, Türkiye) kullanıldı.

Sürüntü örnekleri; bukkal, nazal, aksiller/ inguinal, rektal olmak üzere hastanın dört vücut bölgesinden alındı.

Bukkal örnekler, eküvyon ile hastanın yanak iç mukozasına sürülerek alındı.

Nazal örnekler, eküvyonun burun deliklerinin her ikisine de 1-2 cm sokulmasıyla nazal mukozadan alındı.

Aksiller/ inguinal örnekler için eküvyon önce steril serum fizyolojik (SF) ile ıslatıldı. Sıra fark etmeksizin her iki vücut bölgesine de aynı eküvyon sürülerek örnek alındı.

Rektal sürüntü örnekleri için eküvyon hastanın rektumundan içeri 2-3 cm ilerletilip kendi etrafında çevrilerek rektum duvarından örnek alındı.

Mekanik ventilatöre bağlı hastalardan bukkal sürüntü örneği yerine trakeostomi veya endotrakeal tüpten polietilen kateterle girilip DTA örneği alındı.

Tarama örnekleri alındıktan sonra 15 dakika içinde laboratuvara transfer edilerek işleme alındı.

Eküvyonlar, steril tüplerdeki üretici firmanın talimatlarına göre hazırlanmış 5 ml TSB (Conda, İspanya) içerisine koyuldu. DTA örneği alınan hastalarda örnek steril bir tüpte 1/ 1 oranında 5 ml TSB ile karıştırıldı. Tüpler yaklaşık 10 sn. vortekslendi.

### **3.6. VERİ TOPLAMADA UYGULANAN YÖNTEMLER**

Çalışmaya dahil edilen hastalarda risk faktörlerinin belirlenmesi için hasta takip formu kullanıldı (Bkz. EK 4). Formlara; hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, ön tanı, ARYBÜ'ye yatış tarihi, ARYBÜ'de yatış süresi, son bir yıl içinde hastanede yatış öyküsü varlığı, son üç ayda geçirdiği cerrahi işlem varlığı, mekanik ventilasyon varlığı ve süresi, trakeostomi varlığı, hemodiyaliz öyküsü, sonda varlığı, periferik ve/ veya santral kateter varlığı, APACHE skoru, araştırılan etkenlerle hastane enfeksiyonu varlığı, travma öyküsü kaydedildi. Ayrıca diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, akut/ kronik böbrek yetmezliği, malignensi, hipertansiyon gibi komorbid hastalıklar da hasta takip formuna kaydedildi.

Mikrobiyolojik yöntemlerle elde edilen sonuçların kayıt edilmesi için araştırma takip formu kullanıldı (Bkz. EK 5).

### 3.7. MİKROBİYOLOJİK YÖNTEMLER VE DEĞERLENDİRME

Örneklerin alındığı eküvyonları içeren TSB tüpleri yaklaşık 10 saniye vortekslendi. 10 µl'lik steril öze ile tüp içindeki süspansiyondan alınarak araştırılan besiyerlerine ekim yapıldı. Kolonizasyon; kromojenik besiyerine (CHROMagar™ KPC, Fransa) pasaj, meropenem eklenmiş MacConkey agar (Oxoid, İngiltere) besiyerine pasaj, Levine EMB (Eosin methylene-blue) (RTA, Türkiye) agar besiyerine pasaj sonrası karbapenem disklerinin kullanılması, CDC'nin önerdiği ön işlem sonrası Levine EMB agar (RTA, Türkiye) besiyerine pasaj yöntemleri ile araştırıldı.

Besiyerlerinde üreyen mikroorganizmalardan *Acinetobacter* spp., *E. coli* ve *Klebsiella* spp. olduğu düşünülen kolonilerden kanlı agara ve Levine EMB agara tek koloni ekim yapıldı. Ekim yapılan plaklar 37 °C'de 24 saat inkübe edildi.

Üreyen kolonilerin ön değerlendirmesine göre (EMB'de; laktoz pozitif veya laktoz negatif, mukoid, metalik refle veren koloniler, kanlı agarda; büyük, beyaz veya gri renkli, mukoid veya S tipinde kolonilerde) ileri tanımlamaya gidildi. Tanımlama da TSI (triple sugar iron), indol, metil red, VP, sitrat testleri uygulandı. TSI agardaki üreme nonfermenter olduğunda Gram boyama (RTA, Türkiye) yapıldı. TSI nonfermenter, gram variabl kok ve kokobasiller *Acinetobacter* spp. olarak tanımlandı. TSI fermenter, indol testi pozitif, metil red testi pozitif, VP testi negatif, sitrat testi negatif koloniler *E. coli* olarak tanımlandı. TSI fermenter, indol testi negatif, metil red testi negatif, VP testi pozitif, sitrat testi pozitif koloniler *Klebsiella* spp. olarak tanımlandı.

Biyokimyasal testlerle *Acinetobacter* spp., *E. coli* ve *Klebsiella* spp. şeklinde tanımlanan mikroorganizmaların karbapenem duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle değerlendirildi.

Karbapenem grubu antibiyotiklerden en az birine dirençli *Acinetobacter* spp. tespit edilen tarama kültürleri bu hedef bakteri yönünden pozitif kabul edildi (Şekil 2).

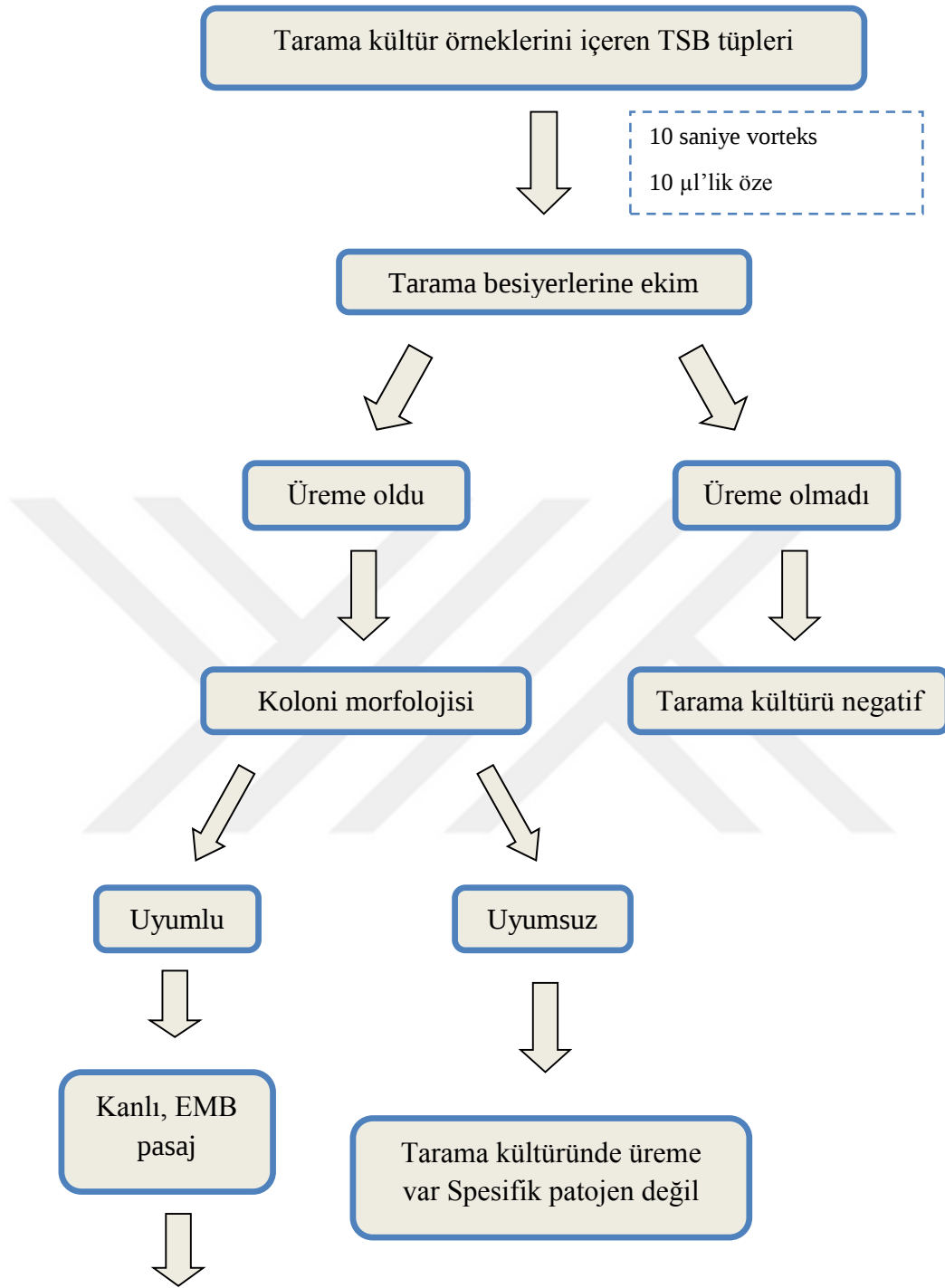
Karbapenem grubu antibiyotiklerden en az birine dirençli olan ve/veya EUCAST karbapenemaz tarama kriterlerine uyan *E. coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarında fenotipik karbapenemaz testleri çalışıldı.

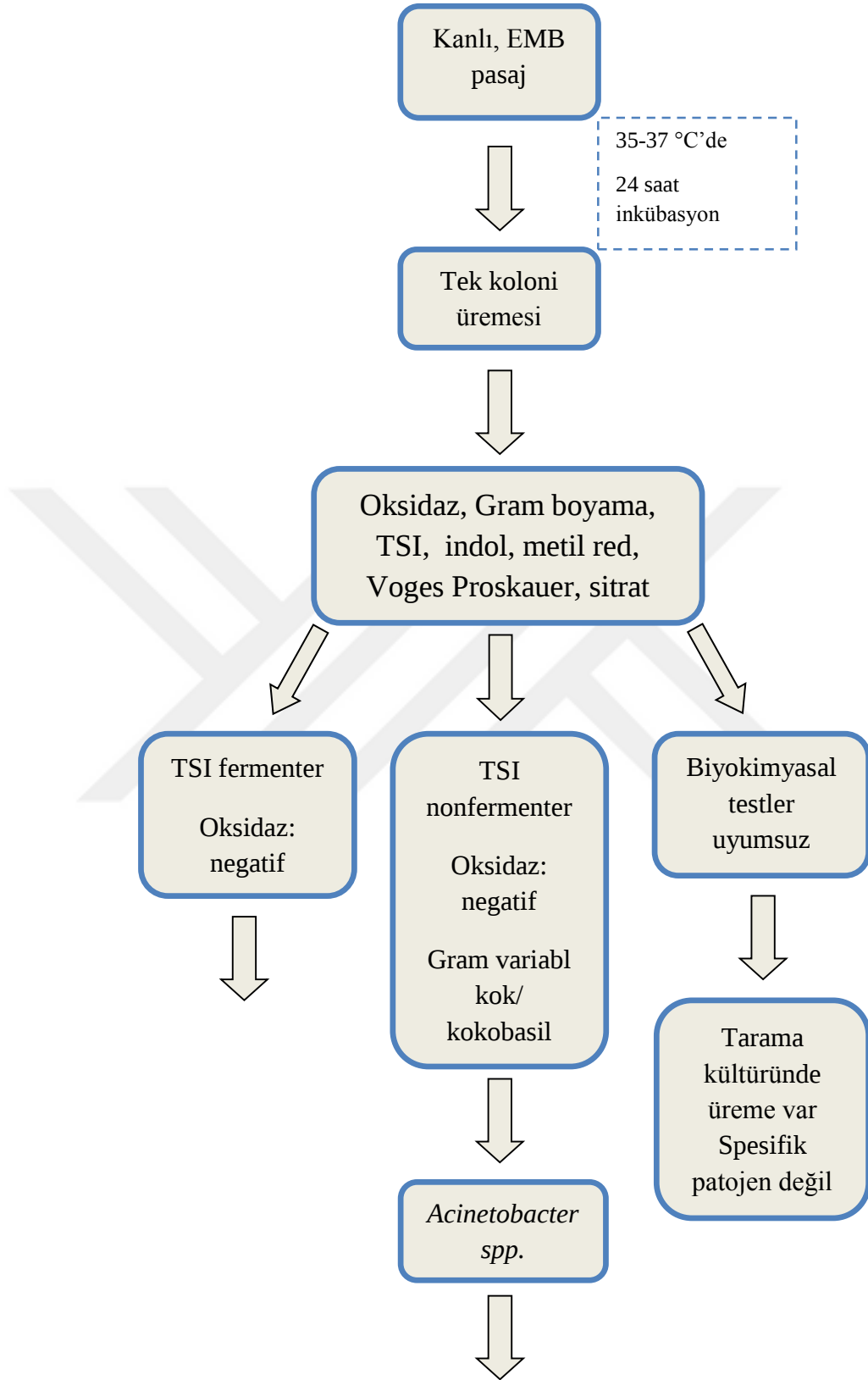
Karbapenem grubu antibiyotiklerden en az birine dirençli olan izolatlarda modifiye karbapenem inaktivasyon (mCIM-modified carbapenem inactivation method) testi uygulandı.

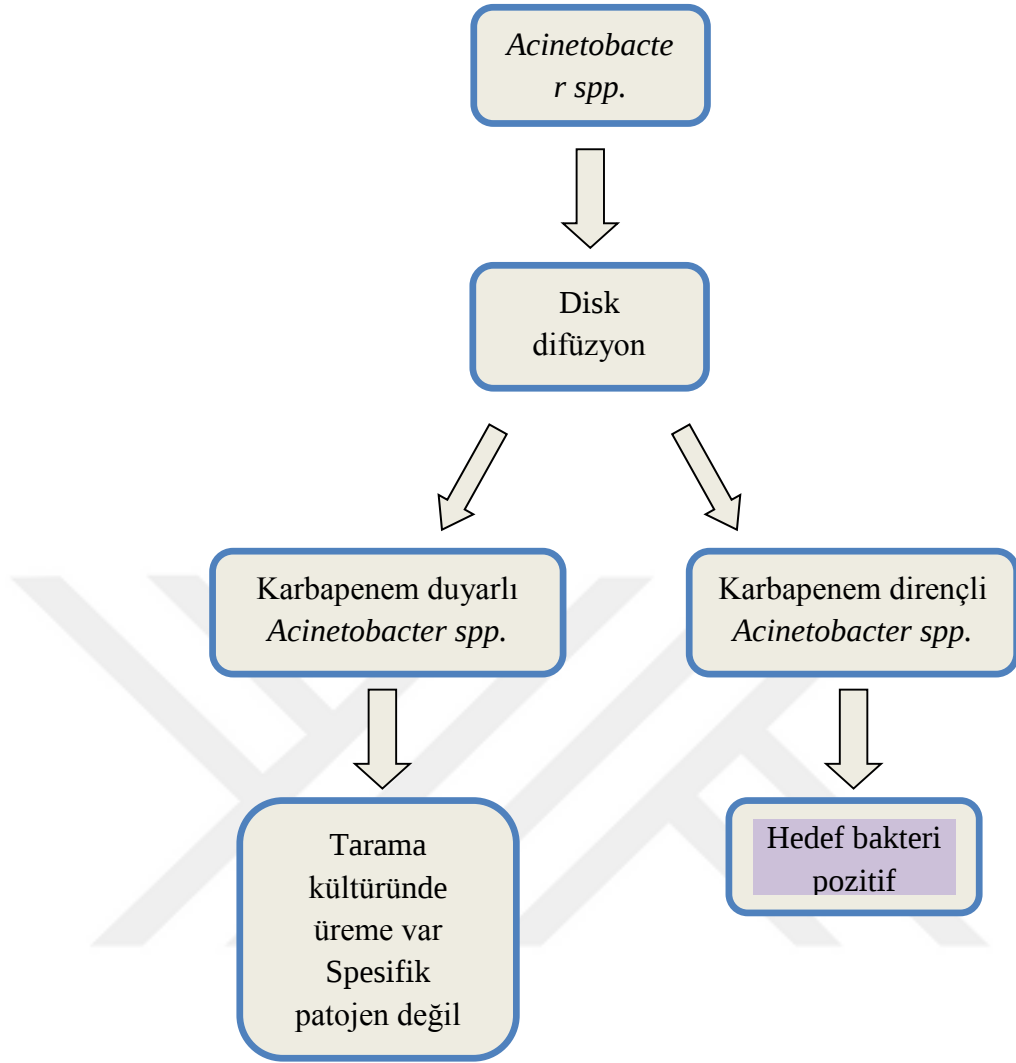
Disk difüzyon yöntemiyle meropenem diski zon çapları < 28 mm bulunan izolatlarda meropenem kombine disk testi (sinerji testi) (Liofilchem®,İtalya) uygulandı.

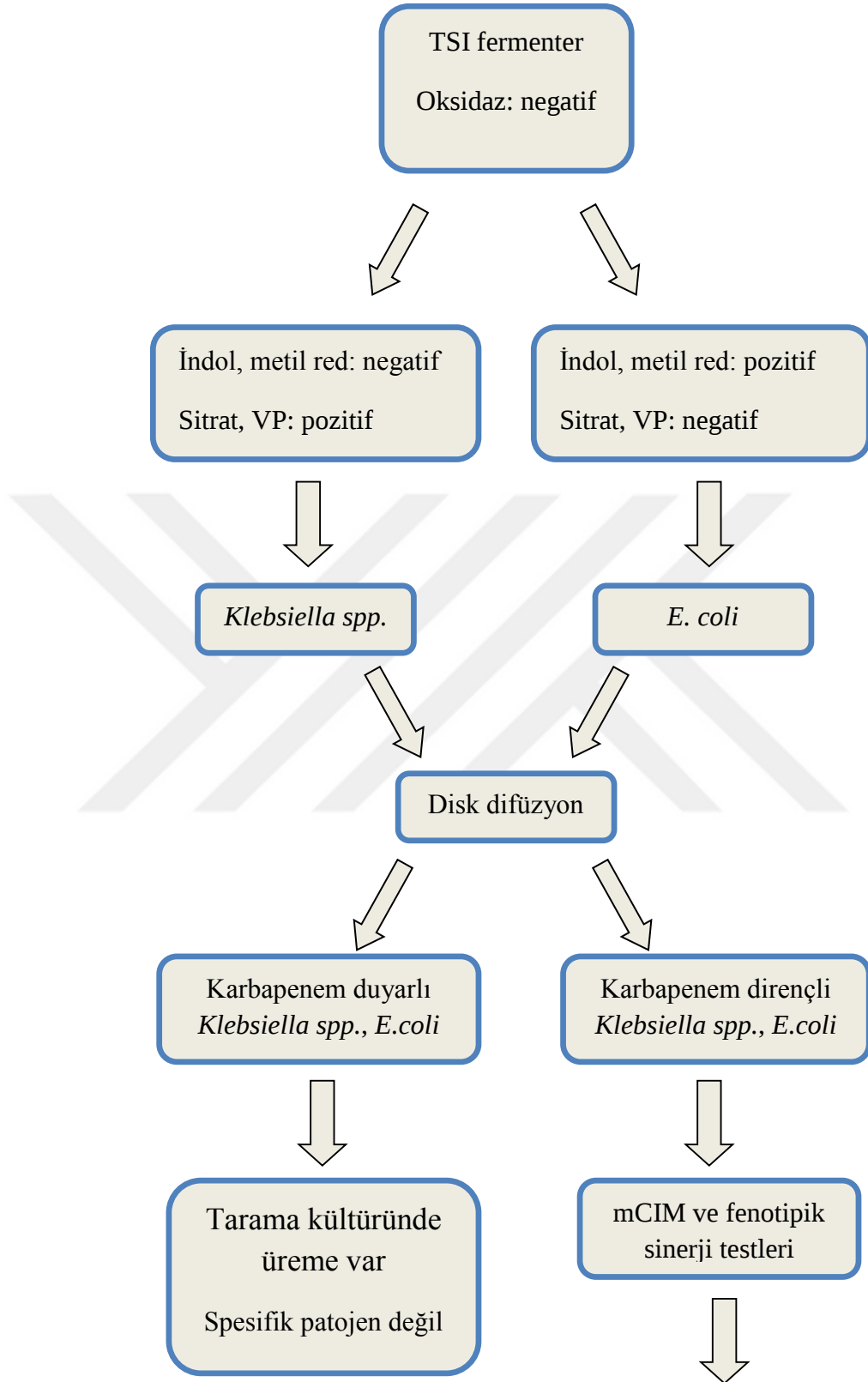
Bunlardan en az birinin pozitif olduğu *E.coli* ve/veya *Klebsiella spp.* tespit edilen tarama kültürleri bu hedef bakteriler yönünden pozitif kabul edildi (Şekil 2).

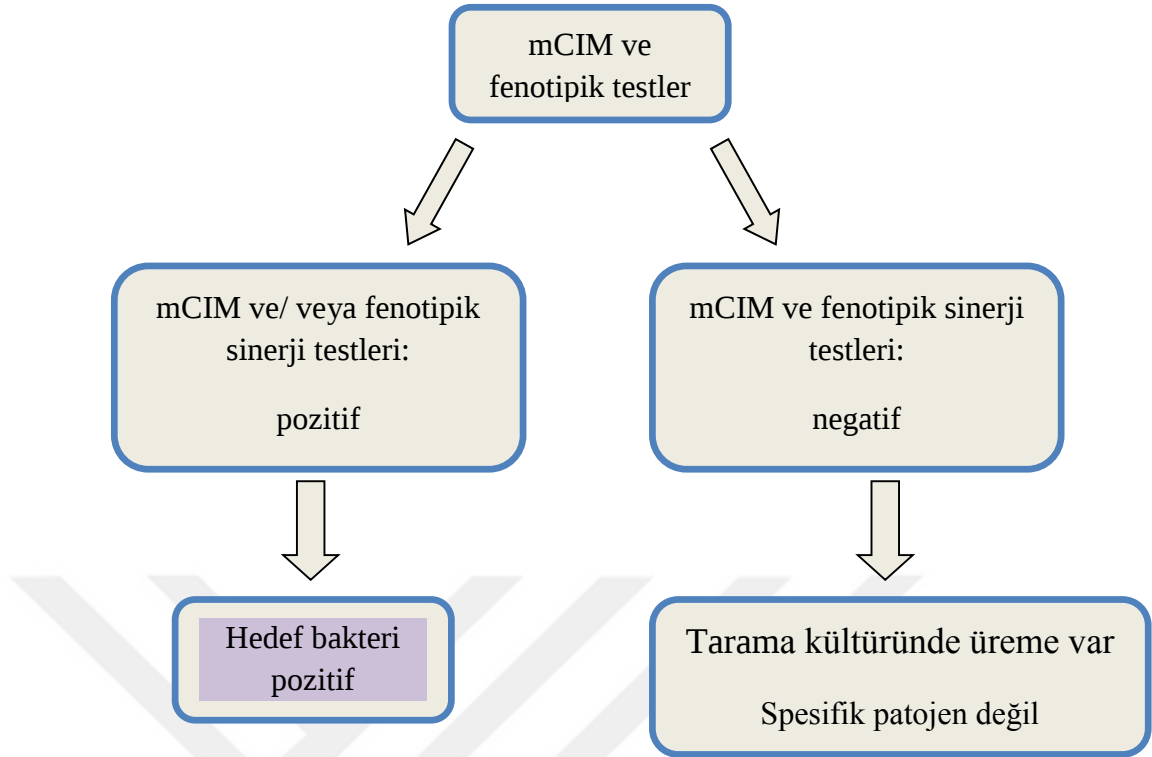












**Şekil 2:** Mikrobiyolojik yöntemler ve değerlendirmeler

### 3.7.1. Tarama Yöntemleri

#### 1) CHROMagar™ KPC:

Besiyeri içeriği:

Agar baz: 33 g/l (agar: 15 g/l, pepton ve maya ekstrakt: 17 g/l, kromojenik miks: 1 g/l)

KPC supplement: 0,4 g/l

Üretici firmanın talimatlarına göre hazırlanan besiyeri +4 °C’de karanlık ortamda saklandı; klinik örnekler pasajlanacağı zaman oda ısısına getirildi.

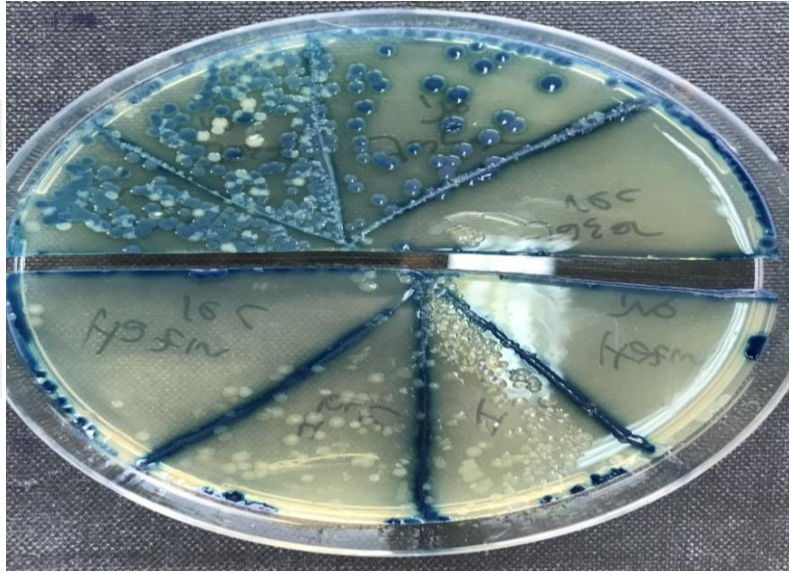
Eküvyonların olduğu vortekslenmiş TSB tüplerinden 10 µl’lik steril öze ile süspansiyon alınıp besiyerine tek koloni ekim yapıldı.

Ekim yapılan plaklar 37 °C’de 18-24 saat inkübe edildi.

İnkübasyondan sonra plaklar üretici talimatlarına göre değerlendirildi.

- Karbapenemlere azalmış duyarlılık gösteren *E.coli*'ler için koyu pembe, kırmızı koloniler;
- Karbapenemlere azalmış duyarlılık gösteren *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*'ler için metalik mavi renkli koloniler;
- Karbapenemlere azalmış duyarlılık gösteren *Acinetobacter*'ler için krem renkli koloniler araştırıldı.

Bu renklerdeki koloniler Levine EMB ve kanlı agara pasajlanarak ileri identifikasyon yapıldı.



**Şekil 3:** Karbapeneme azalmış duyarlılık gösteren *Klebsiella spp.* kolonilerinin CHROMagar™ KPC besiyerindeki görünümü



Şekil 4: Karbapeneme azalmış duyarlılık gösteren *E. coli* kolonilerinin CHROMagar™ KPC besiyerindeki görünümü



Şekil 5: Karbapeneme azalmış duyarlılık gösteren *Acinetobacter* spp. kolonilerinin CHROMagar™ KPC besiyerindeki görünümü

## 2) Meropenem eklenmiş MacConkey agar:

MacConkey agara son konsantrasyon 1 µg/ ml olacak şekilde meropenem eklendi. Meropenem için toz içeren IV flakon (Ulagay, Türkiye) kullanıldı.

Antibiyotik potensi %90 kabul edildi.

$$\text{Ağırlık (mg)} = \frac{\text{Hacim(ml)} \times \text{Konsantrasyon}(\mu\text{g/ml})}{\text{Antibiyotik potensi}(\mu\text{g/mg})} \text{ formülü kullanıldı.}$$

Meropenem, steril distile su ile sulandırıldı.

$$\text{Ağırlık (mg)} = \frac{90 \text{ ml} \times 10 \mu\text{g/ml}}{900 \mu\text{g/mg}} \text{ formülü ile 90 ml steril distile su ile}$$

hazırlanan stok meropenem solüsyonuna eklenecek toz meropenem miktarı 1 mg olarak hesaplandı.

Toplam 900 ml'lik meropenem eklenmiş MacConkey agar dökmek üzere stok meropenem solüsyonu 1/ 10 oranında dilüe edildi.

$$\frac{1}{10} = \frac{90}{90+X} \text{ formülüne göre 90 ml steril distile su ile hazırlanan stok}$$

meropenem, 810 ml MacConkey agar ile karıştırıldı. Besiyerindeki nihai meropenem konsantrasyonu 1 µg/ml oldu.

MacConkey agar üretici firmanın talimatlarına göre hazırlandı. Otoklavdan çıkarıldığında petrilere dökülmeden önce 90 ml stok meropenem eklendi. Karışım steril petrilere dağıtıldı.

Petriler +4 °C'de, karanlık ortamda saklandı; klinik örnekler pasajlanacağı zaman oda ısısına getirildi.

Eküvyonların olduğu vortekslenmiş TSB tüplerinden 10 µl'lik steril öze ile süspansiyon alınıp besiyerine tek koloni ekim yapıldı. Ekim yapılan plaklar 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi.

1 µg/ ml meropenem ile baskılanmayan, üreme olan büyük/ pembe/ mukoid/ şeffaf koloniler steril öze ile alınıp Levine EMB ve kanlı agara pasajlanarak ileri identifikasyon yapıldı.

### **3) Levine EMB agar besiyerine pasaj ve karbapenem diskleri ile inhibisyon:**

Ticari olarak temin edilmiş olan Levine EMB besiyerine, eküvyonların bulunduğu vortekslenmiş TSB tüplerinden 10 µl'lik steril öze ile süspansiyon alınıp pasaj yapıldı. Eşit inokülasyon elde etmek için her ekimden sonra plak 60° döndürülerek, agar yüzeyinin tamamına üç kez ekim yapıldı.

10 µg ertapenem, meropenem ve imipenem diskleri, aralarında uygun mesafe bırakılarak steril penset yardımıyla Levine EMB agar üzerine yerleştirildi. Plaklar 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra disklerin çevresindeki inhibisyon zon çapları cetvelle ölçüldü.

Inhibisyon zon çapı; 10 µg ertapenem diski için < 25 mm, imipenem için < 17 mm, meropenem için < 16 mm olan mor/ mukoid/ metalik refle veren kolonilerin CREC veya CRK olduğu düşünüldü. Karbapenem sınıfı antibiyotiklerden en az birine dirençli bulunan izolatlar Levine EMB ve kanlı agara pasajlanarak ileri identifikasyon yapıldı.

*E. coli* ve *Klebsiella spp.* olduğu düşünülen kolonilerden meropenem ve ertapenem disk zon çapları duyarlı/ artmış dozda duyarlı olup tarama eşik değeri meropenem diski için < 28 mm, ertapenem diski için < 25 mm olan izolatlar Levine EMB ve kanlı agara pasajlanarak ileri identifikasyona yapıldı.

Inhibisyon zon çapı 10 µg imipenem diski için < 21 mm, meropenem diski için < 15 mm bulunan laktoz negatif koloniler, CRA açısından Levine EMB ve kanlı agara pasajlanarak ileri identifikasyon yapıldı.

### **4) CDC metodu:**

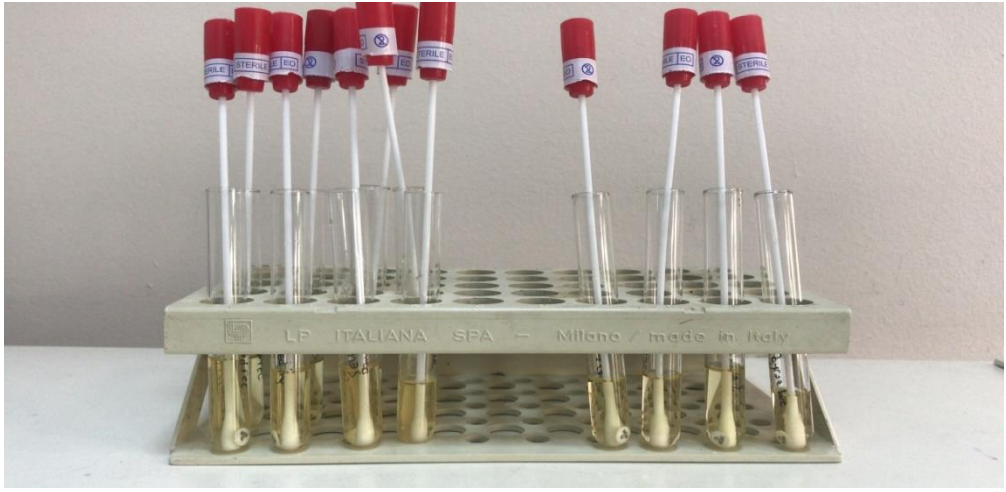
Diğer besiyerlerine pasajlar tamamlandıktan sonra, 5 ml'lik TSB besiyerine 10 µg'lık meropenem diski koyuldu (Şekil 6).

Tüpler 37 °C'de 24 saat inkübe edildi.

İnkübasyondan sonra 10 µl'lik steril öze ile tüp içerisindeki süspansiyondan alınarak Levine EMB'ye tek koloni ekim yapıldı.

Plaklar 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi.

Laktoz pozitif/ negatif koloniler *Enterobacterales* türleri ve *Acinetobacter spp.* açısından identifikasyon için Levine EMB ve kanlı agara pasajlanarak ileri identifikasyon yapıldı.



**Şekil 6:** Örnek toplama eküvyonları, CDC yöntemine uygun şekilde meropenem diski eklenmiş triptik soy brot besiyerleri

##### **5) Mikroorganizmaların tanımlanması:**

Levine EMB ve kanlı agara pasajlanan mikroorganizmalar oksidaz testi, Gram boyama ve konvansiyonel biyokimyasal testlerle identifiye edildi.

### 3.7.2. Kirby Bauer Disk Difüzyon Yöntemiyle Karbapenem Direncinin Değerlendirilmesi

Tarama yöntemleri ile elde edilen mikroorganizmaların biyokimyasal yöntemlerle tanımlanmasından sonra Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle karbapenem dirençleri doğrulandı.

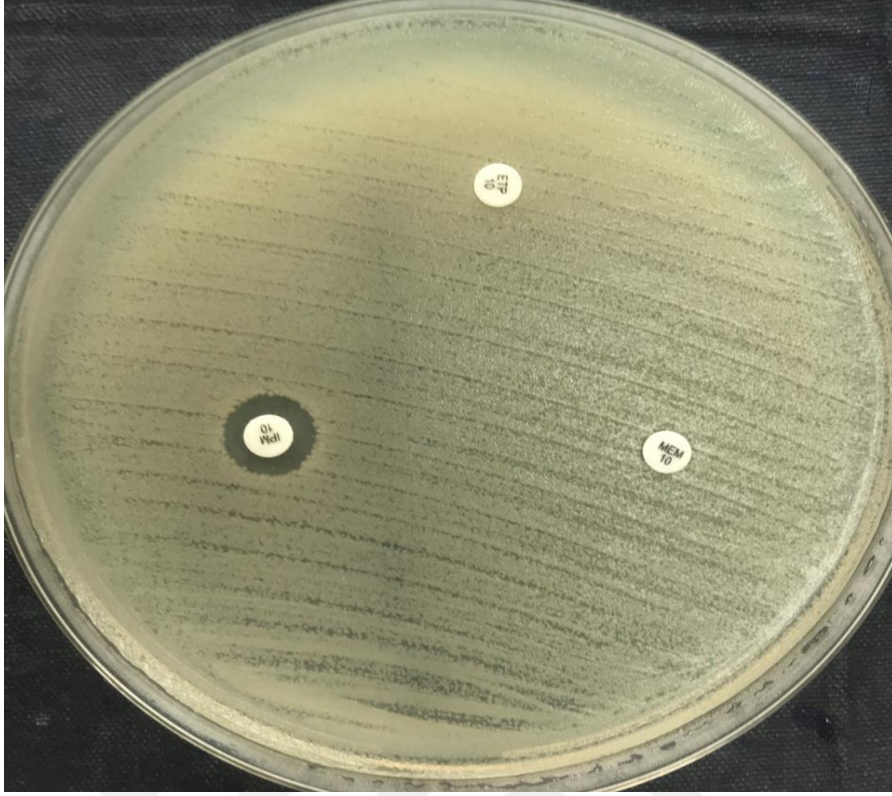
10 µg ertapenem (Bioanalyse, Türkiye), 10 µg imipenem (Bioanalyse, Türkiye), 10 µg meropenem (Bioanalyse, Türkiye), diskleri kullanıldı.

Sonuçlar EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi.

İnhibisyon zon çapı; 10 µg ertapenem diski için < 25 mm, imipenem için < 17 mm, meropenem için < 16 mm olan *E. coli* ve *Klebsiella spp.* izolatları EUCAST standartlarına göre dirençli kabul edilerek karbapenem sınıfı antibiyotiklerden en az birine dirençli bulunan izolatlarda fenotipik karbapenemaz tarama testleri çalışıldı.

*E. coli* ve *Klebsiella spp.* için meropenem ve ertapenem disk zon çapları duyarlı/ artmış dozda duyarlı olup tarama eşik değeri meropenem disk için < 28 mm, ertapenem disk için < 25 mm olan izolatlarda fenotipik karbapenemaz tarama testleri çalışıldı.

*Acinetobacter spp.* izolatlarından; disk difüzyon yöntemi ile EUCAST standartlarına göre inhibisyon zon çapı 10 µg imipenem diski için < 21 mm, meropenem diski için < 15 mm bulunanlar dirençli kabul edildi ve karbapenem sınıfı antibiyotiklerden en az birine dirençli bulunan izolatlarda tarama kültüründe hedef bakteri pozitif olarak değerlendirildi.



**Şekil 7:** Disk difüzyon testi ile karbapeneme dirençli *Acinetobacter spp.* izolatu

### 3.7.3. Modifiye Karbapenem İnaktivasyon Testi

2 ml'lik TSB içeren tüplere, 1 µl'lik steril öze ile ileri değerlendirmeye alınan *E. coli* ve *Klebsiella spp.* kolonileri inoküle edildi ve süspansiyon vortekslendi.

Süspansiyonun içine 10 µg meropenem diski konuldu (Şekil 8).

Tüpler 35°C'de dört saat inkübe edildi.

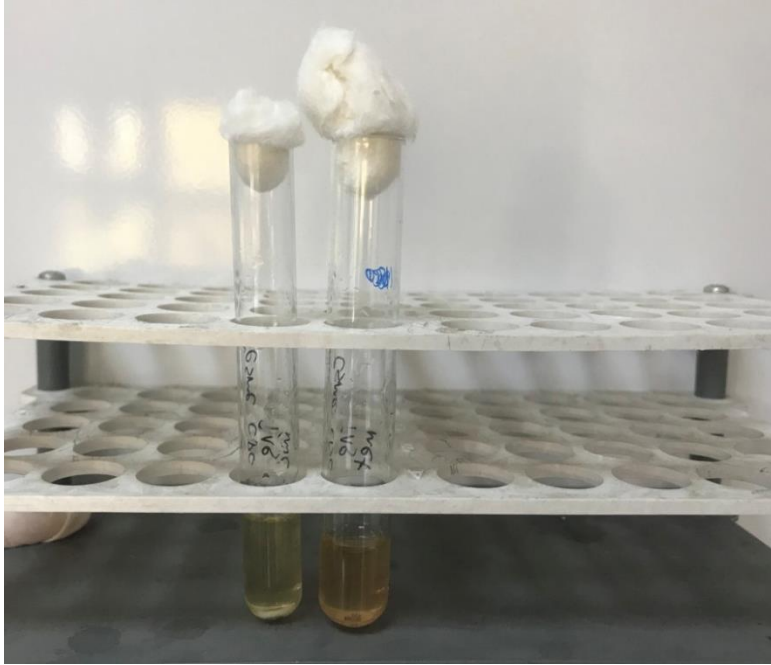
0,5 MacFarland bulanıklığında *E. coli* ATCC® 25922 süspansiyonu hazırlandı.

Steril eküvyon süspansiyon içine batırılıp karıştırıldı ve fazla sıvı süzüldü. Müller Hinton agar yüzeyine uygun yöntemle yayıldı.

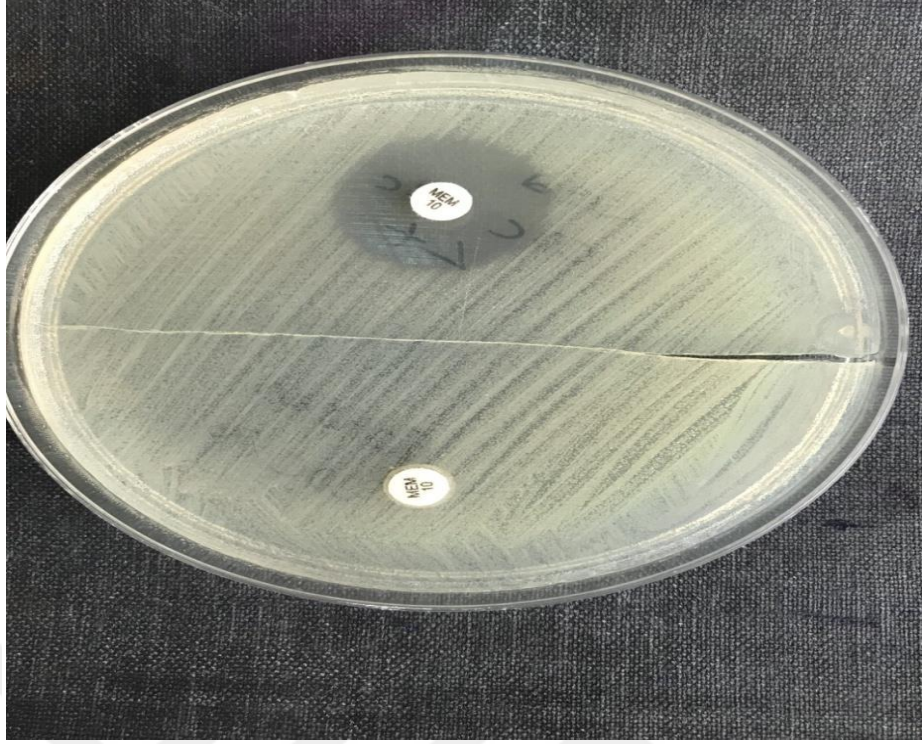
TSB içindeki meropenem diski, inkübasyon tamamlanınca çıkarıldı; *E. coli* ATCC® 25922 yayılmış MHA (Orbak, Türkiye) plaklarına yerleştirildi.

Plaklar 35 °C’de 24 saat inkübe edildikten sonra meropenem diski etrafındaki inhibisyon zonları ölçüldü.

- İnhibisyon zonu 6-15 mm olan izolatlar; fenotipik olarak karbapenemaz pozitif
- İnhibisyon zonu  $\geq 19$  mm olan izolatlar; fenotipik olarak karbapenemaz negatif
- İnhibisyon zonu 16-18 mm olan izolatlar; sonuç belirsiz olarak değerlendirildi (Şekil 9).



**Şekil 8:** Triptik soy brot+ araştırılan izolat+ meropenem eklenmiş tüpler



**Şekil 9:** mCIM negatif/ mCIM pozitif *Klebsiella spp.* izolatları

#### **3.7.4. Kombine Disk Yöntemi (Meropenem Sinerji Testi)**

Disk difüzyon yöntemiyle meropenem disk zon çapları < 28 mm bulunan *E. coli* ve *Klebsiella spp.* izolatlarında meropenem sinerji testi uygulandı.

İzolatların taze saf kültürlerinden 0,5 MacFarland bulanıklığında süspansiyon hazırlandı.

Steril eküvyon süspansiyon içine batırılıp karıştırıldı ve fazla sıvı süzüldü. Muller Hinton agar yüzeyine uygun yöntemle yayıldı.

MHA üzerine meropenem-fenilboronik asit, meropenem-dipikolinik asit, meropenem-kloksasilin, temosilin diskleri inhibisyon bölgelerinin doğru ölçülmesine olanak sağlayacak şekilde yerleştirildi.

Besiyeri 37 °C’de 24 saat inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda disklerin çevresindeki inhibisyon zon çapları, siyah bir zemin üzerinde cetvelle ölçüldü.

Değerlendirme Tablo 4'e göre yapıldı.

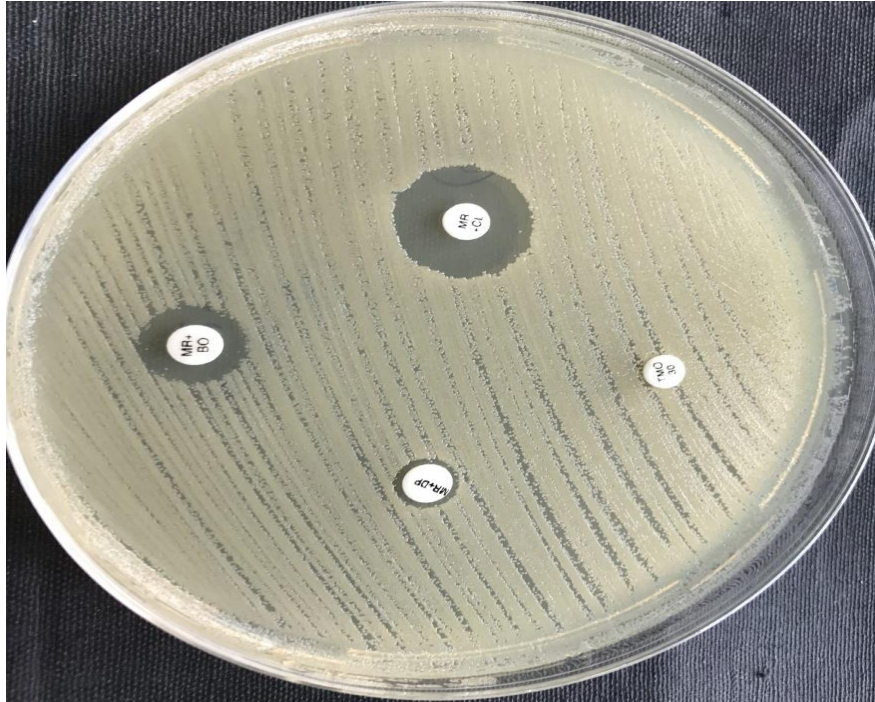
**Tablo 4:** Meropenem kombine disk yönteminin değerlendirilmesi

| İnhibitörle birlikte, meropenem inhibisyon<br>zon çapındaki artış |         |         | Temosilin | β-laktamazın<br>türü                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------|---------|-----------|--------------------------------------|
| MR + BO                                                           | MR + DP | MR + CL |           |                                      |
| ≥ 4 mm                                                            | < 5 mm  | < 5 mm  | ---       | KPC                                  |
| < 4 mm                                                            | ≥ 5 mm  | < 5 mm  | ---       | MBL                                  |
| ≥ 4 mm                                                            | < 5 mm  | ≥ 5 mm  | ---       | AmpC + porin<br>kaybı veya<br>eflüks |
| < 4 mm                                                            | < 5 mm  | < 5 mm  | < 11 mm   | OXA-48<br>benzeri                    |

MR + BO = Meropenem + Fenilboronik asit

MR + DP = Meropenem + Dipikolinik asit

MR + CL = Meropenem + Kloksasilin



**Şekil 10:** Temosilin dirençli, OXA-48 pozitif *Klebsiella* spp. izolatu

### 3.8. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Kolonizasyon saptanan hastalar ile saptanmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikler sunuldu, kolonizasyonu olan ve olmayan hastalara ait veriler olarak karşılaştırıldı. Olası risk faktörleri saptandı. Veriler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programında değerlendirildi. Risk faktörlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı Ki-kare ve Kruskal Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde p değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırılan hedef bakterilerin bulundukları vücut bölgeleri ve tespit edildikleri tarama yöntemlerine göre dağılımları tanımlayıcı istatistikler ile sunuldu.

Araştırılan beş vücut bölgesinin hedef bakterileri saptamadaki duyarlılıkları değerlendirildi.

Araştırılan dört tarama yönteminin tüm kültürlerde hedef bakterileri saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri değerlendirildi.

Duyarlılığın hesaplanmasında tüm vücut bölgelerinde yapılan kültürlerde, *herhangi bir tarama yöntemiyle pozitif bulunan hedef bakteri sayısı* **gerçek pozitif** değeri oluşturdu ve her bir yöntemin duyarlılığı **“gerçek pozitif sayısı/ gerçek pozitif + hatalı negatif sayısı”** formülüne göre hesaplandı.

Özgüllüğün hesaplanmasında tüm vücut bölgelerinde yapılan kültürlerde her bir yöntem için **“üreme olmayan”** kültürler **gerçek negatif** değeri; **“üreme olup hedef bakteri olmayan”** kültürler **hatalı pozitif** değeri oluşturdu ve her bir yöntemin özgüllüğü **“gerçek negatif sayısı / gerçek negatif + hatalı pozitif sayısı”** formülüne göre hesaplandı.

### 3.9. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI

Vücut bölgelerinden birer örnek toplandı. Örnekler TSB besiyeri içine daldırıldı; vorteksleme yapıldı. Bundan sonra TSB besiyeri, dört tarama yöntemi için kullanıldı. Değerlendirilen her bir yöntem için vücut bölgelerinden ayrı eküvyonlara tarama örneği alınması, emek yoğun olduğu ve malzemenin fazla tüketimine yol açacağından yapılamadı. Hedef bakterilerin izolasyonu açısından bunun bir sınırlama olabileceği düşünüldü.

Araştırma bütçesindeki kısıtlılıklardan dolayı moleküler yöntemle doğrulama yapılamadı. Bunun yerine doğruluğu artırmak üzere iki fenotipik yöntem (modifiye CIM testi ve meropenem sinerji testi) birlikte kullanıldı.

Malzeme kısıtlılığı nedeniyle mekanik ventilatöre bağlı olan hastaların bir kısmından DTA örneği alınamadı.

Hastaların genel durumları bozuk olduğu için klinikleri ve özgeçmişleri hakkında yeterli bilgi hastanın kendisinden alınamadı, hasta dosyalarından elde edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza, Ocak 2019-Nisan 2019 tarihleri arasında ARYBÜ’de yatan 54’ü (%51) erkek, 51’i kadın (%48,5) toplam 105 hasta dahil edildi. Hastaların yaş aralığı 20-91; yaş ortalaması 67 bulundu. Hastaların 52 (%49,5)’si ARYBÜ-1’de, 25 (%24)’i ARYBÜ-2’de, 28 (%26)’i ise ARYB-3’te yatmaktaydı. Hastaların APACHE II skoru ortalaması 15,18’idi. Hastaların 48 (%45)’ine invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Hastaların 19 (%18)’unda trakeostomi, 95 (%90)’inde sonda mevcuttu. Hastaların 16 (%15)’sına hemodiafiltrasyon uygulandı. Hastaların 22 (%36)’sinde hem periferik hem santral kateter mevcuttu. Son bir yılda hastanede yatış öyküsü olan 89 (%84,7) hasta vardı. ARBYÜ’de hastaların ortalama yatış süresi 13 gün bulundu. Hastalar ARYBÜ’de en az bir, en fazla 111 gün takip edildi. Hastaların 51 (%48,5)’inin son üç ayda geçirilmiş cerrahi öyküsü vardı.

Hastalardan ilk yatışta toplam 105 nazal sürüntü, 95 bukkal sürüntü, 105 aksiller/inguinal sürüntü, 105 rektal sürüntü ve 10 DTA örneği alındı. Tekrar kültürleri 22 hastadan alındı. Bunların 22’si nazal sürüntü, 20’si bukkal sürüntü, 22’si aksiller/inguinal sürüntü, 22’si rektal sürüntü, ikisi DTA örneği idi. Toplamda 127 nazal sürüntü, 115 bukkal sürüntü, 127 aksiller/inguinal sürüntü, 127 rektal sürüntü ve 12 DTA örneği değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 105 hastanın 53’ünde; kullandığımız tarama yöntemlerinden herhangi biriyle tespit edilen CREC ve/veya CRK ve/veya CRA kolonizasyonu bulundu. İlk hafta tarama kültürleriyle tespit edilen kolonize hasta sayısı, 105 hastada 39 (%37); ikinci hafta 20 hastada 12 (%60); üçüncü hafta iki hastada iki (%100) idi.

Hastaların birinde sadece CREC, 16’sında sadece CRK, 16’sında sadece CRA kolonizasyonu bulundu. Hastaların birinde CREC ve CRK, birinde CREC ve CRA, 17’sinde ise CRK ve CRA kolonizasyonu birlikte görüldü. Yalnız bir hastada CREC, CRK ve CRA kolonizasyonu birlikte görüldü (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan hastaların sayısı ve yüzdeleri

| Kolonize hastalarda tespit edilen hedef bakteriler (n:53)                                | Sayı (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Karbapenem dirençli <i>E. coli</i>                                                       | 1 (2)    |
| Karbapenem dirençli <i>Klebsiella spp.</i>                                               | 16 (30)  |
| Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter spp.</i>                                            | 16 (30)  |
| Karbapenem dirençli <i>E. coli</i> ve <i>Klebsiella spp.</i>                             | 1 (2)    |
| Karbapenem dirençli <i>E. coli</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i>                          | 1 (2)    |
| Karbapenem dirençli <i>Klebsiella spp.</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i>                  | 17 (32)  |
| Karbapenem dirençli <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i> | 1 (2)    |

Hedef bakteri kolonizasyonu olan ve olmayan hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı ve APACHE skor ortalamaları Tablo 6-7-8’de gösterildi.

**Tablo 6:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların cinsiyete göre dağılımı

|          | Kolonizasyon olan<br>(n: 53) |    | Kolonizasyon<br>olmayan<br>(n: 52) |    | Toplam | p     |
|----------|------------------------------|----|------------------------------------|----|--------|-------|
| Cinsiyet | n                            | %  | n                                  | %  | n      | 0,772 |
| Kadın    | 25                           | 47 | 26                                 | 50 | 51     |       |
| Erkek    | 28                           | 53 | 26                                 | 50 | 54     |       |

**Tablo 7:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

|       | Kolonizasyon olan<br>(n: 53) |    | Kolonizasyon olmayan<br>(n: 52) |    | Toplam | p     |
|-------|------------------------------|----|---------------------------------|----|--------|-------|
| Yaş   | n                            | %  | n                               | %  | n      | 0,416 |
| 20-35 | 3                            | 5  | 5                               | 10 | 8      |       |
| 36-65 | 19                           | 36 | 13                              | 25 | 32     |       |
| > 65  | 31                           | 59 | 34                              | 65 | 65     |       |

**Tablo 8:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların APACHE II skoru dağılımı

|                                                 | Kolonizasyon olan<br>(n: 53) | Kolonizasyon<br>olmayan<br>(n: 52) | P     |
|-------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------|
| APACHE II ortalama<br>(minimum-maksimum aralık) | 15, 71<br>(6-31)             | 14, 63<br>(5-35)                   | 0,310 |

Ocak 2019-Nisan 2019 tarihleri arasında ARYBÜ-1’de yatan hastaların %50’sinde, ARYBÜ-2’de yatan hastaların %40’ında, ARYBÜ-3’de yatan hastaların %61’inde tarama yöntemleriyle kolonizasyon tespit edildi. Kolonize olan hastaların %49’u ARYBÜ-1’de, %19’u ARYBÜ-2’de, %32’si ise ARYBÜ-3’te yatmaktaydı (Tablo 9).

**Tablo 9:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların yattıkları ünitelere göre dağılımı

|         | Kolonizasyon olan<br>(n: 53) |    | Kolonizasyon olmayan<br>(n: 52) |    | Toplam | P     |
|---------|------------------------------|----|---------------------------------|----|--------|-------|
|         | n                            | %  | n                               | %  | n      | 0,320 |
| ARYBÜ-1 | 26                           | 49 | 26                              | 50 | 52     |       |
| ARYBÜ-2 | 10                           | 19 | 15                              | 29 | 25     |       |
| ARYBÜ-3 | 17                           | 32 | 11                              | 21 | 28     |       |

Hastalara ait risk faktörleri değerlendirildiğinde santral venöz kateter varlığı, invaziv mekanik ventilasyon ve trakeostomi; kolonize hastalarda kolonize olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulundu (Tablo 10).

**Tablo 10:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların risk faktörlerine göre dağılımı

|                                       | Kolonizasyon olan<br>(n: 53) |    | Kolonizasyon olmayan<br>(n: 52) |    | Toplam | P      |
|---------------------------------------|------------------------------|----|---------------------------------|----|--------|--------|
| Risk faktörleri                       | n                            | %  | n                               | %  | n      |        |
| Hemodiyalizasyon                      | 11                           | 21 | 5                               | 10 | 16     | 0,188  |
| Periferik venöz kateter               | 30                           | 57 | 44                              | 87 | 74     | 0,003  |
| Santral venöz kateter                 | 33                           | 62 | 13                              | 25 | 46     | <0,001 |
| Üriner kateterizasyon                 | 49                           | 92 | 46                              | 88 | 95     | 0,526  |
| İnvaziv mekanik ventilasyon           | 36                           | 68 | 12                              | 23 | 48     | <0,001 |
| Trakeostomi                           | 16                           | 30 | 3                               | 6  | 19     | 0,003  |
| Son bir yılda hastanede yatış öyküsü  | 45                           | 85 | 44                              | 85 | 89     | 1,000  |
| Son üç ayda geçirilmiş cerrahi öyküsü | 24                           | 45 | 27                              | 52 | 51     | 0,627  |

Kolonize olan hastaların %60'ı ex oldu. Kolonize olmayan hastalarda taburculuk ve başka üniteye devir oranı daha yüksek bulundu. Bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. (Tablo 11)

**Tablo 11:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların yoğun bakım progresleri

|                     | Kolonizasyon olan<br>(n: 53) |    | Kolonizasyon olmayan<br>(n: 52) |    | Toplam | p     |
|---------------------|------------------------------|----|---------------------------------|----|--------|-------|
|                     | n                            | %  | n                               | %  | n      | 0,001 |
| Taburcu             | 5                            | 9  | 8                               | 15 | 13     |       |
| Başka üniteye devir | 16                           | 30 | 31                              | 60 | 47     |       |
| Ex                  | 32                           | 60 | 13                              | 25 | 45     |       |

Kolonize olan hastalarla arasında altta yatan hastalık yönünden anlamlı fark yoktu (Tablo 12).

**Tablo 12:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan/ olmayan hastaların altta yatan hastalık gruplarına göre dağılımı

|                                        | Kolonizasyon olan<br>(n: 53) |    | Kolonizasyon<br>olmayan (n: 52) |    | Toplam | p     |
|----------------------------------------|------------------------------|----|---------------------------------|----|--------|-------|
| Altta yatan hastalık                   | n                            | %  | n                               | %  | n      |       |
| Diabetes mellitus                      | 17                           | 32 | 16                              | 31 | 33     | 1,000 |
| Kalp yetmezliği                        | 8                            | 15 | 9                               | 17 | 17     | 0,966 |
| Hipertansiyon                          | 25                           | 47 | 25                              | 48 | 50     | 0,926 |
| Böbrek yetmezliği                      | 8                            | 15 | 10                              | 19 | 18     | 0,762 |
| Malignensi                             | 9                            | 17 | 12                              | 23 | 21     | 0,591 |
| Serebro vasküler hastalık              | 6                            | 11 | 6                               | 11 | 12     | 1,000 |
| Kronik obstrüktif akciğer<br>hastalığı | 7                            | 13 | 10                              | 19 | 17     | 0,567 |
| Koroner arter hastalığı                | 6                            | 11 | 15                              | 29 | 21     | 0,045 |
| Travma                                 | 12                           | 23 | 13                              | 25 | 25     | 0,956 |
| Birden fazla hastalığı olan            | 31                           | 58 | 31                              | 60 | 62     | 1,000 |
| Altta yatan hastalık yok               | 8                            | 15 | 9                               | 17 | 17     | 0,966 |

Tarama yöntemlerinden herhangi biriyle tespit edilen CREC ve/ veya CRK ve/ veya CRA kolonizasyonu olan 29 hastada; ARYBÜ’de kaldıkları süre içinde alınan periferik ven, kateter, idrar/ sonda, yara, trakeal aspirat kültürlerinin herhangi birinde CREC ve/ veya CRK ve/ veya CRA üremesi olmadı. Kolonizasyon tespit edilen 24 hastada ise periferik ven, kateter, idrar/ sonda, yara, trakeal aspirat kültürlerinin en az birinde rutinde kullanılan mikrobiyolojik yöntemlerle tespit edilen hedef bakteri üremesi vardı. Kolonizasyonu olan hastalarda klinik kültürlerde hedef bakteri üremesinin anlamlı ölçüde arttığı tespit edildi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13:** Kolonize olan ve olmayan hastaların klinik örneklerinin kültürlerinde hedef bakteri üreme durumları

| Periferik ven, kateter, idrar/<br>sonda, yara, trakeal aspirat<br>kültürlerinin en az birinde | Kolonizasyon<br>olan<br>(n: 53) | Kolonizasyon<br>olmayan<br>(n: 52) | p      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------|
| Hedef bakterilerden en az biri<br>üreyen hastalar                                             | 24 (%45)                        | 2 (%4)                             | <0,001 |
| Hedef bakterilerden üreme<br>olmayan hastalar                                                 | 29 (%55)                        | 50 (%96)                           |        |

Çalışmamızda; CREC kolonizasyonu dört, CRK kolonizasyonu 35, CRA kolonizasyonu ise 35 hastada tespit edildi.

Karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* kolonizasyonu olan 35 hastanın 16 (%48)'sında; periferik ven, kateter, idrar/ sonda, yara, trakeal aspirat kültürlerinin herhangi birinde CRK üremesi oldu. CRA kolonizasyonu olan 35 hastanın 12 (%34)'sinde periferik ven, kateter, idrar/ sonda, yara, trakeal aspirat kültürlerinin herhangi birinde CRA üremesi oldu. CRK ve CRA kolonizasyonu birlikte olan 18 hastanın sekizinde (%44) periferik ven, kateter, idrar/ sonda, yara, trakeal aspirat kültürlerinin herhangi birinde CRK ve CRA üremesi oldu (Tablo 14).

**Tablo 14:** Hedef bakteri kolonizasyonu olan hastaların kültürlerinde hedef bakteri üremesi olanların bakteri-ürediği kültür açısından dağılımı

| Kolonizasyon olan hastalar                                                               | Periferik ven kültürü | Kateter kültürü | İdrar/sonda kültürü | Yara kültürü | Trakeal aspirat kültürü |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------|--------------|-------------------------|
| Karbapenem dirençli <i>E. coli</i>                                                       | -                     | -               | -                   | -            | -                       |
| Karbapenem dirençli <i>Klebsiella spp.</i>                                               | CRK: 1                | CRK: 1          | CRK: 2              | CRK: 2       | CRK: 2                  |
|                                                                                          |                       |                 | CRA: 1              |              | CRK ve CRA: 2           |
| Karbapenem dirençli <i>Acinetobacter spp.</i>                                            | CRK: 1                | CRK: 2          | CRK: 1              | -            | CRK: 2                  |
|                                                                                          | CRA: 1                | CRA: 2          | CRA: 3              |              | CRA: 1                  |
| Karbapenem dirençli <i>E. coli</i> ve <i>Klebsiella spp.</i>                             | -                     | -               | -                   | -            | -                       |
| Karbapenem dirençli <i>E. coli</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i>                          | -                     | -               | -                   | -            | -                       |
| Karbapenem dirençli <i>Klebsiella spp.</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i>                  | CRK: 2                | CRK: 5          | CRK: 3              | CRK: 1       | CRK: 4                  |
|                                                                                          | CRK ve CRA: 2         | CRA: 1          | CRA: 1              |              | CRA: 4                  |
|                                                                                          |                       |                 | CRK ve CREC: 1      |              | CREC ve CRA: 1          |
|                                                                                          |                       |                 |                     |              | CREC ve CRK ve CRA: 1   |
| Karbapenem dirençli <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> ve <i>Acinetobacter spp.</i> | -                     | -               | -                   | -            | -                       |

Hastaların 27'sinde nazal, 28'inde bukkal, 28'inde aksiller/ inguinal, 36'sında rektal, birinde trakeal aspirat örneğinde hedef bakteri kolonizasyonu tespit edildi (Tablo 15).

**Tablo 15:** Hastalarda kolonizasyonun vücut bölgelerine göre dağılımı

|                               | Nazal |    | Bukkal |    | Aksiller/<br>inguinal |    | Rektal |    | Derin<br>Trakeal<br>aspirat |   |
|-------------------------------|-------|----|--------|----|-----------------------|----|--------|----|-----------------------------|---|
| Kolonize hasta sayısı (n: 53) | n     | %  | n      | %  | n                     | %  | n      | %  | n                           | % |
|                               | 27    | 51 | 28     | 53 | 28                    | 53 | 36     | 68 | 1                           | 2 |

Nazal bölgede en çok kolonize olan bakteri, 19 (%70) hastada CRA; bukkal bölgede en çok kolonize olan bakteri, 19 (%68) hastada CRA; aksiller/ inguinal bölgede en çok kolonize olan bakteri, 21 (%75) hastada CRK; rektal bölgede en çok kolonize olan bakteri, 24 (%67) hastada CRK olarak tespit edildi. On iki DTA örneğinin birinde CRK kolonizasyonu tespit edildi (Tablo 16).

**Tablo 16:** Hedef bakterilerin kolonize hastaların vücut bölgelerine göre dağılımları

|                  | Nazal<br>(n: 27) |      | Bukkal<br>(n: 28) |    | Aksiller/<br>inguinal<br>(n: 28) |      | Rektal<br>(n: 36) |     | DTA<br>(n: 1) |     |
|------------------|------------------|------|-------------------|----|----------------------------------|------|-------------------|-----|---------------|-----|
| Hedef bakteriler | n                | %    | n                 | %  | n                                | %    | n                 | %   | n             | %   |
| CREC             | 0                | 0    | 0                 | 0  | 0                                | 0    | 1                 | 3   | 0             | 0   |
| CRK              | 8                | 30   | 9                 | 32 | 15                               | 53,5 | 16                | 44  | 1             | 100 |
| CRA              | 14               | 52   | 13                | 46 | 7                                | 25   | 10                | 28  | 0             | 0   |
| CREC+ CRK        | 0                | 0    | 0                 | 0  | 1                                | 3,5  | 2                 | 5,5 | 0             | 0   |
| CREC+ CRA        | 0                | 0    | 0                 | 0  | 0                                | 0    | 1                 | 3   | 0             | 0   |
| CRK+ CRA         | 5                | 18,5 | 6                 | 21 | 5                                | 18   | 6                 | 17  | 0             | 0   |

Karbapenem dirençli *E. coli* kolonizasyonu olan dört hastanın dördünde (%100) rektal bölgede kolonizasyon tespit edildi. CREC kolonizasyonunun tespitinde; rektal tarama kültürü diğer vücut bölgelerine göre daha yüksek duyarlılıkta bulundu (Tablo 17).

Karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* kolonizasyonu olan 35 hastanın 24 (%68, 5)'ünde rektal bölgede; 21 (%60)'inde aksiller/inguinal bölgede kolonizasyon

tespit edildi. CRK kolonizasyonunun tespitinde; rektal tarama kültürü diğer vücut bölgelerine göre daha yüksek duyarlılıkta bulundu (Tablo 17).

Karbapenem dirençli *Acinetobacter spp.* kolonizasyonu olan 35 hastanın 19 (%54)'unda nazal bölgede, 19 (%54)'unda bukkal bölgede kolonizasyon tespit edildi. CRA kolonizasyonunun tespitinde; nazal veya bukkal tarama kültürleri, diğer vücut bölgelerine göre daha yüksek duyarlılıkta bulundu (Tablo 17).

**Tablo 17:** Vücut bölgelerinin hedef bakterilerin kolonizasyonunu saptamadaki duyarlılıkları (%)

|                                      | Hedef Bakteriler |     |                |    |                |    |
|--------------------------------------|------------------|-----|----------------|----|----------------|----|
|                                      | CREC<br>(n: 4)   |     | CRK<br>(n: 35) |    | CRA<br>(n: 35) |    |
| Tarama kültürü yapılan vücut bölgesi | n                | %   | n              | %  | N              | %  |
| Nazal                                | 0                | 0   | 13             | 37 | 19             | 54 |
| Bukkal                               | 0                | 0   | 15             | 43 | 19             | 54 |
| Aksiller/ inguinal                   | 1                | 25  | 21             | 60 | 12             | 34 |
| Rektal                               | 4                | 100 | 24             | 69 | 17             | 49 |
| DTA                                  | 0                | 0   | 1              | 3  | 0              | 0  |

Vücut bölgelerinin hedef bakterileri saptama açısından duyarlılıklarını artırmak için iki ve üzeri vücut bölgesi birlikte değerlendirildiğinde elde edilen veriler Tablo 18'de gösterildi.

Hastalarda CRK kolonizasyonunun saptanmasında, aksiller/ inguinal ve rektal bölgelerin birlikte taranmasıyla duyarlılık %89'a yükseldi. CRK kolonizasyonunun saptanmasında; nazal+aksiller/ inguinal+rektal bölgelerin veya bukkal+aksiller/ inguinal+rektal bölgelerin birlikte taranmasıyla ise duyarlılık %94'e yükseldi.

Hastalarda CRA kolonizasyonunun saptanmasında, nazal ve rektal bölgelerin birlikte taranmasıyla duyarlılık %83'e; nazal+aksiller/ inguinal+rektal bölgelerin birlikte taranmasıyla ise duyarlılık %97'ye yükseldi.

**Tablo 18:** Vücut bölgelerinin birlikte hedef bakterileri saptamadaki duyarlılıkları (%)

| Vücut bölgeleri            | CRK (n: 35) |     | CRA (n:35) |     |
|----------------------------|-------------|-----|------------|-----|
|                            | n           | %   | n          | %   |
| Nazal+ Bukkal              | 20          | 57  | 23         | 66  |
| Nazal+ Aksiller/inguinal   | 28          | 80  | 25         | 71  |
| Nazal+ Rektal              | 27          | 77  | 29         | 83  |
| Bukkal+ Aksiller/ inguinal | 27          | 77  | 27         | 77  |
| Bukkal+ Rektal             | 27          | 77  | 26         | 74  |
| Aksiller/ inguinal+ Rektal | 31          | 89  | 25         | 71  |
| N+ B+ A                    | 31          | 89  | 29         | 83  |
| N+ B+ R                    | 29          | 83  | 30         | 86  |
| B+ A+ R                    | 33          | 94  | 33         | 94  |
| N+ A+ R                    | 33          | 94  | 34         | 97  |
| Tüm bölgeler               | 35          | 100 | 35         | 100 |

N: nazal, B: bukkal, A: aksiller/ inguinal, R: rektal

Tarama yöntemlerinin kolonize hastaların herhangi bir vücut bölgesinde hedef bakterileri yakalama duyarlılıkları Tablo 19’da gösterildi. CDC yöntemi her üç hedef bakteriyi en yüksek duyarlılıkta tespit etti.

**Tablo 19:** Tarama yöntemlerinin kolonize hastalarda hedef bakterileri saptama duyarlılıkları (%)

|                                 | Kromojenik besiyeri |    | Meropenem eklenmiş MacConkey |    | Levin EMB besiyerine pasaj ve karbapenem disklerinin kullanılması |    | CDC tarama yöntemi |     |
|---------------------------------|---------------------|----|------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------|----|--------------------|-----|
|                                 | n                   | %  | n                            | %  | n                                                                 | %  | n                  | %   |
| CREC (n: 4)                     | 1                   | 25 | 1                            | 25 | 2                                                                 | 50 | 3                  | 75  |
| CRK (n: 35)                     | 16                  | 46 | 17                           | 49 | 20                                                                | 57 | 35                 | 100 |
| CRA (n: 35)                     | 23                  | 66 | 21                           | 60 | 24                                                                | 69 | 35                 | 100 |
| Tüm kolonize hastalarda (n: 53) | 32                  | 60 | 32                           | 60 | 34                                                                | 64 | 53                 | 100 |

Toplam 127 nazal, 127 bukkal ve DTA, 127 aksiller/ inguinal, 127 rektal olmak üzere 508 tarama kültüründe, yöntemlerin hedef bakterileri tespit etmedeki duyarlılıkları ve özgüllükleri sırası ile Tablo 20-21’de gösterildi. CDC yönteminin hedef bakterileri tespit etmedeki duyarlılığı; kromojenik besiyerinin ise özgüllüğü diğer yöntemlere göre yüksek bulundu.

**Tablo 20:** Tarama yöntemlerinin tüm kültürlerde hedef bakterileri saptamadaki duyarlılıkları (%)

|                         | <b>Kromojenik besiyeri</b> |          | <b>Meropenem eklenmiş MacConkey</b> |          | <b>Levin EMB besiyerine pasaj ve karbapenem disklerinin kullanılması</b> |          | <b>CDC tarama yöntemi</b> |           |
|-------------------------|----------------------------|----------|-------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------|-----------|
| <b>Hedef bakteriler</b> | <b>n</b>                   | <b>%</b> | <b>n</b>                            | <b>%</b> | <b>n</b>                                                                 | <b>%</b> | <b>n</b>                  | <b>%</b>  |
| <b>CREC (n: 5)</b>      | 1                          | 20       | 1                                   | 20       | 2                                                                        | 40       | 4                         | <b>80</b> |
| <b>CRK (n: 74)</b>      | 39                         | 53       | 38                                  | 51       | 46                                                                       | 62       | 72                        | <b>97</b> |
| <b>CRA (n: 67)</b>      | 39                         | 58       | 39                                  | 58       | 41                                                                       | 61       | 62                        | <b>93</b> |

**Tablo 21:** Tarama yöntemlerinin hedef bakterileri saptamadaki özgüllükleri (%)

|                         | <b>Kromojenik besiyeri</b> | <b>Meropenem eklenmiş MacConkey</b> | <b>Levin EMB besiyerine pasaj ve karbapenem disklerinin kullanılması</b> | <b>CDC tarama yöntemi</b> |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Hedef bakteriler</b> | <b>%</b>                   | <b>%</b>                            | <b>%</b>                                                                 | <b>%</b>                  |
| <b>CREC</b>             | <b>81</b>                  | 50                                  | 68                                                                       | 69                        |
| <b>CRK</b>              | <b>89</b>                  | 54                                  | 76                                                                       | 62                        |
| <b>CRA</b>              | <b>89</b>                  | 55                                  | 75                                                                       | 60                        |

Çalışmamızda kullandığımız fenotipik karbapenemaz tarama yöntemleri değerlendirildiğinde; tüm kültürlerdeki CREC izolatlarının tümü OXA- 48 ve mCIM testi pozitif bulundu. CRK izolatlarının 181 (%93)'inde OXA-48, 14 (%7)'ünde KPC pozitifliği saptandı; izolatların 188 (%96)'i mCIM testi pozitif bulundu (Tablo 22).

**Tablo 22:** Tüm kültürlerde izole edilen karbapenem dirençli *E.coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarının sinerji ve mCIM testi sonuçlarının dağılımı

|                                   | KPC |   | MBL |   | AmpC +<br>porin<br>kaybı veya<br>eflüks |   | OXA-48<br>benzeri |     | mCIM<br>pozitif |     | mCIM<br>negatif |   |
|-----------------------------------|-----|---|-----|---|-----------------------------------------|---|-------------------|-----|-----------------|-----|-----------------|---|
| Hedef<br>Bakteri izolat<br>sayısı | n   | % | n   | % | n                                       | % | n                 | %   | n               | %   | n               | % |
| CREC (n:8)                        | 0   | 0 | 0   | 0 | 0                                       | 0 | 8                 | 100 | 8               | 100 | 0               | 0 |
| CRK (n: 195)                      | 14  | 7 | 0   | 0 | 0                                       | 0 | 181               | 93  | 188             | 96  | 7               | 4 |

## 5. TARTIŞMA

Karbapenem grubu antibiyotikler, çoklu ilaç dirençli gram negatif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklerdir. Gram negatif bakterilerde son zamanlarda ortaya çıkan karbapenem direnci bu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır (30).

Karbapenem dirençli mikroorganizmalar ve karbapenem direncine neden olan mekanizmalar; bölgelere ve sağlık kurumlarına göre değişiklik göstermektedir.

Karbapenem direncine yol açan en önemli mekanizma karbapenemaz üretimidir. Bu enzimi kodlayan genlerin plazmidlerle aktarılabilmesi karbapenem direncinin hızla yayılmasına neden olmaktadır. Karbapenemlerin aşırı ve yaygın kullanımı da karbapenem dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Antibiyotik direncinin yayılmasına engel olmak için dirençli mikroorganizmaları hızla tespit etmek ve izlemek gereklidir.

Kolonize hastaların tespiti için sürveyans kültürleri alınması, personel eğitimi, el hijyeninin sağlanması, çevre temizliği antibiyotik dirençli bakterilerin yayılmasını önlemek açısından yapılması önerilen enfeksiyon kontrol çalışmalarıdır. Hastalardan alınan tarama kültürleri negatif sonuçlanıncaya kadar temas önlemlerinin alınması; sağlık kurumunun bölümleri veya sağlık kurumları arasında dirençli bakterilerle kolonize hastalar konusunda bilgilendirme ve iletişimin sağlanması kolonize hastaların tespitinden sonra yapılması gereken uygulamalardır (21).

Sürveyans tarama kültürleri genellikle hastanın hastaneye yatışından önce yapılır; taramalara periyodik olarak devam edilmesi önerilir (6, 42).

Yeşilbağ ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; yoğun bakım ünitesindeki hastalardan yatışlarının 0, 3, 7, 14, 21. günlerinde ve daha uzun yatan hastalardan haftada bir olmak üzere rektal sürüntü örneği almışlardır. Hastalardan ilk yatışta alınan örneklerde %46, yedinci günde alınan örneklerde ise %72 oranında en az bir dirençli mikroorganizma ile rektal kolonizasyon saptamışlardır. Araştırmacılar sonraki günlerde

alınan örneklerde kolonizasyonun arttığını tespit etmişlerdir. Bu durumu, YBÜ’de yatış süresinin uzamasıyla, kontamine yüzeyler ve personel ile temasın artması; bunun sonucunda da nozokomiyal patojenlere daha fazla maruz kalma ile ilişkilendirmişlerdir (48).

Rattanaumpawan ve arkadaşlarının prospektif sürveyans çalışmasında; hastaların hastaneye yatışından sonraki ilk 48 saat içinde, beş gün sonra ve taburcu oluncaya kadar her yedi günde bir nazal, boğaz, inguinal ve rektal sürüntü örnekleri alınmıştır. Hastalarda ESBL pozitif *Enterobacterales*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, CRA ve karbapenem dirençli *P. aeruginosa* kolonizasyonu araştırılmıştır. CRA kolonizasyonunun üç hafta hastanede kalıktan sonra %5’ten %19’a yükseldiği gösterilmiştir (49).

Tran ve arkadaşlarının rektal sürüntü örneklerinde CRE kolonizasyonu taraması yaptıkları 12 hastanenin katıldığı çalışmada, CRE kolonizasyon oranının hastaneye başvuru sırasında %13 iken hastanedeki 15. günde %89’a yükseldiği gösterilmiş; uzun süre hastanede yatmanın kolonizasyon için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (50).

Özmen ve arkadaşları, YBÜ’de yatan hastalarda yapmış oldukları çalışmada; hastaların %4’ünde başvuru anında, %42’sinde ise YBÜ’de yattıkları sırada kolonizasyon geliştiğini tespit etmişlerdir (51).

Çalışmamızda; Ocak 2019-Nisan 2019 tarihleri arasında ARYBÜ’de yatan 105 hastanın yatış anında alınan tarama kültürlerinin %37’sinde CREC ve/ veya CRK ve/ veya CRA kolonizasyonu tespit edildi. İkinci hafta örnek alınan 20 hastanın %60’ında, üçüncü hafta örnek alınan iki hastanın ise ikisinde hedef bakterilerle kolonizasyon meydana geldi. Çalışmamızda yatış anında kolonize olan hastaların oranının oldukça yüksek olduğu; diğer çalışmalarla uyumlu olarak yatış süresi uzadıkça kolonizasyonun arttığı görüldü.

Hastane ortamlarında özellikle YBÜ’lerde, antibiyotiklere dirençli bakteri enfeksiyonlarının ortaya çıkması ve yayılması önemli bir sağlık problemidir. Kolonize hastalar ve kontamine çevre faktörleri antibiyotik dirençli patojenlerin yayılımına

neden olmaktadır. Kolonizasyonu belirlemek; hastaların izolasyonu gibi kontrol önlemlerinin alınması açısından önemlidir.

Dirençli bakterilerle kolonizasyon oranları hastaneden hastaneye değişebilmektedir. Karampatakis ve arkadaşlarının yaptığı aktif sürveyans çalışmasında, 266 hastadan haftalık olarak alınan rektal sürüntü örneklerinin %68'inde gram negatif bakterilerle kolonizasyon tespit edilmiştir. Bu hastaların %45'i CRK, %36'sı CRA, %18'i ise karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ile kolonize bulunmuştur (52).

Perez ve arkadaşları YBÜ'de yaptıkları sürveyans çalışmasında, rektal sürüntülerde %30 oranında CRE kolonizasyonu tespit etmişlerdir (53).

An ve arkadaşlarının YBÜ'de yaptıkları sürveyans çalışmasında; hastaların boğaz/ trakeal aspirat, cilt, idrar örnekleri taranmış, %15'inde CRA kolonizasyonu tespit edilmiştir (54).

Kang ve arkadaşlarının 810 hastanın rektal sürüntülerinde CRE kolonizasyonunu taradıkları sürveyans çalışmasında; %7 oranında CRE ile kolonize hasta tespit edilmiştir. İzolatların %73'ü CRK, %9'u CREC, %9'u *Enterobacter aerogenes*, %5'i *Enterobacter cloacae*, %5'i *Citrobacter freundii* olarak tanımlanmıştır (55).

Dautzenberg ve arkadaşlarının 2008- 2011 yılları arasında YBÜ'de yatan 1007 hastanın perine ve yara örneklerinde CPE kolonizasyonu araştırdıkları çalışmada; hastaların %13'ünde CPE kolonizasyonu tespit edilmiştir. Elde edilen 132 CPE izolatının %95'inin *K. pneumoniae* olduğu bildirilmiştir (56).

Zarakolu ve arkadaşları, Hacettepe Tıp Fakültesinde 2009-2013 yılları arasında 4105 hastada yaptıkları sürveyans çalışmasında; %7 oranında CRK ile kolonize hasta tespit etmişlerdir (57).

Demiraslan ve arkadaşlarının yetişkin kemik iliği nakil ünitesinde yatan 185 hastada yaptıkları çalışmalarında, rektal sürüntü örneklerinde karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu araştırılmıştır. Kolonizasyon hastaların %11'inde

tespit edilmiştir. Kolonize hastaların; %48'i CREC, %19'u CRK, %24'ü karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, %10'u CRA ile kolonize bulunmuştur (58).

Özmen ve arkadaşları rektal sürüntü örneklerinde; %60 oranında CRK, %8 oranında CREC, %5 oranında CRA kolonizasyonu tespit etmişlerdir (51).

Altun ve arkadaşlarının YBÜ'de yatan hastaların rektal sürüntü örneklerinde karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonunu taradıkları çalışmalarında; hastaların %31'inde kolonizasyon tespit edilmiştir. *A. baumannii* %46, *P. aeruginosa* %22, *K. pneumoniae* %14 oranında izole edilmiştir (59).

Hekimoğlu ve arkadaşlarının 2017-2018 yıllarında hastanemiz ARYBÜ'de yapmış oldukları çalışmada hastaların rektal sürüntü örneklerinde CRE kolonizasyonu taranmıştır. CRE kolonizasyonu saptanan 65 hastadan 74 izolat elde edilmiş, bunların %58'i *K. pneumoniae* ve %22'si *E. coli* olarak tanımlanmıştır (60).

Çalışmamızda 105 hastanın %50'sinde karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu tespit edildi. Bunların %66'sı CRK, %66'sı CRA ile kolonize idi. CREC ile kolonize dört hasta tespit edildi. CRK ve CRA ile kolonize hasta sayısı aynı olup, bu bakterilerle kolonizasyonun oldukça yüksek olduğu görüldü. Hastanemiz için kontrol programlarında öncelikli ele alınması gereken hedef bakterilerin CRK ve CRA olduğu düşünüldü.

Kochar ve arkadaşları, YBÜ'de yatan hastalarda rektal sürveyans kültürlerinin yanı sıra alınan enfeksiyon kontrol önlemlerini araştırdıkları çalışmalarında kültürlerinde; seftazidim veya karbapenem dirençli gram negatif basil, vankomisin dirençli enterokok, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* tespit edilen hastaları temas izolasyonuna almışlardır. Çalışmanın sonunda klinik kültürlerinde vankomisin dirençli enterokok, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, CRA ve karbapenem dirençli *P. aeruginosa* tespit edilen hastaların insidansında azalma olmazken, CRK tespit edilen hastaların insidansında azalma saptamışlardır. CRK insidansı azalırken diğer karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin insidansında azalma olmaması, solunum yollarını sıklıkla kolonize edebilen bu bakteriler için solunum izolasyonu yapılmasının gerekliliği ile ilişkilendirilmiştir (61).

Cinel ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden bildirdikleri enfeksiyon kontrol programını içeren çalışmalarında; CREC ve CRK enfeksiyonu/ kolonizasyonu tespit edilen hastalara temas izolasyonu uygulanmıştır. Temas izolasyonundan önceki ve sonraki CREC ve CRK enfeksiyonu/ kolonizasyonu insidansları karşılaştırılmış, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (62).

Bu çalışmalarda da bildirildiği gibi kolonizasyonun araştırılması tek başına bir kontrol önlemi değildir; bununla birlikte uygulanacak bir önlem paketi ile hedef bakteriye bağlı enfeksiyon/ kolonizasyon insidansındaki azalmanın da izlenmesi gereklidir.

Çalışmamızda hastanemiz için tespit ettiğimiz yüksek kolonizasyon oranları, hedef bakteriler için enfeksiyon kontrol önlemlerinin planlanması, uygulanması ve izlenmesinin gerekli olduğunu göstermektedir. Ancak yüksek oranlarda kolonizasyon tespit etmiş olmamız; hasta izolasyonu, çevre temizliği ve kullanılan aletlerin, hasta bakımından sorumlu personelin ayrılması gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını güçleştirmektedir.

Antibiyotik dirençli patojenlerle kolonizasyonun, YBÜ'lerde daha fazla görülmesi; bu bölümlerde antibiyotik kullanımının fazla olması, invaziv işlemlerin daha çok uygulanıyor olması, yatan hastaların immünitelerinin zayıf olması ile ilişkilendirilebilir. Hastalara uygulanan invaziv işlemlerin sayısı arttıkça personel hasta teması da artmakta ve antibiyotik dirençli patojenlerle kolonizasyonun yayılması kolaylaşmaktadır.

Yener ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; hemodiyaliz, periferik venöz kateter, entübasyon gibi girişimsel uygulamaların CRK kolonizasyonu olanlar ve olmayanlarda benzer olduğunu göstermişlerdir. Total parenteral nutrisyon, kan transfüzyonu ve santral venöz katater kullanımını kolonizasyon risk faktörü olarak saptamışlardır (63).

Cunha ve arkadaşlarının rektal sürüntülerde CRE kolonizasyonunu araştırdıkları çalışmalarında, gastrostomi tüpünün varlığının kolonizasyon için risk

faktörü olduğu gösterilmiştir. Üriner kateter ve santral venöz kateter varlığının kolonizasyonla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gösterilememiştir (64).

Demirarslan ve arkadaşlarının çalışmasında; çok değişkenli analize göre santral venöz kateter varlığı, karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu için risk faktörü olarak bildirilmiştir (58).

Cevahir ve arkadaşlarının rektal sürüntülerde karbapenem dirençli gram negatif basil kolonizasyonu taraması yaptıkları çalışmada; total parenteral nütrisyon, idrar sondası ve bronkoskopinin kolonizasyon gelişimi açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada; santral venöz kateter, kolonizasyon gelişen hastalarda daha yüksek oranda kullanılmasına rağmen kolonizasyonla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Periferik venöz kateter varlığının da kolonizasyonla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilememiştir (65).

Kang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, santral venöz kateter varlığının CRE kolonizasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (55).

Rattanaumpawan ve arkadaşlarının çalışmasında; önceden nazogastrik tüp varlığı, karbapenem dirençli *A. baumannii* ve karbapenem dirençli *P. aeruginosa* kolonizasyonu için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (49).

Hekimoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında; mekanik ventilasyon, trakeostomi ve santral venöz kateter varlığı kolonize olan hastalarda kolonize olmayanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Kolonize olan ve olmayan hastalarda, total parenteral nutrisyon ve mekanik ventilasyon karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, trakeostomi ve santral venöz kateter varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (60).

Bizim çalışmamızda ise santral venöz kateter, invaziv mekanik ventilasyon ve trakeostomi varlığı hedef bakterilerle kolonizasyon için risk faktörü olarak bulundu.

Kolonizasyon, hastalarda antibiyotik dirençli bakteri enfeksiyonlarının ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir faktör olarak rol oynamaktadır (66).

Tischendorf ve arkadaşları yapmış oldukları meta-analizde; CRE kolonizasyonu olan hastalarda, kümülatif CRE enfeksiyonu oranının % 16,5 olduğunu bildirmişlerdir (67).

Gijón ve arkadaşlarının dışkı örneklerinde CPE kolonizasyonunu araştırdıkları çalışmada, kolonize olan hastaların %18'inde CPE ile enfeksiyon meydana gelmiştir (68).

McConville ve arkadaşlarının YBÜ'de yatan 338 hastada yaptıkları çalışmada, rektal sürüntü örneklerinde CRE kolonizasyonu tespit edilen hastaların % 47'sinde 30 gün içinde CRE enfeksiyonunun ortaya çıktığı bildirilmiştir (69).

Yeşilbağ ve arkadaşları çalışmalarında; ESBL pozitif gram negatif basil, CRE, karbapenem dirençli *P.aeruginosa* ve vankomisin dirençli *Enterococcus* enfeksiyonlarında kolonizasyonla enfeksiyon etkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu, CRA enfeksiyonlarında ise böyle bir ilişkinin olmadığını göstermişlerdir (48).

Özmen ve arkadaşlarının çalışmasında; rektal sürüntü örneklerinde CRE kolonizasyonu tespit edilen hastaların %26'sında CRE enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir (51).

Demirarslan ve arkadaşlarının çalışmasında; kolonize hastaların %33'ünde gram negatif bakteri etkenli bakteriyemi geliştiği, bakteriyemi etkeni bakterilerin %86'sının karbapenem dirençli, %14'ünün karbapenem duyarlı olduğu bulunmuştur. Karbapenem dirençli gram negatif bakterilerle kolonize olmuş hastalarda bakteriyemi oranı, kolonizasyonu olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (58).

Cevahir ve arkadaşlarının çalışmasında; kolonizasyon tespit edilen hastaların %28'sinde sistemik enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir (65).

Altun ve arkadaşlarının çalışmasında karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu olan hastaların %35'inde en az bir karbapenem dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonu tespit edilmiştir. Kolonize hastalarda enfeksiyon gelişme riski kolonize olmayanlara göre 19 kat yüksek bulunmuştur (59).

Çalışmamızda kolonize hastaların %45'inde, hedef bakterilerden en az birinin etken olduğu enfeksiyonlar tespit edildi. Kolonizasyon ve enfeksiyon ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Altun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; kolonize hastaların %37'si başka üniteye devir edilmiş, %9'u taburcu, %43'ü ex olmuş; kolonizasyonla hastaların yoğun bakım çıkış durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (59).

McConville ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; CRE ile kolonize olan, sefalosporin dirençli *Enterobacterales* ile kolonize olan ve hedef bakterilerle kolonize olmayan hastalar arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. CRE kolonizasyonu olan hastaların %36'sının YBÜ'ye yatışından sonraki 90 gün içinde ex olduğu bildirilmiştir (69).

Özmen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada; CRE kolonizasyonu olan hastaların %35'inin ex olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada mortalitenin; kolonizasyon gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (51).

Wiener-Well ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; CRK kolonizasyonu olan hastaların %1'i, olmayan hastaların ise %9'unun ex olduğu tespit edilmiş ve mortalite açısından kolonize olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (70).

Kang ve arkadaşlarının çalışmasında; CRE kolonizasyonu olan hastalar kolonizasyonu olmayan hastalarla karşılaştırılmış, kolonize hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür; ancak CRE kolonizasyonu hastane içi mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir (55).

Dautzenberg ve arkadaşlarının çalışmasında; CPE ile kolonize hastaların, uzamış hastanede kalış süresi nedeniyle, kolonizasyon tespit edilmeyen hastalardan 1,79 kat daha fazla mortalite riskine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmada CPE ile kolonize hastalarda %41 oranında mortalite bildirilmiştir (56).

Hekimoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında; kolonize olan ve olmayan hastalarda mortalite oranı benzer bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (60).

Demirarslan ve arkadaşlarının çalışmasında; karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonu ile mortalite oranının değişmediği bildirilmiştir (58).

Bizim çalışmamızda ise; kolonizasyon tespit edilen hastaların %9'u taburcu oldu, %30'u başka üniteye devredildi. Kolonize olan hastaların mortalite oranı (%60), olmayanlarınkine göre (%25) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Mortalitenin; gram negatif bakterilerle kolonizasyon gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiş olması kolonizasyon için alınması gereken önlemlerin önemini göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü; sürveyans kültürlerinde CRE kolonizasyonunun tespiti için gayta örneklerinin taranmasının tercih edilen yöntem olduğunu, rektal sürüntülerin ise örnek toplama açısından daha pratik olduğunu belirtmiştir. Karbapenem dirençli *A. baumannii* için ise, mevcut bulguların; yeterli olmadığı, daha çok araştırma gerektirdiği sonucuna varılmıştır (41).

Karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonunun farklı vücut bölgelerinde tarandığı birçok çalışma mevcuttur. Kolonize hastaların tespit edilmesini optimize etmek için çoklu anatomik bölgelerin taranması gerekebilir. Karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin en sık hangi anatomik bölgelerde kolonize olduğunu bilmek, enfeksiyon kontrol çalışmalarının uygun ve düşük maliyetli olarak düzenlenmesi için önemlidir.

Metan ve arkadaşları, YBÜ'de yatan 100 hastadan; hastaneye yatış günü, yatışın 48. saati, yedinci günü ve daha sonra birer hafta arayla olmak üzere boğaz ve rektal sürüntü örnekleri toplamışlardır. Hastalardan ESBL üreten *E.coli* ve *K. pneumoniae* kolonizasyonunun tespiti için tarama kültürleri alınmıştır. Hastaların %22'si kolonize bulunmuş; kolonize hastaların %64'ünün *E.coli*, %36'sının *K. pneumoniae* ile kolonize olduğu; *E.coli* ile kolonize hastaların %29'unun boğaz,

%71'inin rektal sürüntü; *K. pneumoniae* ile kolonize hastaların %100'ünün rektal sürüntü taramasıyla tespit edildiği bildirilmiştir (71).

Thurlow ve arkadaşları; 33 hastadan aldıkları cilt sürüntü (inguinal, aksiller, antekubital fossa ve üst sırt), trakeal sekresyon (trakeostomi, yoksa orofarenks), idrar ve rektal sürüntü örneklerinde KPC üreten *Enterobacterales* kolonizasyonu taramışlardır. Örnek toplanan bölgeler arasında en yüksek duyarlılık rektal bölgede (%88) tespit edilmiştir. Cilt bölgeleri arasında en yüksek duyarlılık inguinal bölge (%79) olarak bildirilmiştir. Rektal ve inguinal bölge birlikte bakıldığında tüm kolonize hastalar tespit edilmiştir. Kolonize hastaların % 96'sında bir veya daha fazla cilt bölgesinde KPC üreten *Enterobacterales* kolonizasyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada; rektal sürüntü örneklerinin KPC üreten *Enterobacterales* kolonizasyonunu tespit etmek için en duyarlı örnek tipi olduğu, rektal sürüntü ve inguinal sürüntü örneklerinin birlikte taranmasıyla duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (72).

Wiener-Well ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; 298 hastadan topladıkları ağız boşluğu, perianal ve rektal sürüntü örneklerinde tarama yapmışlardır ve hastaların %5'inde CRK kolonizasyonu tespit etmişlerdir. Kolonize hastaların %94'ü rektal tarama, %69'u perianal tarama ile tespit edilmiştir. Ağız boşluğu taramasının, başka bir tarama bölgesinde kolonizasyon saptanmayan hastaları tespit etmediği bulunmuştur. Bu çalışmada; rektal bölge, en duyarlı tarama bölgesi olarak bildirilmiştir (70).

Apisarnthanarak ve arkadaşlarının çalışmasında; karbapenem dirençli *A. baumannii* kolonizasyonu araştırmak için YBÜ'de yatan hastalardan idrar, trakeal aspirat, rektal sürüntü ve sternal cilt sürüntü örnekleri toplanmıştır. Karbapenem dirençli *A. baumannii*, hastaların % 85'inde en az bir vücut bölgesinden izole edilmiştir. Toplam 108 kolonize hastanın %95'inde trakeal aspirat, %82'sinde rektal sürüntü, %62'sinde sternal cilt sürüntüsü, %30'unda idrar örneklerinde karbapenem dirençli *A. baumannii* tespit edilmiştir (73).

Nutman ve arkadaşlarının çalışmasında; 34 hastanın bukkal, cilt ve rektal örneklerinde karbapenem dirençli *A. baumannii* kolonizasyonu araştırılmıştır. Hastaların %94'ü karbapenem dirençli *A. baumannii* ile kolonize bulunmuştur.

Kolonize hastaların %88'inde bukkal, %94'ünde cilt, %78'inde rektal bölgede kolonizasyon saptanmıştır. Rektal taramanın, başka bir tarama bölgesinde kolonizasyon saptanmayan hastaları tespit etmediği bulunmuştur (74).

Ayats ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; YBÜ'de yatan 73 hastanın aksiller, farengeal ve rektal sürüntü örneklerinde çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* kolonizasyonu taramışlardır. Hastaların %66'sında kolonizasyon tespit etmişlerdir. Kolonize hastaların %75'i aksiller, %75'i farengeal, % 77'si ise rektal tarama ile tespit edilmiştir. İki vücut bölgesi birlikte tarandığında kolonize hastaların tespit edilme oranlarının yükseldiği gösterilmiştir. Aksiller+farengeal ya da aksiller+rektal bölgelerin birlikte taranmasıyla kolonize hastaların % 90'ı, farengeal+rektal bölge taranmasıyla ise kolonize hastaların % 96'sı tespit edilmiştir (75).

Bizim çalışmamızda; CREC kolonizasyonu için rektal bölge (%100), CRK kolonizasyonu için rektal bölge (%69), CRA kolonizasyonu için nazal ve bukkal bölge (%54) taranan vücut bölgeleri arasında en yüksek duyarlılıkta bulundu. İkili vücut bölge tarama duyarlılıkları karşılaştırıldığında; CRK kolonizasyonunu tespit etmede aksiller/ inguinal+rektal bölge taramasının duyarlılığı en yüksek (%89), CRA kolonizasyonunu tespit etmede ise nazal+rektal bölge taramasının duyarlılığı (%83) en yüksek bulundu. Üçlü vücut bölge tarama duyarlılıkları karşılaştırıldığında; CRK kolonizasyonunu tespit etmede nazal veya bukkal+aksiller/ inguinal+rektal bölge taramasının duyarlılığı en yüksek (%94), CRA kolonizasyonunu tespit etmede ise nazal+aksiller/ inguinal+rektal bölge taramasının duyarlılığı en yüksek (%94) bulundu.

Karbapenemaz yapan mikroorganizmaların tespiti birçok laboratuvar için önemli bir zorluktur. Bunların saptanması için kültür temelli ve moleküler birçok farklı yöntem vardır. En uygun yöntem konusunda henüz bir fikir birliğine varılamamıştır (76).

Adler ve arkadaşları çalışmalarında; rektal sürüntü örneklerinden CRE tespiti için, CHROMagar KPC (Chrom) besiyerine pasaj, 1 µg/ ml imipenemli MacConkey agar (MacI) besiyerine pasaj, MacConkey agar besiyerine pasaj sonrasında karbapenem disklerinin (MacD) kullanıldığı; tarama yöntemlerini kullanmışlardır. Bu

yöntemlerle elde ettikleri izolatların tanımlanması ve antimikrobiyal duyarlılıklarının tespit edilmesi, Vitek-2 sistemi (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) ile yapılmıştır. İmipenem veya meropenem dirençli izolatlar, CRE pozitif olarak tanımlanmıştır. İzolatlar PCR ile de analiz edilmiştir. Toplanan 139 rektal sürüntü örneğinin 33 (%24)'ünde CRE kolonizasyonu tespit edilmiştir. İzolatların biri hariç tümü *bla*KPC pozitif olarak saptanmıştır. Chrom ve MacI yöntemlerinin duyarlılığı %85, MacD yönteminin duyarlılığı ise %76 olarak bildirilmiştir. Yöntemlerin özgüllükleri MacI için %94, MacD için %90, Chrom için %89 olarak bildirilmiştir (44).

Sarma ve arkadaşlarının çalışmasında; 122 hastanın rektal sürüntü örneklerinde CRE varlığı araştırılmıştır. CRE'nin tespitinde kullanılan; CHROMagar KPC besiyerine pasaj, MacConkey agar besiyerine pasaj ve karbapenem disklerinin kullanılması yöntemleri karşılaştırılmıştır. İzolatlar standart laboratuvar yöntemleri ile tanımlanmış, PCR ile *bla*KPC geni için test edilmişlerdir. Antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon ve E- test yöntemleriyle araştırılmıştır. Yöntemlerin CRK kolonizasyonunu tespit etmedeki duyarlılık ve özgüllükleri PCR'a göre sırasıyla; CHROMagar KPC yöntemi için % 100 ve % 98, MacConkey agar ve karbapenem disklerinin kullanıldığı yöntem için sırasıyla % 93 ve % 96 olarak bildirilmiştir (77).

Lolans ve arkadaşlarının çalışmasında rektal sürüntü örneklerinde KPC üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* tespiti için; imipenem diskini içeren triptik soy brota örneklerin koyulup, bir gün inkübasyondan sonra MacConkey agar besiyerine pasaj yapıldığı yöntem (CDC yöntemi) ve MacConkey agar besiyerine pasaj yapıp, eritropenem diskinin kullanılması yöntemi (MacERT) uygulanmıştır. Rektal sürüntü örneklerinden elde edilen tüm laktoz fermenter gram negatif basiller, MicroScan Walkaway sistemi (Siemens, New York, NY) kullanılarak tanımlanmıştır. Karbapenem duyarlılıkları için manuel brot mikrodilüsyon testleri yapılmıştır. İzolatlar, referans yöntem olan *bla*KPC PCR ile test edilmiştir. KPC üreten *K. pneumoniae* ve *E. coli* kolonizasyonu tespitinde; CDC yönteminin duyarlılığı %66, özgüllüğü %50 olarak bildirilmiştir. MacERT yönteminin ise duyarlılığı %97, özgüllüğü %91 olarak bildirilmiştir (78).

Pournaras ve arkadaşlarının çalışmasında; yatan hastalardan toplanan 189 rektal sürüntü örneğinde CPE kolonizasyonu taranmıştır. Kolonizasyon; kombine disk

yöntemi (CDY), PCR ve MacConkey agar besiyerine pasaj sonrasında ertapenem diskinin (MacERT) kullanılması yöntemleriyle araştırılmıştır. CDY ve MacERT yöntemleriyle elde edilen koloniler Vitek-2 sistemi (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) ile tanımlanmış, karbapenemaz üretimi için fenotipik testler uygulanmış ve PCR ile karbapenemaz kodlayan genler doğrulanmıştır. Yöntemlerden en az biriyle rektal sürüntülerin 97 (% 51)'sinde CPE kolonizasyonu tespit edilmiştir. Fenotipik ve moleküler testlerle 60 KPC pozitif, 9 VIM pozitif, 25 KPC ve VIM pozitif, 3 OXA-48 pozitif rektal sürüntü tanımlanmıştır. CDY, PCR ve MacERT yöntemlerinin duyarlılıkları sırasıyla %95, %95, %97; özgüllükleri sırasıyla %100, %100, %99 olarak bildirilmiştir. CRE pozitif 97 örnekteki karbapenemaz genlerinin tanımlanmasında CDY ve PCR yöntemleri karşılaştırılmıştır. MacERT yöntemi karbapenemaz tipini direkt tespit etmediği için karşılaştırılmamıştır. CDY yöntemi karbapenemaz genlerinin %80'ini, PCR yöntemi ise %90'ını doğru tespit etmiştir (79).

Vrioni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; hastanede yatan hastalardan toplanan 200 rektal sürüntü örneğinde CPE kolonizasyonu taranmıştır. Ertapenem diskini içeren triptik soy brota örneklerin koyulup, bir gün inkübasyondan sonra MacConkey agar besiyerine pasaj yapıldığı yöntem (CDC yöntemi), ertapenem diskini içeren beyin kalp infüzyon brota örneklerin koyulup dört-altı saat zenginleştirme sonrası chromID ESBL besiyerine (ESBL-BH) (bioMérieux) pasaj yapıldığı yöntem, chromID ESBL besiyerine (bioMérieux) direkt pasaj yöntemi, chromID CARBA besiyerine (bioMérieux) direkt pasaj yöntemi, 1 µg/ ml meropenem içeren MacConkey agar besiyerine (MCM) direkt pasaj yöntemi karşılaştırılmıştır. İzolatların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri Vitek-2 otomatize sistem (bioMérieux) ile yapılmış, karbapenem MIC'leri Etest (bioMérieux) ile doğrulanmıştır. Karbapenemaz üretimi; modifiye Hodge testi, kombine disk testleri ve PCR analizleri kullanılarak doğrulanmıştır. CDC, ESBL-BH, chromID ESBL, chromID CARBA, MCM yöntemlerinin duyarlılıkları sırasıyla, %89, %92, %92, %92, %89; özgüllükleri ise %86, %93, %85, %97, %85 olarak bildirilmiştir (80).

Panagea ve arkadaşlarının çalışmasında; rektal sürüntülerde CPE kolonizasyonunu tespit etmek için CHROMagar KPC (Chrom) besiyerine pasaj ve 1 mg/ L imipenem eklenmiş MacConkey agar besiyerine (MacI) pasaj yöntemleri

kullanılmıştır. Bu yöntemlerden elde edilen kolonilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının tespiti, Phoenix otomatize sistemi (Becton Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD) kullanılarak yapılmıştır. Metallo-  $\beta$ - laktamaz ve KPC üretimi, EDTA-imipenem disk sinerji testi ve boronik asit disk testi kullanılarak taranmıştır. *blaKPC* ve *blaVIM*'in varlığı, PCR ile doğrulanmıştır. CPE tespiti için test edilen yöntemlerin pozitif ve negatif prediktif değerleri, Chrom için sırasıyla % 100 ve % 99 ve MacI için % 95 ve % 89 olarak bildirilmiştir. Chrom ve MacI yöntemlerinin duyarlılıkları sırasıyla, %98, %78; özgüllükleri ise %99, %98 olarak bildirilmiştir (43, 81).

Çalışmamızda; CHROMagar KPC besiyerine pasaj (Chrom), 1 mg/ L meropenem eklenmiş MacConkey agar besiyerine pasaj, Levine EMB agar besiyerine pasaj sonrası karbapenem disklerinin kullanılması ve CDC'nin önerdiği ön işlem sonrası Levine EMB agar besiyerine pasaj yöntemlerinin, hastalardan alınan örneklerde hedef bakterileri saptamadaki duyarlılık ve özgüllükleri araştırıldı.

Çalışmamızda; sırasıyla CREC, CRK, CRA kolonizasyonunu tespit etmede, CDC yönteminin duyarlılığı %80, %97, %93 olup, diğer yöntemlerle kıyaslandığında en yüksek, CHROMagar KPC besiyerine pasaj yönteminin de özgüllüğü yine sırasıyla %81, %89, %89 olup diğer yöntemlerle kıyaslandığında en yüksek bulundu.

Sonuç olarak hastanemizde hedef bakterilerin taranmasında bir algoritma olarak; CREC kolonizasyonunun araştırılmasında sadece rektal; CRK kolonizasyonunun araştırılmasında öncelikle rektal, ek olarak aksiller/inguinal; CRA kolonizasyonunun araştırılmasında öncelikle nazal veya bukkal, ek olarak rektal sürüntü örneklerinin kullanılması gerektiği düşünüldü. Yöntem olarak CHROMagar KPC besiyerine pasajın hem hızlı, hem de özgüllüğü yüksek olduğu için kullanılabileceği; beraberinde CDC yönteminin kullanılmasının, 48 saatte sonuç vermekle birlikte tarama duyarlılığını artıracakı tespit edildi.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 105 hastaya ait toplam 508 tarama kültürünün sonuçlarına göre; hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesine yatışın ilk 24 saatinde %37 (39/105), ikinci haftasında %60 (12/20) ve üçüncü haftasında %100 (2/2) oranında CREC ve/veya CRK ve/veya CRA kolonizasyonu meydana geldi.
- Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 105 hastanın 53'ünde (%50,5; yarısında) aynı zamanda önemli hastane enfeksiyonu etkenleri olan karbapenem dirençli gram negatif bakterilerle kolonizasyon saptandı.
- Hastanemiz ARYBÜ için enfeksiyon kontrol programlarında öncelikli ele alınması gereken gram negatif bakterilerin CRK ve CRA olduğu görüldü.
- Hastanemiz ARYBÜ'de yatan yaklaşık iki hastadan birinde karbapenem dirençli gram negatif bakterilerle kolonizasyon tespit edilmiş olmasının; hasta ve cihaz izolasyonu gibi enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını zorlaştıracığı düşünüldü.
- Çalışmamızda santral venöz kateter, invaziv mekanik ventilasyon ve trakeostomi varlığının kolonizasyon açısından risk faktörleri olarak tespit edilmiş olması; hastanemizde bu işlemleri yapan personellerin, çapraz bulaş yolu açabildiğini, el hijyeni başta olmak üzere enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum ve gereksiz invaziv işlemlerden kaçınma ile ilgili önlemlerin enfeksiyon kontrol stratejisindeki önemini ortaya koydu.
- Kolonizasyonun, enfeksiyon ve mortalite ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olması, kolonize hastaların önceden tespit edilmesinin, antibiyotiklere dirençli enfeksiyonların oluşumunu önlemek üzere kullanılmasının değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.
- Çalışmamızda; birden fazla vücut bölgesini birlikte taramanın, CRK ve CRA kolonizasyonunu tespit etmede duyarlılığı yükselttiği sonucuna varıldı.
- Çalışmamızda, hedef bakteri izolatlarını taramada kullandığımız yöntemlerden; en yüksek duyarlılıkta olan ancak diğer yöntemlere göre daha geç sonuç veren CDC yöntemiyle, en yüksek özgüllükte olan ve hızlı

sonuçlanan CHROMagar KPC besiyerine pasaj yönteminin birlikte kullanılmasının daha etkili ve verimli bir laboratuvar algoritması olacağı düşünüldü.



## KAYNAKLAR

1. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy*. 2015;35(10):949-62.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (erişim tarihi: 18. 11. 2019).
3. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci (Basel)*. 2017;6(1):1.
4. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2015;3(1):15-21.
5. Murthy R. Implementation of Strategies to Control Antimicrobial Resistance. *Chest*. 2001;119(2, Supplement):405S-11S.
6. Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Who, When, and How? *Virulence*. 2017;8(4):417-26.
7. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
8. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-40.
9. Türkiye Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Rehberi, Ankara, Turkey: T.C. Sağlık Bakanlığı, [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/Turkiye\\_Hastane\\_Enfeksiyonlari\\_Surveyans\\_Rehberi\\_2010.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/SHIE/Klavuzlar/Turkiye_Hastane_Enfeksiyonlari_Surveyans_Rehberi_2010.pdf) (erişim tarihi: 9. 10. 19).
10. Spencer RC. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive care medicine*. 1994;20 Suppl 4:S2-6.
11. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *The American journal of medicine*. 1991;91(3b):185s-91s.
12. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *The American journal of medicine*. 1991;91(3b):179s-84s.
13. Çetinkaya Şardan Y HC, Callak Oku F, Batır E. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu. 2016.
14. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(6):546-53.
15. Procop GW, et al. Koneman Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 2017;7th edition:213-73.
16. Zarb P, Coignard B, Giskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Eurosurveillance*. 2012;17(46):20316.
17. Yinnon A, Butnaru A, Raveh D, Jerassy Z, Rudensky B. Klebsiella bacteraemia: community versus nosocomial infection. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1996;89(12):933-42.

18. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev. 1998;11(4):589-603.
19. Montefour K, Frieden J, Hurst S, Helmich C, Headley D, Martin M, et al. *Acinetobacter baumannii*: an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. Critical care nurse. 2008;28(1):15-25.
20. Yüce A. Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmaları. Klimik Dergisi. 2001;14(2):41-6.
21. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. American Journal of Infection Control. 2007;35(10):S165-S93.
22. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012;18(3):268-81.
23. World Health Organization-DSÖ (2018) Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance: annual report 2018, <http://www.euro.who.int/en/healthtopics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2018/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobialresistance-annual-report-2018-2018> (erişim tarihi: 17.10.19).
24. Engel LS. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: trends, risk factors, and treatments. Emerg Med. 2009;41(11):18-27.
25. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi. 2012; II. Baskı, İstanbul.
26. Şenol E. Karbapenemlerin Yeni Açılımları. ANKEM Derg. 2009;23 (10):14-6.
27. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(11):4943-60.
28. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. Clin Lab Med. 2017;37(2):303-15.
29. Suay-García B, Pérez-Gracia MT. Present and Future of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) Infections. Antibiotics (Basel). 2019;8(3):122.
30. Djahmi N, Donyach-Remy C, Pantel A, Dekhil M, Sotto A, Lavigne J-P. Epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean countries. Biomed Res Int. 2014;2014:305784-.
31. Güran M. Karbapenemaz Enzimleri: Türkiye'deki Durum Üzerine Bir Derleme. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2016;36(2):98-105.
32. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007;20(3):440-58.
33. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options. International journal of antimicrobial agents. 2012;39(2):105-14.
34. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):409-47.

35. Zhang Y, Li Z, He X, Ding F, Wu W, Luo Y, et al. Overproduction of efflux pumps caused reduced susceptibility to carbapenem under consecutive imipenem-selected stress in *Acinetobacter baumannii*. *Infect Drug Resist*. 2018;11:457-67.
36. Theuretzbacher U. Global antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens and clinical need. *Current opinion in microbiology*. 2017;39:106-12.
37. Labarca J, Poirel L, Ozdamar M, Turkoglu S, Hakko E, Nordmann P. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey. *New Microbes New Infect*. 2014;2(2):50-1.
38. Zeka AN. et al. GES-type and OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Turkey. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(4):1145-6.
39. Alp E. Yoğun Bakımda Kolonizasyon-İnfeksiyon-Salgın Kolonizasyon. *Yoğun Bakım Derg*. 2007;7(1):133-5.
40. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, Petrosillo N, Tumietto F, Viale P, et al. Screening for carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2019;8(1):136.
41. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Health Care Facilities. World Health Organization. 2017, <https://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/> (erişim tarihi: 9.11.19).
42. Facility Guidance for Control of Carbapenem Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) November 2015 Update, <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-facilities.html> CDC\_AA\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fhai%2Forganisms%2Fcre%2Fcre-toolkit%2Findex.html (erişim tarihi: 27. 9. 19).
43. Viau R, Frank KM, Jacobs MR, Wilson B, Kaye K, Donskey CJ, et al. Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(1):1-27.
44. Adler A, Navon-Venezia S, Moran-Gilad J, Marcos E, Schwartz D, Carmeli Y. Laboratory and clinical evaluation of screening agar plates for detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from surveillance rectal swabs. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(6):2239-42.
45. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. July 2017;Version 2.0.
46. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;36(3):205-10.
47. Hammoudi D, Ayoub Moubareck C, Karam sarkis D. How to detect carbapenemase producers? A literature review of phenotypic and molecular methods. *Journal of microbiological methods*. 2014;107.
48. Yesilbag Z, Cagatay AA, Karadeniz A, Basaran S, Orhun G, Ergin Ozcan P, et al. [Is there a relationship between rectal colonization and nosocomial infection of patients in intensive care unit?]. *Mikrobiyoloji bulteni*. 2015;49(3):327-39.
49. Rattanaumpawan P, Choorat C, Takonkitsakul K, Tangkoskul T, Seenama C, Thamlikitkul V. A prospective surveillance study for multidrug-resistant bacteria colonization in hospitalized patients at a Thai University Hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:102-.

50. Tran DM, Larsson M, Olson L, Hoang NTB, Le NK, Khu DTK, et al. High prevalence of colonisation with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* among patients admitted to Vietnamese hospitals: Risk factors and burden of disease. *Journal of Infection*. 2019;79(2):115-22.
51. Özmen C. Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae* Dışkı Kolonizasyonunun Belirlenmesinde Klasik Yöntemler, Kromojen Agar ve CARBA NP Testinin Karşılaştırılması ve Kolonizasyon ve Kolonize Hastalarda Enfeksiyon Gelişmesinde Etkili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. 2017, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 59 sayfa, İstanbul (Prof. Dr. Serap Şimşek Yavuz).
52. Karampatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, Antachopoulos C, Karapanagiotou A, Karyoti A, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. *Journal of Hospital Infection*. 2018;99(4):396-404.
53. Perez LR, Rodrigues D, Dias CG. Evaluation of phenotypic tests to detect carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in colonized patients hospitalized in intensive care units. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2015;19(4):436-8.
54. An JH, Kim YH, Moon JE, Jeong JH, Kim SH, Kang SJ, et al. Active surveillance for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical intensive care unit: Can it predict and reduce subsequent infections and the use of colistin? *Am J Infect Control*. 2017;45(6):667-72.
55. Kang JS, Yi J, Ko MK, Lee SO, Lee JE, Kim KH. Prevalence and Risk Factors of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* Acquisition in an Emergency Intensive Care Unit in a Tertiary Hospital in Korea: a Case-Control Study. *J Korean Med Sci*. 2019;34(18):e140-e.
56. Dautzenberg MJD, Wekesa AN, Gniadkowski M, Antoniadou A, Giamarellou H, Petrikos GL, et al. The association between colonization with carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and overall ICU mortality: an observational cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1170-7.
57. Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, Al-Zahrani IA, Day KM, Atmaca O, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2016;85(4):466-70.
58. Demiraslan H, Cevahir F, Berk E, Metan G, Cetin M, Alp E. Is surveillance for colonization of carbapenem-resistant gram-negative bacteria important in adult bone marrow transplantation units? *Am J Infect Control*. 2017;45(7):735-9.
59. Altun D. Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında Karbapeneme Dirençli Gram Negatif Bakteri Kazanımı İçin Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. 2015 Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 93 sayfa, Kayseri, (Prof. Dr. Emine Alp Meşe).
60. Hekimoğlu Ş. Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae* İle Rektal Kolonizasyon Oluşumuna Antibiyotik Kullanımının Etkisi ve Karbapenemaz Varlığının Araştırılması. 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 67 sayfa, Ankara (Doç. Dr. Günay Ertem).
61. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infection control and hospital epidemiology*. 2009;30(5):447-52.

62. 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).
63. Yener S. Yoğun Bakım Ünitelerinde İzlenen Hastaların Rektal Sürüntü Örneklerinde Karbapenem Dirençli *Klebsiella Pneumoniae* Kolonizasyonunun Araştırılması, 2019, Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 55 sayfa, Düzce (Dr. Öğr. Üyesi Emel Çalışkan).
64. Cunha CB, Kassakian SZ, Chan R, Tenover FC, Ziakas P, Chapin KC, et al. Screening of nursing home residents for colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* admitted to acute care hospitals: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control*. 2016;44(2):126-30.
65. Cevahir F, ve ark. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Karbapeneme Dirençli Gram Negatif Bakteri Kolonizasyonunun Araştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016;25(3): 137-1.
66. Calfee D, Jenkins SG. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infection control and hospital epidemiology*. 2008;29(10):966-8.
67. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: A systematic review. *American journal of infection control*. 2016;44(5):539-43.
68. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a hidden reservoir in hospitalized and nonhospitalized patients. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(5):1558-63.
69. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann A-C. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186195-e.
70. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *The Journal of hospital infection*. 2010;74(4):344-9.
71. Metan G. İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamaz (GSBL) Üreten *Klebsiella Pneumoniae* Ve *Escherichia Coli* İle Kolonizasyonun Saptanması. 2004 Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 81 sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Cumhur Özkuyumcu).
72. Thurlow CJ, Prabaker K, Lin MY, Lolans K, Weinstein RA, Hayden MK. Anatomic sites of patient colonization and environmental contamination with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* at long-term acute care hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*. 2013;34(1):56-61.
73. Apisarnthanarak A, Warren DK. Screening for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization sites: an implication for combination of horizontal and vertical approaches. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(7):1057-9.
74. Nutman A, Lerner A, Schwartz D, Carmeli Y. Evaluation of carriage and environmental contamination by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.

Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2016;22(11):949.e5-.e7.

75. Ayats J, Corbella X, Ardanuy C, Dominguez MA, Ricart A, Ariza J, et al. Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. The Journal of hospital infection. 1997;37(4):287-95.

76. Al-Zahrani IA. Routine detection of carbapenem-resistant gram-negative bacilli in clinical laboratories. A review of current challenge. Saudi Med J. 2018;39(9):861-72.

77. Samra Z, Bahar J, Madar-Shapiro L, Aziz N, Israel S, Bishara J. Evaluation of CHROMagar KPC for rapid detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Journal of clinical microbiology. 2008;46(9):3110-1.

78. Lolans K, Calvert K, Won S, Clark J, Hayden MK. 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):836-41.

79. Pournaras S, Zarkotou O, Poulou A, Kristo I, Vrioni G, Themeli-Digalaki K, et al. A combined disk test for direct differentiation of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in surveillance rectal swabs. Journal of clinical microbiology. 2013;51(9):2986-90.

80. Vrioni G. et al. Comparative evaluation of a prototype chromogenic medium (ChromID CARBA) for detecting carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in surveillance rectal swabs. Journal of clinical microbiology. 2012;50(6):1841-6.

81. Panagea T, Galani I, Souli M, Adamou P, Antoniadou A, Giamarellou H. Evaluation of CHROMagar KPC for the detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in rectal surveillance cultures. International journal of antimicrobial agents. 2011;37(2):124-8.

# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

**Adı-Soyadı:** Aydan YILDIZ

**Doğum yeri ve tarihi:** Ankara/ 23.05.1989

**Medeni Durumu:** Evli

**E-posta:** aydan\_yildiz89@hotmail.com

**Yabancı dili:** İngilizce

## II- Eğitimi

2015-2019 Ankara SUAM, Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlık Eğitimi, Ankara

2008-2013 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

2007-2008 Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu

2003-2007 Nermin Mehmet Çekiç Anadolu Lisesi, Ankara

1995-2003 Ahmet Hamdi Tanpınar İlköğretim Okulu, Ankara

## III- Ünvanları

2013-2013 Pratisyen Hekim

2015-2019 Tıbbi Mikrobiyoloji Asistanı

## IV- Mesleki Deneyimi

2015-2019 Ankara SUAM, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

2013-2013 Çumra Devlet Hastanesi, Konya

## EKLER

### EK 1: Tez Çalışması Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 10/05/2018-E.12587



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-020  
Konu : Dr. Aydan YILDIZ' ın Tez Konusu  
Onayı

ANKARA S.U.A.M.

Hastanenizde Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Aydan YILDIZ' ın tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

**e-imzalıdır**  
Dr. Öğr. Üyesi Güven BEKTEMÜR  
Dekan V.

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye  
Telefon: 216 346 36 38 Faks: 216 346 36 40  
Elektronik Ağ: <http://sbu.edu.tr>

Bilgi için: Pınar CEYLAN  
Unvanı: Veri Giriş Personeli V.

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

|                        |                     |
|------------------------|---------------------|
| Adı Soyadı             | Aydan YILDIZ        |
| TC Kimlik No           | 51607346800         |
| Uzmanlık Dalı (Anadal) | Tıbbi Mikrobiyoloji |
| Uzmanlık Eğitim Kurumu | Ankara SUAM         |

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, hakemler tarafından değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı V.  
Dr. Öğr. Üyesi Aysun KAYA

|                |                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tez<br>Konusu: | ( X ) Uygundur.<br>( ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur.<br>( ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur.<br>( ) Uygun değildir. |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Ek:

1-Tez konusu onay formu

2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

## EK 2: Etik Kurul Kararı



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**  
**Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği**  
**SBÜ Ankara Numune SUAM**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**



Sayı : E.Kurul -E-18-2046

2046-no'lu çalışma

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği'nden "Yoğun Bakım Ünitelerinde Çoklu Dirençli Gram Negatif Bakteri Taramasında Kullanılan Örnekler ve Yöntemlerin Araştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

26/06/2018

  
Prof. Dr. Hürrem Bodur  
Etik Kurul Başkanı

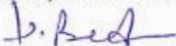
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi    İrtibat: Etik Kurul EKadioğlu  
Talatpaşa Bulvarı No:5    Altındağ/Ankara  
Tel: 0 (312) 508 59 10

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                                           |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Yoğun Bakım Ünitelerinde Çoklu Dirençli Gram Negatif Bakteri Taramasında Kullanılan Örnekler ve Yöntemlerin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | -                                                                                                                         |

|                      |                  |                                                                      |
|----------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | SBÜ Ankara Numune SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu               |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | Etik Kurul Sekreterliği Talatpaşa Bulvarı No:5 Kat:1 Altındağ/Ankara |
|                      | TELEFON          | 0312 508 59 10                                                       |
|                      | FAKS             | 3125084938                                                           |
|                      | E-POSTA          | aneahetikkurul@gmail.com                                             |

|                   |                                                                                        |                                                                                |                                       |                                 |                                       |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Doç. Dr. Ayşe Esra Karakoç                                                     |                                       |                                 |                                       |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Tıbbi Mikrobiyoloji                                                            |                                       |                                 |                                       |
|                   | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi                                           |                                       |                                 |                                       |
|                   | 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"/>              |                                 |                                       |
|                   |                                                                                        | In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>              |                                 |                                       |
|                   |                                                                                        | İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input type="checkbox"/>              |                                 |                                       |
|                   |                                                                                        | Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma                                         |                                       |                                 |                                       |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                          | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                 | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR  
İmza: 

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

|                                  |                                                                                                                           |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Yoğun Bakım Ünitelerinde Çoklu Dirençli Gram Negatif Bakteri Taramasında Kullanılan Örnekler ve Yöntemlerin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | -                                                                                                                         |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER        | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tarihi                                                                                                 | Versiyon Numarası                     | Dili                                       |                                                                  |                                                                  |                             |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                 | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                        |                                       | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>                               | Diğer <input type="checkbox"/>                                   |                             |
|                                 | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                        |                                       | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>                               | Diğer <input type="checkbox"/>                                   |                             |
|                                 | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                        |                                       | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>                               | Diğer <input type="checkbox"/>                                   |                             |
|                                 | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                        |                                       | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/>                               | Diğer <input type="checkbox"/>                                   |                             |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER  | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Açıklama                                                                                               |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                    |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | DİĞER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
| KARAR BİLGİLERİ                 | Karar No: 2046/2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tarih: 26.06.2018                                                                                      |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
|                                 | Yukarıda bilgileri verilen Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği'nden Doç. Dr. Ayşe Esra Karakoç sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Aydan Yıldız'ın tezi olan "Yoğun Bakım Ünitelerinde Çoklu Dirençli Gram Negatif Bakteri Taramasında Kullanılan Örnekler ve Yöntemlerin Araştırılması" isimli klinik araştırma 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. |                                                                                                        |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                        |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Prof. Dr. Hürrem BODUR                                                                                 |                                       |                                            |                                                                  |                                                                  |                             |
| Unvanı/Adı/Soyadı               | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kurumu                                                                                                 | Cinsiyet                              |                                            | Araştırma ile ilişkisi                                           | Katılım *                                                        | İmza                        |
| Prof. Dr. Hürrem BODUR          | Enf. Hast. ve KL Mikrobiyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | 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"/> | <i>H. Bodur</i>             |
| Prof. Dr. Süreyya BARUN         | Tıbbi Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi                                                                        | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |                             |
| Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN     | Beyin Cerrahi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |                             |
| Prof. Dr. Adem ÖZKARA           | Aile Hekimliği                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | 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"/> | <i>Adem Özkara</i>          |
| Prof. Dr. İsmail ÖZKOÇAK TURAN  | Anestezi ve Reanimasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>İsmail Özkoçak Turan</i> |
| Prof. Dr. Sezer KULAÇOĞLU       | Patoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | 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"/> | <i>Sezer Kulaçoğlu</i>      |
| Prof. Dr. Özlem EVREN KEMER     | Göz Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/>      | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>Özlem Evren Kemer</i>    |
| Prof. Dr. Altuğ TUNCEL          | Üroloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | 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"/> | <i>Altuğ Tuncel</i>         |
| Doç. Dr. Doğan UNCU             | Tıbbi Onkoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | 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"/> | <i>Doğan Uncu</i>           |
| Doç. Dr. İsmail KARABULUT       | Fizyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi                                                                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            |                             |
| Doç. Dr. Tanju TÖTÜNCÜ          | Genel Cerrahi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>                 | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>Tanju Tötüncü</i>        |
| Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ        | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SBÜ Ankara Numune SUAM                                                                                 | 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"/> | <i>Dilek Kanyılmaz</i>      |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR  
İmza: *H. Bodur*

# KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                                           |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Yoğun Bakım Ünitelerinde Çoklu Dirençli Gram Negatif Bakteri Taramasında Kullanılan Örnekler ve Yöntemlerin Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | -                                                                                                                         |

|                           |                   |                        |                            |                                       |                            |                                       |                                       |                            |         |
|---------------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------|
| Uzm.Dr.Seniz S. SULUBULUT | Tıbbi Farmakoloji | SBÜ Ankara Numune SUAM | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> | RAPORLU |
| Avukat Buket ÖZBEK        | Hukuk             | Ankara Barosu          | 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"/> |         |
| Selma KOBAL               | İş İdaresi        | Emekli                 | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> |         |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR  
İmza:

*H. Bodur*

### **EK 3: Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu**

#### **ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ**

#### **BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

Sayın hasta / hasta yakını

Lütfen, elinize verilen bu belgeyi dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili detaylı bilgi belgede var olmakla birlikte sözlü olarak da verilecektir. Bu belgede haklarınız, araştırmanın yararları ve riskleri konusunda detaylı bilgi yer almaktadır. Bu açıklamaların amacı sağlığını ile ilgili konularda sizi bilgilendirmek ve bu sürece sizi daha bilinçli bir biçimde ortak etmektir. Lütfen, anlamadığınız hususları belirtin.

**Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.**

**Araştırmanın adı:** Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda karbapenem dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonunun araştırılması

**Araştırmanın konusu, amacı, kullanılacak yöntem, süreç:**

Araştırmada hastanede yatan hastalar arasında yayılabilen ve enfeksiyonlara sebep olan ilaç dirençli bazı bakterilerin taranması amaçlanmıştır. Taramada kullanılan yöntemler ve hastalardan toplanan örnek çeşitleri; ilaç dirençli bakterileri tespit etme yönünden araştırılacaktır. Tarama amacıyla hastaların çeşitli vücut bölgelerinden sürüntü örnekleri alınacaktır.

**Araştırmayla ilgili önerilen işlem /süreç:** Hastalardan sürüntü örnekleri alınması

Hastalardan; burun, geniz, koltuk altı, kasık, makat etrafına yumuşak uçlu pamuklu çubuklar sürülerek, sürüntü örnekleri alınacaktır.

**Araştırma sırasında oluşabilecek zararlar veya olası riskler:** Araştırmamızın riski yoktur.

**Araştırma sırasında oluşabilecek araştırmaya özel riskler:** Araştırmamızın riski yoktur.

**Araştırmanın sağlayacağı olası yararlar:** Araştırmamız size/ topluma şu yararları sunacaktır:

Hastanede yatan hastalarda enfeksiyona sebep olan antibiyotik dirençli bakterilerin tespiti hakkında bilgi sağlanacaktır.

**Araştırmada herhangi bir tıbbi girişimde bulunulmayacaktır.**

**Araştırmanın finansı:**

**Bu araştırmaya katıldığınız için sizden ek bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır.**

**Sayın hasta .....,** lütfen, aşağıda yer alan yazıları dikkatle okuyunuz ve **ilgili boşluğu doldurun ya da ilgili kutucuğu işaretleyin.**

**1.** Araştırma ile ilgili açık ve sade bir ifade ile anlatılan ön bilgileri aldıktan ve elimdeki olur formunu okuduktan sonra araştırmaya davet edildim. Söz konusu daveti;

**Kabul ettim.** ☐ **Kabul etmedim.** ☐

**2.** Araştırmada dikkat edilecek hususları okudum ve dinledim. Araştırma ile ilgili aklıma takılan sorularımı sordum. Gereken aydınlatıcı cevapları

**Aldım, anladım.** ☐ **Almadım, anlamadım.** ☐

**3.** Yapılacak işlemleri öğrendim.

**Kabul ediyorum.** ☐ **Kabul etmiyorum.** ☐

**4.** Araştırma bilgilendirme sürecine okuma/yazmam olmadığı veya tek başıma karar vermek istemediğim için .....katıldım.

**5.** Araştırma ile ilgili tarafımdan alınan verilerin gizli tutulacağını,

**Biliyorum.** ☐ **Bilmiyorum.** ☐

**6.** Araştırmadan istediğim zaman çekilme hakkımın olduğunu,

**Biliyorum.** ☐ **Bilmiyorum.** ☐

**7.** Araştırma sonucunda herhangi ücret almayacağımı/vermeyeceğimi;

**Biliyorum.** ☐ **Bilmiyorum.** ☐

**Tarih:** ..... / ..... / .....

**Katılımcının**

**Sorumlu Araştırmacının**

Adı Soyadı :

Adı Soyadı:

Adresi :

İmza:

Tel. no :

İmza:

Araştırma hakkında bilgi temin edebilmeniz için 24 saat ulaşabileceğiniz telefon numaraları:

Doç. Dr. Ayşe Esra Karakoç: 0532 434 72 34/ Dr. Aydan Yıldız: 0506 278 78 65

**EK 4: Hasta Takip Formu**

|                                         |  |
|-----------------------------------------|--|
| <b>Araştırma sıra no</b>                |  |
| <b>Hastanın<br/>Adı Soyadı</b>          |  |
| <b>Protokol no</b>                      |  |
| <b>Cinsiyet<br/>(erkek/kadın)</b>       |  |
| <b>Yaş</b>                              |  |
| <b>ARYBÜ....'ye yatış<br/>tarihi</b>    |  |
| <b>Altta yatan hastalık:</b>            |  |
| Diabetes mellitus                       |  |
| Kalp yetmezliği                         |  |
| Hipertansiyon                           |  |
| Böbrek yetmezliği                       |  |
| Malignensi                              |  |
| Serebro vasküler<br>hastalık            |  |
| Kronik obstrüktif<br>akciğer hastalığı  |  |
| Koroner arter<br>hastalığı              |  |
| Travma                                  |  |
| <b>ARYBÜ' de yatış<br/>süresi (gün)</b> |  |

|                                                           |                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Risk faktörleri:</b>                                   |                                                                     |
| Herhangi bir cerrahi işlem (son 3 ay)                     | <b>Var</b> adı:<br><b>Yok</b>                                       |
| Hastanede yatış öyküsü (son bir yıl)                      | <b>Var</b> yatış tarihi: kurum: süre: tanı:<br>diğer:<br><b>Yok</b> |
| İnvaziv mekanik ventilasyon                               | <b>Var</b> süresi:<br><b>Yok</b>                                    |
| Trakeostomi                                               |                                                                     |
| Hemodiafiltrasyon                                         |                                                                     |
| Üriner kateterizasyon                                     |                                                                     |
| Periferik venöz kateter                                   |                                                                     |
| Santral venöz kateter                                     |                                                                     |
| <b>Araştırılan etkenlerle hastane enfeksiyonu tanısı:</b> |                                                                     |
| Periferik ven kültürü                                     |                                                                     |
| Kateter kültürü                                           |                                                                     |
| İdrar/ sonda kültürü                                      |                                                                     |
| Yara kültürü                                              |                                                                     |
| DTA kültürü                                               |                                                                     |
| <b>APACHE skoru</b>                                       |                                                                     |
| <b>Yoğun bakım progresi</b>                               |                                                                     |

**EK 5: Araştırma Takip Formu****Hasta Adı:****Dosya No:****Yaş:****Cinsiyet:****Ön Tanı:****Tablo 1: Hastanın yatışı/ yatışının ... haftası**

| <b>Hastanın<br/>yatışı/<br/>yatışının ...<br/>haftası</b> | <b>Nazal</b>        | <b>Bukkal</b>       | <b>Aksiller/<br/>inguinal</b> | <b>Rektal</b>       | <b>DTA</b>          |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Kromojenik<br/>besiyeri</b>                            | Tanımlama           | Tanımlama           | Tanımlama                     | Tanımlama           | Tanımlama           |
|                                                           | Disk<br>duyarlılık: | Disk<br>duyarlılık: | Disk<br>duyarlılık:           | Disk<br>duyarlılık: | Disk<br>duyarlılık: |
|                                                           | mCIM:               | mCIM:               | mCIM:                         | mCIM:               | mCIM:               |
| <b>Meropenemli<br/>MacConkey<br/>agar</b>                 | Tanımlama           | Tanımlama           | Tanımlama                     | Tanımlama           | Tanımlama           |
|                                                           | Disk<br>duyarlılık: | Disk<br>duyarlılık: | Disk<br>duyarlılık:           | Disk<br>duyarlılık: | Disk<br>duyarlılık: |
|                                                           | mCIM:               | mCIM:               | mCIM:                         | mCIM:               | mCIM:               |

| <b>Hastanın yatışı/ yatışının ... haftası</b>                   | <b>Nazal</b>     | <b>Bukkal</b>    | <b>Aksiller/ inguinal</b> | <b>Rektal</b>    | <b>DTA</b>       |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------|------------------|------------------|
| <b>EMB'ye pasaj sonrası karbapenem disklerinin kullanılması</b> | Tanımlama        | Tanımlama        | Tanımlama                 | Tanımlama        | Tanımlama        |
|                                                                 | Disk duyarlılık: | Disk duyarlılık: | Disk duyarlılık:          | Disk duyarlılık: | Disk duyarlılık: |
|                                                                 | mCIM:            | mCIM:            | mCIM:                     | mCIM:            | mCIM:            |
| <b>CDC yöntemi</b>                                              | Tanımlama        | Tanımlama        | Tanımlama                 | Tanımlama        | Tanımlama        |
|                                                                 | Disk duyarlılık: | Disk duyarlılık: | Disk duyarlılık:          | Disk duyarlılık: | Disk duyarlılık: |
|                                                                 | mCIM:            | mCIM:            | mCIM:                     | mCIM:            | mCIM:            |
| <b>Tüm yöntemlerin kombine disk testi sonuçları</b>             |                  |                  |                           |                  |                  |