



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

KARBAPENEM DİRENÇLİ KLEBSİELLA TÜRLERİ İLE
REKTAL KOLONİZASYONU OLAN HASTALARDA ENFEKSİYON
OLUŞUMUNA NEDEN OLAN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ

Dr. Pınar ÇAKMAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ

KARBAPENEM DİRENÇLİ KLEBSİELLA TÜRLERİ İLE REKTAL
KOLONİZASYONU OLAN HASTALARDA ENFEKSİYON OLUŞUMUNA
NEDEN OLAN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF OLARAK
İNCELENMESİ

Dr. Pınar ÇAKMAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Çiğdem ARABACI

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜR

Okumamızı, çalışmamızı, eşit şartlarda söz sahibi olmamızı, kadınların hak ve hürriyetlerini hep ön planda tutmuş, her konuda ilerlememizi destekleyip mesleğimden eş seçimime kadar hür irademi kullanmamı sağlayan, doğusundan batısına her karışına vatanım diyebildiğim bu güzel topraklarda özgürce yaşamamıza vesile olan -nur içinde yatsın- Mustafa Kemal ATATÜRK'e

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim sürecinde, bilimsel deneyimlerinden ve bilgi birikiminden yararlandığım Eğitim sorumlumuz Hocamız Doç. Dr. Mustafa Taner Yıldırım'a,

Tıbbi tecrübelerini paylaşan ablalık yapan Uzm. Dr. Elvin Dinç, Doç. Dr. Funda Şimşek, Uzm. Dr. Gülten Tutak, Uzm. Dr. Songül Borahan, Uzm. Dr. Mehtap Oktar, Uzm. Dr. Tülay Erkmen, Uzm. Dr. Arzu Kantürk ve ağabeylerim Doç. Dr. Habip Gedik ve Uzm. Dr. Erdoğan Ağaç'a

Tez çalışmam boyunca yol gösteren desteğini esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Çiğdem Arabacı'ya ve laboratuvar eğitimime büyük katkısı olan Uzm. Dr. Kenan Ak'a

Bana laboratuvarı huzur dolu bir aile ortamı gibi hissettiren tüm Tıbbi Mikrobiyoloji ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Rotasyon eğitimim boyunca bilgi birikimini ve baba şefkatini esirgemeyen Doç. Dr. Hakan Önder ve Uzm. Dr. Murat Kıyık'a

Birlikte birçok hatıra biriktirdiğim asistan doktor arkadaşlarıma,

Kliniğimiz hemşire, sekreter ve personellerine,

Yardım ve dualarını eksik etmeyen canım aileme,

Desteğini her daim hissettiren yol arkadaşım, kıymetli eşime ve hayatımda aldığım en mucizevi emaneti verene

sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ENTEROBACTERIACEAE	3
2.1.1. Klebsiella Türleri	3
2.2. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER	6
2.2.1. Karbapenemler	6
2.3. ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI	8
2.3.1. Doğal Direnç (İntrensek Direnç)	8
2.3.2. Kazanılmış Direnç	8
2.3.3. Antibiyotiklere Genetik Direnç Mekanizmaları	9
2.4. BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI	9
2.4.1. İlacın Hedef Bölgesinde Gelişen Değişiklikler	9
2.4.2. Dış Membran Geçirgenliğinin Bozulması	9
2.4.3. Efluks Pompası	10
2.4.4. Beta Laktamaz Enzimleri ile İlacın İnaktive Edilmesi	10
2.5. KARBAPENEMLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI	13
2.5.1. İlacın Hücre İçinde Etkin Konsantrasyona Ulaşamaması	13
2.5.1.1. Porin Değişimi	13
2.5.1.2. Efluks Pompa Sistemi	14
2.5.2. Hedef PBP Değişimleri	14
2.5.3. Karbapenemleri Hidroliz Eden Enzimlerin (Karbapenemazlar) Varlığı	14

2.5.3.1. Sınıf A Karbapenamazlar	15
2.5.3.1.1. İntrinsik (Kromozomal) Karbapenamazlar	15
2.5.3.1.2. Ekstrinsik (Kazanılmış) Karbapenamazlar	16
2.5.3.2. Sınıf B Karbapenamazlar (Metallo beta laktamazlar)	16
2.5.3.3. Sınıf D Karbapenamazlar	17
2.6. TEDAVİ.....	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	21
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	33
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CLSI	: Clinical Laboratory Standards Institute
CR-Kp	: Carbapenem Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>
DHP-1	: Dehidropeptidaz-1
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ETA	: Endo Trakeal Aspirat
GES	: Guyana Extended-spectrum
GSBL	: Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz
IBC	: Integron-borne Cephalosporinase
IMI	: İmipenem-hydrolyzing beta-lactamase
IMP	: İmipenem aktif
KDGNB	: Karbapenem Dirençli Gram Negatif Bakteri
KDK	: Karbapenem Dirençli <i>Klebsiella</i>
KDKp	: Karbapenem Dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
MBL	: Metallo Beta Laktamaz
MIK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
NDM	: New Delhi Metallo Beta Laktamaz
OMP	: Outer Membrane Protein
OXA	: Okzasilinaz
PBP	: PBP Penisilin Bağlayan Protein
SVK	: Santral Venöz Kateter
TMP-STX	: Trimetoprim Sulfometaksazol
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
VIM	: Verona İntegron Kodlanmış Metallo Beta Laktamaz
VRE	: Vankomisine Dirençli Enterokok
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Klebsiella türlerinin sınıflandırılması	4
Tablo 2. Klebsiella türlerinin ayırıcı biyokimyasal ve üreme özellikleri.....	5
Klebsiella pneumoniae subsp.....	5
K.oxytoca	5
Tablo 3. Karbapenemlerin sınıflandırılması	7
Tablo 4. Beta laktam antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesi ile yeni beta laktamazların ilişkisi	12
Tablo 5. Beta laktamazların sınıflandırılması	13
Tablo 6: Cinsiyete göre enfeksiyon gelişiminin karşılaştırılması	23
Tablo 7. Cinsiyete göre enfeksiyon odak yerinin karşılaştırılması	24
Tablo 8. Hastaların yattığı servislere göre değerlendirme	24
Tablo 9. Enfeksiyon gelişimi ile yaş değerlendirilmesi	25
Tablo 10. Kanser öyküsüne göre değerlendirme.....	25
Tablo 11. Santral venöz kateter uygulamasına göre değerlendirme	26
Tablo 12. Üriner sonda kullanımına göre değerlendirme	26
Tablo 13. TPN desteğine göre değerlendirme.....	26
Tablo 14. Rektal sürüntüde eş zamanlı olarak VRE üremesine göre değerlendirme.....	27
Tablo 15. Enfeksiyon gelişen olgularda enfeksiyon gelişmeden önce maruz kalınan antimikrobiyal profili.....	27
Tablo 16. Enfeksiyon gelişen hastaların rektal örneklerinin Antimikrobiyal duyarlılık profili ¹ (n:41)	28
Tablo 17. Enfeksiyon gelişen hastaların klinik örneklerinin Antimikrobiyal duyarlılık profili ¹ (n:41)	28
Tablo 18. Operasyon öyküsüne göre değerlendirme.....	29
Tablo 19. Hastanede kalış süresi ile ilgili değerlendirme	30
Tablo 20. Servislere göre üreme sürelerindeki karşılaştırmaları.....	31
Tablo 21. Lojistik Regresyon Modeli	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Vakaların yıllara göre dağılımı	29
Şekil 2. Üreme sürelerinin dağılımı	30



ÖZET

Amaç

Hastane enfeksiyonları; morbidite ve mortalite oranlarını, hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetini önemli ölçüde arttırmaktadır. Son dönemde, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKp) hastane enfeksiyonlarına yol açan etkenler arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu etkenlerin hastane enfeksiyonlarında sık olarak saptanmalarının nedenleri, bakterilerin dış ortam koşullarında kolaylıkla yaşayabilmeleri ve antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanabilmeleridir. KDKp'nin doğru ve hızlı tespiti, enfeksiyonun tedavisi ve salgının kontrolü açısından önemlidir. Bu çalışmada KDKp ile rektal kolonizasyonu olan hastalar değerlendirilerek, ileri dönemde enfeksiyon oluşumuna neden olabilecek risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

SBÜ Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 1.1.2014 - 31.12.2016 tarihleri arasında KDK surveyansının aktif olarak yapıldığı Hematoloji ve Yoğun Bakım servislerindeki hastalardan, en az 48 saat yatırılarak takip edilen, en az bir rektal sürüntü kültüründe KDKp üremesi olan, ≥ 18 yaş hastalar belirlendi. Herhangi bir enfeksiyon hastalığı tanısı alıp almadıklarına bakılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Hastalar ve örneklerinin bilgileri hastane bilgisayar sisteminden, hasta dosyalarından ve laboratuvar arşivinden retrospektif olarak kaydedildi. Araştırılan verileri eksik olan hastalar ve örnekleri çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular

2014 Ocak ile 2016 Aralık tarihleri arasında surveyans kapsamına alınan Hematoloji ve Yoğun Bakım servislerinde takip edilen hastalardan rektal KDK taşıyıcılığı olanlar tespit edilerek 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 51 (%51)'i erkek ve 49 (%49)'u kadındı. Yaş ortalaması 61,1 ($\pm 15,7$)'di. Hastaların 30 (%30)'u Hematoloji, 70 (%70)'i Yoğun Bakım servislerinde takip edilmişti. Hastaların rektal sürüntü kültürlerinde üreyen bakterilerin hepsi *K. pneumoniae* olup hastanemizde çalışılmakta olan tüm karbapenem grubu antibiyotiklere dirençli bulundu. Bu hastalardan takip sürecinde klinik materyallerinde KDKp üremesi olan

ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafından etken kabul edilen 41 (%41) hasta saptandı. İzole edilen klinik örneklerin (n:41) alım yerlerine göre dağılımı; kan 22 (%53.7), idrar 11 (%26.8), endotrakeal aspirat 5 (%12.2), balgam 1 (%2.4) ve yara 2 (%4.9) şeklindeydi.

Enfeksiyon gelişiminde hastaların yaş, cinsiyet, takip edildiği servis, malignite öyküsü, santral venöz kateter uygulanması, operasyon geçirme öyküsü, rektal sürüntülerinde eş zamanlı olarak VRE üremesi arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı. Üriner sonda ve TPN kullanımının enfeksiyon riskini sırayla 3.23 ve 4.94 kat arttırdığı, enfeksiyon gelişmeden önce kullanılan antimikrobiyaller incelendiğinde ilk sırada sefalosporin ve karbapenem grubunun (%92.7) olduğu, hastaneye yatıştan sonra rektal taşıyıcılık saptanana kadar geçen sürenin kolonizasyon sonrası enfeksiyon gelişimine kadar geçen süreden 3 kat fazla olduğu gözlemlendi. Ayrıca enfeksiyon gelişen hastaların izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık profiline bakıldığında, rektal ve klinik örnek duyarlılık oranlarının sırasıyla en sık Amikasin (%61 - %65.9), Tigesiklin (%22 – 29.3) ve Gentamisin (%22 - %22) olduğu tespit edildi. Klinik izolatlarında KDKp üremesi olan hastaların rektal ve klinik örneklerinin (n=41) antibiyogramları karşılaştırıldığında, %48.7'sinin tamamen aynı antibiyotik duyarlılığına sahip olduğu saptandı.

Sonuç

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler sonucunda KDKp ile rektal kolonizasyon sonrası enfeksiyon gelişimini azaltmak için yüksek riskli bölümlerde düzenli olarak sürveyans sonuçları takip edilmeli, kolonize olan hastalar yakından izlenerek izolasyon önlemlerine dikkatle uyulmalı, enfeksiyonlardan korunma ilkelerinden ödün verilmemeli, antibiyotiklerin bilinçli kullanılması konusunda yoğun çaba gösterilmeli, invaziv girişimler endikasyonları iyi değerlendirilerek uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Karbapenem dirençli *Klebsiella*, Kolonizasyon, Enfeksiyon, Risk faktörleri

ABSTRACT

Objective

Nosocomial infections; significantly increases morbidity and mortality rates, hospital stay and treatment costs. Latterly carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp) has an important place among the causes of nosocomial infections. The reason why these agents are frequently detected in nosocomial infections is that bacteria can easily live in external conditions and have multiple resistance to antibiotics. Correct and rapid detection of CR-Kp is important for treating infection and controlling outbreak. The aim of this study is to investigate risk factors that may cause infection in patients with rectal colonization with CR-Kp were evaluated.

Materials and Methods

At the Okmeydanı Training and Research Hospital services in which active surveillance of carbapenem resistant *Klebsiella* (CRK) are carried out were examined between 1.1.2014 and 31.12.2016. Patients who were followed by hospitalized at least 48 hours, older than 18 years, reproduced CR-Kp in the culture of rectal swap at least one time were included in the study. Information of patients and samples were evaluated retrospectively from hospital computer system, patient files and laboratory archive records. Investigated patients and samples with lacking data were excluded from the study.

Results

100 patients in the Hematology and Intensive Care Units with rectal (CR-Kp) carriage were identified and included in the study by surveillance from January 2014 to December 2016. 51 (51%) of the patients were male and 49 (49%) were female. The mean age was 61.1 ($\pm$ 15.7). 30% of patients were followed by Hematology and 70% by Intensive Care Units. *K. pneumoniae* was isolated from all rectal swab cultures and was resistant to all carbapenem group antibiotics which were used in our hospital. In 41 (41%) patients, CR-Kp growth from clinical specimens was accepted as an infectious agent by the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Specialist. Distribution of isolated clinical specimens (n= 41) according to their sites; blood 22 (53.7%), urine 11 (26.8%), endotracheal aspirate 5 (12.2%), sputum 1

(2.4%) and wound was 2 (4.9%). There was no statistically significant difference between the age, sex, follow-up service, history of malignancy, central venous catheter application, history of operation, and VRE isolation from rectal swabs. It was observed that the use of urinary catheter and total parenteral nutrition (TPN) increased the infection risk 3.23 and 4.94 times and when antimicrobials were examined, cephalosporin and carbapenem group (92.7%) antibiotics were the firstline started antibiotics when there is not any infection sign. It was observed that the time until rectal carriage after hospitalization was 3 times higher than the post-colonization infection. In addition, when the antimicrobial susceptibility profile of the isolates of the patients who developed infection was examined, the rates of rectal and clinical sample sensitivity were found to be most frequently Amikacin (61% - 65.9%), Tigecycline (22 - 29.3%) and Gentamicin (22% - 22%). When the antibiograms of the rectal and clinical samples (n = 41) of patients with CR-Kp growth in clinical isolates were compared, 48.7% (n = 20) had exactly the same antibiotic susceptibility.

Conclusion

As a result of the data obtained in our study; the results of surveillance should be followed in high risk areas, patients who are colonized should be closely monitored, isolation precautions should be applied carefully should not be given wood from the principles of infection protection, antibiotic should be used as conscious, the indications for invasive intervention should be evaluated well to decrease the development of infection after rectal colonization with CR-Kp.

Keywords: Carbapenem resistant *Klebsiella*, Colonisation, Infection, Risk factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastaneye başvuran hastaların klinik örneklerden en sık izole edilen Enterobacteriaceae ailesi tıbbi önemi olan çok sayıda Gram negatif bakterinin bir araya gelerek oluşturduğu en heterojen ve en geniş bakteri topluluğudur (1). Bu grupta yer alan *Klebsiella pneumoniae* sağlıklı kişilerin gastrointestinal sistem ve nazofarenksinde %5-10 oranında bulunurken hastanede yatarak takip edilen hastalarda bu oran daha fazladır (2).

Kolonizasyon, patojenin diğer hastalara bulaşında kaynak oluşturduğu gibi enfeksiyon gelişiminde de önemli rol oynamaktadır. Her kolonize hastada klinik enfeksiyon gelişimi gözlenmese de bu ihtimal bakterinin virülansı, konağın savunma mekanizması, tıbbi prosedürler, hastane ve sağlık personeline ait faktörler ve çoklu antibiyotik kullanımı gibi çeşitli etmenlerle belirlenmektedir. Kolonize hastalarda değiştirilebilir risk faktörleri saptanıp, bu faktörlerin kontrolünü sağlanarak enfeksiyon gelişmesinin önüne geçilebilir.

Gram negatif bakterilerde beta laktam direnci ve sonrasında genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin yayılması ile bu bakterilerin neden olduğu ağır enfeksiyonlarda karbapenem grubu antibiyotikler tedavide çok sık kullanılmaya başlanmıştır (3). Bu kontrolsüz ve yaygın kullanım sonucunda, nadir olarak bilinen karbapenem direnci, dünyanın birçok yerinde Enterobacteriaceae ailesinde özellikle de *Klebsiella pneumoniae*'da giderek artış göstermektedir (4). Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKp) 'nın tedavisinde seçeneklerin kısıtlı oluşu ve mortalite oranının yüksekliği nedeniyle erken tanı ve yayılımın engellenmesi konusunda yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir (5).

Karbapenem direnci birçok mekanizmaya bağlı olarak gelişebilse de en önemli nedeni karbapenemaz enzimlerinin üretimidir (6). Us ve ark. yaptıkları çalışmada epidemik potansiyele sahip KDKp izolatlarının birbirleriyle genetik olarak ilişkili olduğu, hastanede yayılımın hasta transferi sırasında olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle vankomisine dirençli enterokokların kontrolü için gösterilen çabaların benzeri, dirençli *Klebsiella* türlerini belirlemek ve sınırlamak için de gösterilmelidir; bu patojenlerin yayılımının engellenmesi amacıyla ulusal düzeyde sıkı gözetim ve etkili enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır (7).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de ulusal sağlık hizmeti ağı 2009-2010 yılları arasında KDKp'nin %12'ye ulaştığını rapor etmiştir (8). Bazı Avrupa ülkelerinde, özellikle Yunanistan, İtalya ve ülkemizde, KDKp izolatları en önemli hastane enfeksiyonu etkeni haline gelmiştir (9).

Karbapenem direnci açısından en çok belirlenen risk faktörü sağlık kuruluşunda yatarak sağlık hizmeti almış olmak ve karbapenem başta olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü olarak tanımlanmaktadır. Bu etkenlerle mücadelede risk faktörlerini tanımlamak ve bu riskli hastalara hastaneye yatışlarında etkin bir şekilde izolasyon uygulamak önemli bir başlangıçtır. Ayrıca aktif sürveyans kültürleri ile taşıyıcıların saptanması ve bu hastalara uygulanacak dinamik yaklaşımlar, yayılım konusunda alınacak önlemlerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (10). 2009 yılında CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından hastanelerde karbapenem dirençli Enterobacteriaceae'nın kontrolüne yönelik öneriler yayınlanmıştır (11).

Çalışmamızda Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi'nde riskli hastaların yoğun olarak bulunduğu Hematoloji ve Yoğun Bakım Ünitelerinde yatarak tedavi gören hastalardan KDKp ile rektal kolonizasyonu olanlar değerlendirilerek, ileri dönemde enfeksiyon oluşumuna neden olabilecek risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENTEROBACTERIACEAE

Hastaneye başvuran hastalarda klinik örneklerden en sık izole edilen Enterobacteriaceae ailesi tıbbi önemi olan çok sayıda Gram negatif bakterinin bir araya gelerek oluşturduğu en heterojen ve en geniş bakteri topluluğudur. İnsanda ve hayvanlarda üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, sepsis, pnömoni, tifo, osteomyelit, yumuşak doku enfeksiyonu gibi birçok önemli enfeksiyonlara neden olurlar (1). Hastane enfeksiyonlarının en büyük sorumlusu olan bu ailenin en bilinen üyeleri; *E.coli*, *Enterobacter spp*, *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter spp.* ve *Serratia marcescens* türleridir (12).

Enterobacteriaceae enfeksiyonları; rezervuar bir hayvandan (örnek: *Salmonella* ve *Yersinia* türleri); taşıyıcı insandan (örnek: *Shigella* türleri, *Salmonella typhi*) ya da organizmanın kendi florasında bulunan mikroorganizmaların endojen yayılımından (örnek: *E. coli*) köken alabilir (13).

Enterobacteriaceae'lar küçük 0.5-3 µm en ve 1-6 µm boyunda, aerob veya fakültatif anaerob, hareketli veya hareketsiz flajellaları olan, glukozu fermente eden (sıklıkla gaz üretimi ile birlikte), oksidaz negatif, katalaz pozitif, nitrati nitrite indirgeyen, sporsuz, en iyi MacConkey agarda üreyen, sporsuz, Gram negatif basillerdir. *Klebsiella* cinsinde olduğu gibi kalın, belirgin bir kapsül veya slime tabakası denen ince bir kılıf hücreyi sarabilir (12,15).

2.1.1. Klebsiella Türleri

Enterobacteriaceae familyası içinde yer alan *Klebsiella* bakterisi 19.yüzyılın son yıllarında, ilk kez Alman mikrobiyolog Edwin Klebs tarafından tarif edilmiştir. Daha sonra Carl Friedlander, *K. pneumoniae*'nin neden olduğu ciddi ve mortal pulmoner enfeksiyon tablosunu detaylı bir şekilde tarif etmiştir. Bu nedenle *K. pneumoniae* uzun yıllar 'Friedlander basili' şeklinde isimlendirilmiştir (14). *Klebsiella* cinsi bakteriler, insan ve hayvan bağırsak, üst solunum yolları florası ile toprak ve sularda bulunurlar. Enterobacteriaceae ailesinin genel özelliklerini gösteren bazen ikişer ikişer, bazen kısa zincirler oluşturan 0.7-1.5 x 2.0-5.0 µm boyutlarında

Gram negatif, hareketsiz, sporsuz basillerdir (15). Tablo 1’de *Klebsiella* türlerinin sınıflandırılması gösterilmiştir (16).

Tablo 1. *Klebsiella* türlerinin sınıflandırılması

Grup 1	Grup 2	Grup 3
<i>K. pneumoniae subspecies pneumoniae</i>	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	<i>K. oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae subspecies rhinoscleromatis</i>	<i>R. planticola</i>	
<i>K. pneumoniae subspecies ozaenae</i>	<i>R. trevisanii</i>	
<i>K. granulomatis</i>	<i>R. terrigena</i>	

Bazı *Klebsiella* türlerinin geniş polisakkarit kapsülleri vardır. Katı besiyerlerindeki kolonileri, tipik mukoid nitelikte, büyük, sarımtırak gri renkte ve akıcı kolonilerdir. Uygunsuz koşullarda S ve R kolonilerine dönüşebilirler (15). Aerop veya fakültatif anaeropturlar. Genel olarak kullanılan besiyerlerinde 37 °C’de ve 7 pH’da iyi ürerler. MacConkey agarda koloniler tipik olarak büyük, mukoid ve kırmızıdır (14,15). *Klebsiella*’lar fermentatif bakterilerdir. Birçok şekeri fermente etmelerine rağmen bu konuda kökenler arasında farklılık vardır. D-glukoz, laktoz ve sukrozu fermente etmelerinin yanında mannitol, adonitol, trehalozu da fermente ederler. Tablo 2’de *Klebsiella* türlerinin önemli biyokimyasal özellikleri görülmektedir (14). Nemli ısıda 55 °C’de 30 dakikada ölürler. Kuruluğa karşı oldukça dayanıklı olup organik maddeler içinde kurutulurlarsa aylarca canlı kalabilirler. Oda ısısında tutulan kültürlerde haftalarca, +4 °C’de soğukta aylarca canlı kalırlar. Antibiyotiklere karşı oldukça dirençlidirler. Özellikle hastane kökenli suşlarda direnç düzeyi çok yüksektir (15).

Tablo 2. Klebsiella türlerinin ayırıcı biyokimyasal ve üreme özellikleri

	Klebsiella pneumoniae subsp.			K.oxytoca
	<i>pneumoniae</i>	<i>ozaneae</i>	<i>rhinoscleromatis</i>	
İndol	-	-	-	+
Ornitin dekarboksilaz	-	-	-	-
Lizin dekarboksilaz	+	D	-	+
Metil kırmızı	-	+	+	D
Üreaz	+	-	-	+
Malonat	+	-	+	+
Laktoz	+	-	-	-
Voges Praskauer	+	-	-	+
Sitrat	+	D	-	+
5⁰ C’de üreme	-	-	-	-
10⁰ C’de üreme	-	-	-	+
41⁰ C de üreme	+	VY	VY	+

D: değişken, VY: veri yok

Klebsiella cinsi bakterilerin hastalık oluşturmada çeşitli virülans faktörleri rol alır. Polisakkarit yapısında O ve K antijenleri bulunmaktadır. Kapsül *Klebsiella* ‘nın virülansının temelidir, bakteriyi fagositoza dirençli kılar. Ayrıca sideroforlar sayesinde ihtiyacı olan demiri konak hücresinden temin eder (15,16).

Klebsiella cinsi içinde 3 tür insanlarda hastalık yapar. Bunlar; *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *Klebsiella granulomatis*’tir (16). En sık enfeksiyon etkeni olan tür *Klebsiella pneumoniae*’dır. Bu bakteri sağlıklı insanların %5’inde bağırsaklarda kolonize halde bulunurken, hastanede yatan hastalarda prevalansı yaklaşık %20’lere kadar çıkar (17).

Alkol bağımlısı, diyabetli, immün düşkün ve kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlarda akciğer enfeksiyonları sık görülür (17). Ayrıca pyelonefrit, sistit,

prostatit, otitis media, sinüzit, kolesistit, peritonit, anjin, menenjit ve daha az olmak üzere sepsis, karaciğer apsesi ve çeşitli organ hastalıklarına da sebep olurlar (15).

2.2. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Dünyada en çok kullanılan antibiyotik grubu beta laktamlardır. Geniş etki spektrumları, ökaryotik organizmalara karşı diğer grup antibiyotiklere göre daha düşük yan etki profilleri, tüm yaş gruplarında uygulanabilmeleri, güçlü bakterisid etkilerinin olması nedeniyle günümüzde en sık reçetelenen antibiyotik grubu haline gelmişlerdir. Ancak bu yaygın kullanım beraberinde bakterilerin de yeni direnç yolları geliştirmesine, hem toplum hem hastane kökenli etkenlerde beta-laktam antibiyotiklere direnç oranlarının giderek artmasına neden olmuştur.

Beta laktam antibiyotikler kimyasal yapılarında ortak bir beta laktam halkası bulundurlar ve hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Beta laktam halkasına bağlı olan diğer halka ve yan zincirlere göre; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta laktamaz inhibitörleri olmak üzere beş temel sınıfa ayrılırlar (23).

2.2.1. Karbapenemler

Karbapenemler *Streptomyces cattleya* 'dan elde edilen bir antibiyotik olan tienamisinin türevleridir. Birçok beta laktamaza karşı stabilitesi ve bakteri membranına güçlü penetrasyonu ile Gram pozitif, Gram negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Bu nedenle bakteriyemi, nozokomiyal pnömoni, intra abdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonu, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, obstetrik ve jinekolojik enfeksiyonlar gibi çok çeşitli orta ila şiddetli enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır. Karbapenem grubundan imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem ABD'de klinik kullanım için onay almıştır. Bunun dışında panipenem, biapenem ve tebipenem ise Japonya'da onay almıştır (37).

Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin penisilin bağlayan protein (PBP)'lerine bağlanan karbapenemler bu enzimleri inhibe ederek bakterinin hücre duvarı sentezini bozar. Güçlü bakterisidal aktiviteleri vardır. Bu grup antibiyotiklerin sınıflaması Tablo 3'de verilmiştir (25).

Tablo 3. Karbapenemlerin sınıflandırılması

Grup 1	Grup 2	Grup 3
Ertapenem	Meropenem	Tomopenem
Panipenem	İmipenem	Razupenem
	Doripenem	
	Biapenem	

Grup 2 de yer alan imipenem Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerin PBP'lerine güçlü bir şekilde bağlanır. Bu bağlanma öncelikle PBP2'ye ve PBP1a'ya olur. PBP1'e bağlanması bakterilerin daha hızlı parçalanmasına sebep olur. *E. coli* 'de PBP1a, 1b, 2, 4, 5 ve 6'ya; *P. aeruginosa* 'da PBP1a, 1b, 2, 4, 5'e bağlanarak hücre duvar oluşumunu engeller (25,26). Beyin omurilik sıvısı dahil, vücut doku ve sıvılarına geçişi iyidir. Düşük molekül ağırlığı sebebiyle bakterinin hücre duvarına, penisilin ve sefalosporinlerden daha hızlı penetre olur. Beta laktamazlara dirençlidir fakat renal tübüllerdeki dihidropeptidazlarla inaktive olur. Bu nedenle peptidaz inhibitörü olan silastatin ile birlikte kullanılır. *Pseudomonas* türleri imipeneme hızla direnç geliştirir, bir aminoglikozidle kombine kullanımı önerilir. Yan etki olarak en sık enjeksiyon yerinde ağrı, flebit ve tromboflebite neden olur. Gastrointestinal sistemle ilişkili olarak bulantı, kusma, oral mukozada değişiklikler, ishal ve psödomembranöz enterokolit görülebilmektedir (27). İmipenem-silastatin kombinasyonu nörotoksisite yaratabilir; mental durum değişikliği, miyoklonus ve nöbetlere yol açabilir bu nedenle menenjit tedavisinde önerilmemektedir (28). İnfüzyon hızına bağlı olarak yan etkiler görülebileceğinden yavaş infüzyon olmasına dikkat edilmelidir.

Meropenem'in etki spektrumu imipenemle benzerdir, ancak meropenem *P. aeruginosa* ve *E.coli* 'nin PBP2 ve 3'üne daha büyük bir afinite gösterir. Böbrek dehidropeptidaz 1 (DHP-1) enzimine karşı çok yüksek stabilite gösterdiğinden imipenem gibi silastatin ile kombinasyonuna gerek yoktur. Stafilokoklara ait enzimler ve Gram negatif bakterilerdeki karbapenemazlar hariç diğer tüm beta laktamazların hidrolizine karşı dayanıklıdır. Gram pozitif organizmalara karşı imipenem daha etkiliyken, meropenem Gram negatif bakterilere özellikle de *P. aeruginosa* 'ya daha etkilidir (29,30). Bakteriyel menenjit tedavisinde onaylanan tek karbapenem türü meropenemdir (37).

Grup 1 de yer alan ertapenem'in etki spektrumu imipenem ve meropeneme göre daha dardır. Yeni geliştirilen karbapenem türevi bu antibiyotiğin nonfermantatif Gram negatiflere, *Enterococcus spp.* ve penisilin dirençli *Streptococcus* gibi Gram pozitif bakterilere etkinliği zayıftır. Bu yüzden daha çok toplumdan kazanılmış ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Proteinlere bağlanma oranının yüksek oluşu yarılanma süresini uzatarak tedavide günde tek doz şeklinde uygulanabilmesini sağlar (28).

Her üç karbapenem grubu molekül de esas olarak renal yoldan atıldığından böbrek yetmezliği olan ya da diyalize giren hastalar yakından izlenmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır.

2.3. ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Direnç, bir bakterinin antimikrobiyal bir ajanın öldürücü veya üremeyi durdurucu etkisine karşı koyabilme yeteneğidir. Direnç gelişimi ve yayılımı çoğunlukla uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlanmakla birlikte, bakterilerin olumsuz çevre koşullarında yaşamını sürdürmek için kullandığı savunma sürecinin bir parçası olduğu da belirtilmektedir. Ancak antibiyotiklerin yoğun şekilde kullanıma girmesi ile birlikte yıllar içinde çoğul dirençli mikroorganizmalar ortaya çıkmış ve bunlarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmaya başlanmıştır. Günümüzde tüm dünyada bir yandan hızla yeni ilaçlar geliştirilmekte iken, diğer yandan bunlara süratle direnç kazanan mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar bildirilmekte ve sorunun boyutları giderek büyümektedir (31).

2.3.1. Doğal Direnç (İntrensek Direnç)

Bir bakterinin genetik özelliğine bağlı olarak antibiyotiklere karşı doğal direncini tanımlar. Antibiyotik kullanılması ile direnç gelişim hızı arasında ilişki yoktur. Örneğin vankomisin molekülü dış membran porlarından geçmek için fazla büyük olduğundan dolayı peptidoglikan tabakaya ulaşamaz ve Gram negatif bakterilere etkisiz kalır (32).

2.3.2. Kazanılmış Direnç

Bakterinin genetik yapısındaki birtakım değişikliklerin oluşmasına; kromozom, transpozon veya plazmid DNA'sındaki mutasyonlarla ya da direnç geni

taşıyan DNA dizilerinin başka bakterilerden tranformasyon, transdüksiyon veya konjugasyon mekanizmasıyla aktarılmasına bağlı olarak gelişen dirençtir (32).

2.3.3. Antibiyotiklere Genetik Direnç Mekanizmaları

Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişiminde genel olarak üç genetik mekanizma vardır (33):

- Kromozomal genlerde mutasyon oluşması
- Direnç genlerinin dışarıdan alınması
- Dışarıdan alınan genlerde mutasyon oluşması

2.4. BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bakterilerde beta laktam antibiyotiklere direnç dört yolla gelişebilmektedir

2.4.1. İlacın Hedef Bölgesinde Gelişen Değişiklikler

Beta laktam antibiyotiklerin hedef bölgesi olan PBP, membrana bağlı proteinlerdir. PBP'lerdeki değişiklikler; kromozomal mutasyonlar sonucu PBP'lerin beta laktam antibiyotiğe afinitesinin azalması, PBP sayısında azalma olması veya beta laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu oluşabilmektedir (34,35).

2.4.2. Dış Membran Geçirgenliğinin Bozulması

Hücre zarının geçirgenliğinin azalması Gram negatif bakteriler için özellikle önem taşır. Bu bakterilerin membranları Gram pozitif bakterilerinininkine göre daha komplike bir yapıya sahiptir. Dış membrandaki OMP (outer membrane protein) adı verilen porlar yolu ile hücreye giren beta laktam antibiyotikler dış membrandan porin F ve porin C adı verilen başlıca iki kanal aracılığıyla geçerler. İmipenem dış membrandan ayrıca D2 proteini adı verilen özel bir porini kullanarak da geçer. Dolayısıyla bir Gram negatif bakteri porin F ve porin C proteinlerini mutasyona uğratarak tüm beta laktamlara karşı direnç geliştirebilirken, imipeneme duyarlı kalır (36).

2.4.3. Efluks Pompası

Sitoplazmayı hücrenin dışına bağlayan efluks pompaları üçlü yapıda bir protein kompleksidir ve antimikrobiyalleri sitoplazmik zar boyunca aktif olarak hücrenin dışına naklederler. Efluks pompalarının artmış ekspresyonu hücre içindeki antibiyotik seviyesini düşürür (65,67).

2.4.4. Beta Laktamaz Enzimleri ile İlacın İnaktive Edilmesi

Beta laktamazlar, beta laktam halkasındaki siklik amid bağlarını parçalayarak beta laktam antibiyotiklerin etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir. Yapısal olarak PBP'lere benzerler. Beta laktamazlar; Gram pozitif, Gram negatif ve anaerob bakteriler tarafından sentezlenir. Gram negatif bakterilerde, dış membran ile sitoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunan beta laktamazlar, Gram pozitiflerde doğrudan dış ortama salınmaktadır. Stafilokoklar Gram pozitif bakteriler arasında beta laktamaz üreten en önemli patojenlerdir. Beta laktamaz genleri bakteri kromozomunda veya plazmid, transpozon, integron gibi hareketli genetik elemanlarda bulunabilir. Başta Enterobacteriaceae üyeleri olmak üzere Gram negatif bakterilerin beta-laktam direncindeki en önemli mekanizması beta laktamaz üretimidir (37-39). Tablo 4'te görüldüğü gibi, beta laktam ajanların yaygın kullanımı, beta laktamazların evrimsel değişikliklere uğramasına, sayı ve etki spektrumlarının inanılmaz bir ivme ile artmasına neden olmuştur (49)

Abraham ve Chain tarafından 1940'lı yıllarda penisilinazın bulunmasından sonra günümüze kadar 400'den fazla beta laktamaz enzimi tespit edilerek; hidrolitik etki spektrumlarına, inhibitörlere karşı duyarlılıklarına, aminoasit ve nükleotid dizilimine, kromozom veya plazmid aracılı olarak kodlanmalarına, biyokimyasal özelliklerine, izoelektrik noktalarına göre sınıflandırılmışlardır (40,41). Günümüzde bu sınıflandırılmalardan en çok ikisi kullanılmaktadır. Bunlardan ilki 1980 yılında Ambler tarafından moleküler yapılarına, enzimleri kodlayan aminoasit ve nükleotid dizilerine dayanan sınıflamadır. Beta laktamazları Sınıf A, B, C ve D olarak dörde ayırmıştır (40).

Sınıf A: Aktif bölgelerinde serin aminoasit taşıyan, öncelikle penisilinleri hidroliz eden beta laktamazlardır. Gram negatif bakterilerde en sık bulunan TEM-1 enzimi bu gruba iyi bir örnektir.

Sınıf B: Aktivite gösterebilmeleri için çinkoya bağlı tiyol grupları gerektiren metallo enzimlerdir.

Sınıf C: Aktif bölgelerinde serin aminoasit taşıyan, öncelikle sefalosporinazlardan oluşan, kromozomal AmpC geni tarafından kodlanması nedeniyle AmpC enzimler olarak da adlandırılan enzimlerdir.

Sınıf D: Oksasilini hidroliz eden serin beta laktamazlardır

Bush, Jacoby ve Medeiros tarafından 1995 yılında geliştirilmiş olan ikinci sınıflandırmada ise beta-laktamazlar fonksiyonel benzerliklerine göre 4 grupta sınıflandırılmışlardır. 2009 yılının sonlarında bu sınıflandırma güncellenmiştir. Tablo 5'te beta laktamazların sınıflandırılması ayrıntılı olarak gösterilmiştir (42).

Grup 1: Moleküler sınıflamada sınıf C'de yer alan bu serin beta-laktamazların birçoğu kromozomal olarak kodlanan sefalosporinazlardır. Kromozomal Amp C enzimleri yanında plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1 gibi beta laktamazlar da bu grupta yer almaktadır (41).

Grup 2: Bu serin beta laktamazlar en geniş kategoriye oluşturmaktadır. Tümü moleküler sınıflandırmaya göre sınıf A ve D'de yer almaktadır. Bu beta-laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize etmelerine göre alt gruplara ayrılır (66). Bunların en büyük grubu türler arasında kolayca yayılabilen GSBL'dir. Gram negatif bakterilerde beta laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç büyük oranda plazmid kontrolündeki beta laktamazlara bağlıdır (43).

Grup 3: Metallo beta laktamazlar. Moleküler sınıflandırmada sınıf B'de yer alan bu enzimler, penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemleri hidrolize ederler. Aktif merkezlerinde çinko içeren Grup 3 enzimler beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezken, EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid) ile inaktive olurlar (44).

Grup 4: Bu grup klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazları içerir. Yapıları tam olarak saptanamamış olan bu enzimler henüz moleküler olarak sınıflandırılmamışlardır. *Burkholderia cepacia*'daki beta-laktamazlar bu gruba dahildir (45).

Tablo 4. Beta laktam antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesi ile yeni beta laktamazların ilişkisi

Antibiyotik devri	Antibiyotik	Onay tarihi	Beta laktamaz yanıtı
1940-1960 penisilin	Penisilin G	1946	<i>E. coli</i> ve stafilokoklarda penisilinazların saptanması
1960-1978 geniş spektrumlu penisilinler, 1. kuşak sefalosporinler	Metisilin Oksasilin Ampisilin Nafsilin Sefalotin Karbenisilin Sefazolin Tikarsilin	1960 1962 1963 1964 1964 1970 1973 1976	Plazmid kökenli beta laktamazlar ve grup 2b enzimler Gram (-) basiller arasında yayılmıştır. TEM-1 TEM-2 SHV-1 OXA-1
1978-günümüz Sefamisinler, oksiiminosefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta laktamaz inhibitörleri	Sefamandol Sefoksitin Sefotaksim Piperasilin Sefoperazon Seftizoksim Sefuroksim Amoksisilin/klav Seftriakson Tikarsilin/klav Seftazidim İmipenem Sefotetan Ampisilin/sulbakt Aztreonam Pip/tazo	1978 1978 1981 1981 1982 1983 1983 1984 1984 1985 1985 1985 1985 1986 1986 1993	GSBL'lar: TEM ve SHV grubu PER-1 PER-2 OXA tipi CTX-M IRT'ler Plazmid kökenli kromozomal enzimler (sefamisin ve inh direnci) BIL-1 CMY-1 ve 2 CMY-9 Karbapenemleri hidrolize eden enzimler: IMI-1 Sme-1 Nmca IMP 1-8 VIM 1-3 OXA 23-27

Tablo 5. Beta laktamazların sınıflandırılması

Bush- Jacoby grup	Moleküler sınıf	Substrat	Klavunat ile inhibisyon	Enzimler
1	C	sefalosporinler	-	CMY-2-13, LAT-1, MOX1-2, ACC-1, FOX-1-6, MIR-1, CFE-1, BIL-1
2a	A	Penisilinler	+	Penisilinaz
2b	A	Penisilinler Sefalosporinler Monobaktamlar	+	TEM 1-36, SHV 1-6, PER, CTX-M, VEB, GES, GSBL
2c	A	Penisilinler Karbenisilin	+	PSE 1-4, BRO-1, AER-1, SAR-1, Karbenisilini hidrolize eden enzimler
2d	D	Penisilinler Kloksasilin	-/+	Oksasilin ve Karbapenem hidrolize eden enzimler OXA-48, OXA 51
2e	A	Sefalosporinler	+	<i>P. vulgaris</i> 'in indüklenabilir sefalosporinazları CepA, FEC-1, L2
2f	A	Penisilinler Sefalosporinler Karbapenemler	+	KPC, IMI, NMC, SME, GES
3	B	Karbapenemler Birçok beta laktam	-	Çinko bağımlı karbapenemazlar; IMP, VIM, GIM
4	-	Penisilinler	-	Dizileri bilinmeyen çeşitli enzimler

2.5. KARBAPENEMLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Karbapenemlere karşı direnç mekanizmaları üç ana başlıkta toplanabilir

2.5.1. İlacın Hücre İçinde Etkin Konsantrasyona Ulaşamaması

2.5.1.1. Porin Değişimi

Gram negatif bakterilerin dış membranı birçok maddenin seçici olarak hücre içine alınmasını sağlayan porin adı verilen spesifik dış membran proteinleri (OMP)

içermektedir. Enterobacteriaceae'larda antibiyotiklerin hücre içine alınmasında görev alan primer porinler OmpF ve OmpC ailelerine aittir (68).

Özellikle *P.aeruginosa* ve *Enterobacter* suşlarında dış membrandan D2 proteinin kaybolması bakteriyi imipeneme dirençli hale getirebilir. Ancak bu tipte direnç geliştiren bakteri, diğer beta laktam antibiyotiklere karşı direnç geliştiremez (36).

K. pneumoniae'da ise porin kaybı ve plazmid aracılı AmpC beta laktamazın (ACT-1) varlığıyla direnç oluşur. *Klebsiella spp.*'de porin kaybıyla birlikte SHV (sülfidril hiper variabl) tipi ESBL'ler ile ilişkili karbapenem direncine ait birkaç rapor bildirilmiştir. *K. oxytoca* ve *K. pneumoniae*'daki OmpK35 ve OmpK36 porin kayıpları, AmpC enzim kaybı karbapenem direncine neden olmaktadır (46-48).

2.5.1.2. Eflüks Pompa Sistemi

Yapılan çalışmalar eflüks pompa sistemlerinin *P. aeruginosa* ve birçok başka Gram negatif bakterinin çoklu ilaç direncinde belirgin rol oynadığını göstermektedir. *P. aeruginosa*'da çoklu ilaç direncine neden olan dört eflüks pompa sistemi olduğu belirlenmiştir. MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN, ve MexXMexY-OprM. Bu eflüks pompaların farklı substrat özgüllükleri mevcuttur ve üretim ve aktiviteleri enfeksiyonlarda sık görülen faktörlerle arttırılabilirler (örneğin: bakteri inokulumunun büyük olması, düşük pH ve büyümenin durağan fazı). Artmış efflux pompalarının bakteride düzenlenememesi meropenem ve doripenem direncini arttırır. *E. coli*'de bulunan AcrA-AcrB-TolC, *K.pneumoniae*'da Ram A aktif pompalama sistemine örnektir (45).

2.5.2. Hedef PBP Değişimleri

PBP değişimine bağlı direnç, Gram pozitif bakterilerde daha fazla görülmekte ve günümüzde özellikle *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve *Enterococcus faecium* gibi türlerin beta laktam ajanlarla tedavisinde sorun oluşturmaktadır (49).

2.5.3. Karbapenemleri Hidroliz Eden Enzimlerin (Karbapenemazlar) Varlığı

Karbapenemazlar, en geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliğe sahip beta laktam sınıfı karbapenemlerden birini, en azından imipenem veya meropenemden

birini, belirgin olarak hidrolize eden beta laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimlerin çoğu yalnız karbapenemlere değil diğer beta laktam ajanlara da etkilidirler. Bu nedenle sadece karbapenem grubu beta laktam ajanlara afinitesi diğer beta laktamlara kıyasla daha fazla olan metalloenzimler 'karbapenemaz' olarak adlandırılmaktadır. Diğer beta laktamazların sayısı ile karşılaştırıldığında sayıları daha az kalmaktadır (47).

Enterobacteriaceae 'nin ilk karbapenemaz üreten üyesi 1993 yılında tanımlanmış ve o zamandan sonra öncelikle karbapenemaz enzimlerinin üretimine atfedilen karbapenem direnci küresel bir sorun haline gelmiştir (50).

Karbapenemazlar fonksiyonel sınıflamada (Bush-Jacoby-Medeiros sınıflaması) grup 2d, 2f ve 3 içerisinde, moleküler sınıflamada (Ambler) sınıf A, B ve D içerisinde yer almaktadır (42,70).

2.5.3.1. Sınıf A Karbapenemazlar

Grup 2f'de yer alan Sınıf A serin karbapenemazlar 1980'li yıllarda sporadik olarak saptanmıştır. KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) enziminin 1996 yılında saptanması ve 2000 yılı sonrasında tüm dünyada yayılım göstermesi ile büyük önem kazanmıştır (51). Moleküler sınıf A karbapenemazlar, plazmidler (KPC, IMI-2 ve GES türevleri GES-1, GES-2, GES-4, GES-5 gibi) veya kromozomlar (IMI-1, NMC-A, SME, SFC-1 gibi) üzerinde bulunurlar. Sınıf A karbapenemazları NMC/IMI, SME ve KPC enzimleri oluşturur. Fonksiyonel 2f grubunda yer alan beta laktamazlar, penisilin, karbapenem, sefalosporin ve aztreonam olmak üzere tüm beta laktam grubunu hidroliz ederken tazobaktam ve klavulanik asit ile inhibe olurlar (52).

2.5.3.1.1. İntrinsik (Kromozomal) Karbapenemazlar

- IMI (imipenem hidrolize eden beta laktamaz) ve NMC-A (metalloenzim olmayan karbapenemaz): IMI ve NMC-A enzimleri, ABD, Fransa ve Arjantin'de *E. cloacae*'nin nadir klinik izolatlarında tespit edilmiştir. Bu iki enzim %97 aminoasit homolojisi gösterir. IMI enzim ailesi IMI-1 ve IMI-2 olmak üzere iki üyeden oluşur ve genellikle enterobakter suşlarında bulunur (52).
- SME-1 (*Serratia marcescens* enzim-1)

2.5.3.1.2. Ekstrinsik (Kazanılmış) Karbapenamazlar

- GES/IBC (Guyana genişlemiş spektrum/Integron kaynaklı sefalosporinaz): Beta-laktamazların GES/IBC ailesi, 2000 yılında ilk kez Yunanistan'da bir *E. cloacae* izolatından IBC-1 ve Fransız Ginesi'nde *K. pneumoniae* izolatından GES-1 raporları ile tarif edilen, sık rastlanmayan bir familyadır. GES/IBC ailesinin isimlendirilmesi birkaç revizyon geçirmiştir. Son olarak IBC isimlerinin GES olarak isimlendirmesine karar verilmiştir. GES-4, GES-5 ve GES-6 Enterobacteriaceae ailesinde tanımlanmış, karbapenamaz aktivitesi gösteren üyelerdir (52).
- KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenamaz): Bu enzimler aktarılabılır plazmidler üzerinde bulunur ve çoğu beta laktamlara direnç kazandırır. Sınıf A karbapenamazların klinik açıdan en önemlisidir (53). Birkaç farklı KPC enzimi varyantı tanımlanmıştır. Varyantların bazıları, beta laktamları değişken oranlarda hidrolize eder, bu da in vitro test edildiğinde KPC üreten bakterilerde farklı duyarlılık profillerine katkıda bulunabilir (54,55). Klinik enfeksiyon raporlarında tanımlanan en yaygın varyasyonlar KPC-2 ve KPC-3'tür. KPC genleri ilk kez *Klebsiella pneumoniae*'da tespit edilmiş, sonrasında *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *S. enterica*, *S. Marcescens*, *Raoultella spp.* *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp.*'de saptanmıştır. İlk blaKPC 1996'da Kuzey Carolina'da keşfedildi ve bir *K. pneumoniae* türünün karbapenemlere zayıf direnç gösterdiği saptandı (53). Sonrasında KPC küresel olarak yaygınlaştı ve Kuzey Amerika, Asya, Afrika, Avrupa, Çin ve Güney Amerika'da salgınlara neden oldu (50). KPC salgını 2006 yılında ABD dışında ilk kez bildiren ülke İsrail'di (25). Yunanistan, İtalya ve doğu ABD dahil olmak üzere birçok ülke şu an KPC endemik durum için 5. evrededir (56).

2.5.3.2. Sınıf B Karbapenamazlar (Metallo beta laktamazlar)

Beta laktamların etkili hidrolizi için çinkoya bağımlı olmaları nedeniyle metallo beta laktamazlar (MBL) olarak da adlandırılmışlardır. MBL'ler bir iyon şelatörü olan etilen diamin tetra asetat (EDTA) tarafından inhibe edilebilirken tazobaktam, klavulanat, sulbaktam ve avibactam gibi beta laktamaz inhibitörleri

tarafından inhibe edilmezler. İlk MBL olan IMP-1, 1991 yılında Japonya'da tanımlanmıştır (57). Daha sonra, edinilmiş MBL'lerin ek grupları tanımlanmıştır: Imipenem aktif (IMP), Verona integron kodlanmış metallo beta laktamazlar (VIM), Alman Imipenemaz (GIM), Sao Paulo metallo beta laktamazlar (SPM) ve Seoul Imipenemaz (SIM). Her MBL grubunda bir dizi varyant vardır; örneğin, IMP grubunda 50'den fazla IMP varyantı vardır (58).

- NDM (New Delhi Metallo beta laktamaz): Günümüzde metallo beta laktamazlar içinde en önem verilen grup NDM enzimleridir. İsmi 1998 yılında İsveç'te, daha önce Hindistan'ın New Delhi kentinde hospitalize olmuş bir hastadan keşfedildiği için almıştır. NDM-1 plazmidi, bakteriler arasında doğal olarak taşınabilen ve karbapenemler dahil tüm antibiyotiklere direnç kazandıran, ancak bulunduğu bakterinin sadece tigesiklin, fosfomisin ve kolistine sınırlı duyarlılık gösterdiği bir plazmidir (59). Bu enzim, monobaktamlar hariç tüm beta laktamlarda direnç sebep olmaktadır. NDM geni barındıran suşların çoğu Enterobacteriaceae'de tanımlanmıştır. *Acinetobacter spp.* ve daha nadir olarak *P. aeruginosa*'da NDM genine sahip suşlar bildirilmiştir ki bu iki tür; sepsis, peritonit pulmoner ve üriner sistem enfeksiyonların da dahil olduğu ağır nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmaktadır. Hindistan, Balkanlar ve Orta Doğu bölgeleri NDM üreticilerinin ana rezervuarı olarak düşünülmektedir. NDM üreticilerinin neden olduğu hastane kaynaklı ya da toplum kaynaklı enfeksiyonları eradike etmek güç olmaktadır (60). Türkiye'de ilk olarak Kocaeli'de 2011'de Bağdat'tan gelen bir hastanın kan kültüründen izole edilmiştir (61). OXA-48 ve NDM-1 enzimlerinin her ikisini birden üreten *K. pneumoniae* suşu 2013 yılında Şanlıurfa'da yaşayan bir hastadan izole edilerek Türkiye'de OXA-48 ve NDM-1 pozitifliği gösteren ilk suş olma özelliğini taşımaktadır (62).

2.5.3.3. Sınıf D Karbapenemazlar

Bush ve Jacoby'nin 2010 yılında yaptıkları sınıflandırmada 2df grubunda yer alan ve karbapenemaz aktivitesi bulunan OXA (okzasilinaz) enzimleri olarak tanımlanmıştır. Bu aileye mensup en önemli enzimler: OXA-23, 24, 27, 25, 26, 40, 48, 51, 58, 66, 69 ve 143'tür. Bu enzimlerin inhibitörü sodyum klorürdür (59).

Yapılan çalışmalarda OXA-48 beta laktamazın dar bir hidroliz profili olduğu; penisilinler, sefalotin, imipenem ve daha düşük oranda sefotaksim, seftazidim, sefepim ve sefpiromu içerdiği gösterilmiştir. OXA-48'in imipenem için olan katalitik aktivitesinin OXA-40'tan 10 kat, KPC-1'den üç kat daha fazla olduğu raporlanmıştır. Meropenem hidrolizinin ise diğer OXA beta laktamazlardaki gibi çok düşük bir seviyede olduğu tespit edilmiştir (63). Diğer OXA türleri *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci ile ilişkili iken, OXA-48 *E. coli*, *Klebsiella* ve *Citrobacter* türlerinde karbapenem direncine neden olmaktadır (69). OXA-48 üretimi ilk olarak 2001 yılında, İstanbul'dan izole edilmiş bir *K. pneumoniae* suşunda tanımlanmıştır (63). Sonrasında Türkiye'nin diğer bölgeleri, Hindistan, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'dan birçok Enterobacteriaceae ailesi üyesinde de raporlanmıştır. Bu bölgeler OXA-48 enzimi üreten Enterobacteriaceae'lar için en önemli rezervuar bölgeler olarak düşünülmektedir. OXA-48'in dört amino asit değişikliği gösteren varyantı olan OXA-181 enzimi, OXA-48 ile benzer hidrolitik özellik göstermesine rağmen, *blaNDM-1*, *blaVIM* gibi diğer karbapenemaz genleriyle birlikte görülme sıklığının fazla olması OXA-181 için önemli bir özelliktir. İlk olarak Hindistan'da tanımlanmış olup, bu bölge enzim için rezervuar bölge olarak kabul edilmektedir. Patrice Nordmann 2012'de yayınladığı derlemesinde Türkiye'yi OXA-48'in endemik olduğu bir ülke olarak belirtmiştir. Şu anda OXA-48, Akdeniz Havzası ülkelerindeki en yaygın karbapenemaz geni olup, Türkiye'de endemik, Hırvatistan, Mısır, Almanya, Yunanistan, İsrail, İtalya, Lübnan, Libya, Slovenya, İspanya, Tunus, Fas ve Fransa'da yaygın olarak bulunmaktadır (9).

2.6. TEDAVİ

Klebsiella pneumoniae'nin tüm suşları penisiline spesifik kromozomal genlerin beta laktamaz üretmesinden dolayı ampisiline dirençlidir (20). Buna ek olarak hastane izolatları plazmidle taşınan direnç genleri sayesinde birçok antibiyotiğe dirençlidir. *Klebsiella pneumoniae* plazmid aracılı GSBL üreten yaygın mikroorganizmalardan biridir ve tedavi başarısızlığı ve mortalite ile ilişkili bakteriyemiden sorumludur (21)

Çoklu ilaç direnci olmayan *Klebsiella* tedavisinde birinci kuşak sefalosporinler, penisilin/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, trimetoprim-sulfametoksazol, florokinolon ve aminoglikozidler kullanılabilir. Çoklu ilaç direnci

olan, özellikle GSBL üreten suşlarda ise 4. kuşak sefalosporin ve karbapenemler gibi sınırlı sayıda seçenek vardır (22).

Çoklu ilaç direnci açısından bazı tanımlamalar yapılmıştır bunlar:

MDR (Multi drug resistant) Çok ajana dirençli: 3 ve daha fazla antimikrobiyal ajan kategorisinden en az birine dirençli mikroorganizma için kullanılan terimdir.

XDR (Extensively drug resistant) Aşırı dirençli: Tüm antimikrobiyal ajan kategorilerinden bir veya ikisine duyarlı mikroorganizmalar (kolistin ve tigesiklin dışındaki antibiyotiklere dirençli suşlar) için kullanılan terimdir.

PDR (Pan drug resistant): Eldeki tüm antibiyotiklere dirençli olan mikroorganizmalar için kullanılan terimdir (18)

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin sayısı kısıtlıdır. Hemen hemen tüm beta laktam/beta laktamaz inhibitörlerine, sefalosporin grubuna dirençli olan bu bakterilerde aminoglikozid, florokinolon direnci de görülmektedir. Kültür sonuçlarının çıkması için beklemeye zamanı olmayan ve MDR düşünülen hastalarda ivedilikle ampirik tedavi başlanmalıdır. Kolistin, tigesiklin, aztreonam ve (üriner sistem enfeksiyonlarında) fosfomisin monoterapi ya da kombine tedavi ile ampirik olarak kullandığımız antibiyotiklerdendir.

Yüksek direnç oranları ve tedavi esnasında karşılaştığımız güçlükler bizi farklı doz ve tedavi kombinasyonlarına yönelmek zorunda bırakmıştır. Ülkemizin de katıldığı çok merkezli bir çalışmada KPC'ye bağlı enfeksiyonlarda izolatların karbapenem MIK değeri $\leq 4\text{mg/L}$ ise kombinasyon tedavilerinde yüksek doz meropenem (3x2 gr) ile kolistin, tigesiklin, aminoglikozid, nitrofrantoin, fosfomisin, florokinolon'un etkili bulunduğu; ancak meropenem MIK değeri $>8\text{ mg/L}$ ise kombinasyon tedavisinin etkisiz olduğu sonucuna varılmıştır (104).

Karbapenemaz üreten Gram negatif bakterilerden kaynaklanan enfeksiyonlar için fosfomisin ile tedavi edilen hastaların sonuçlarını araştıran bir çalışmada fosfomisinin, kritik hastalarda XDR ve PDR Gram negatif enfeksiyonlara karşı tedavide önemli bir yere sahip olabileceği, önceki çalışmalarda endişe kaynağı olan terapi sırasında direnç gelişiminin sık görülmediği bildirilmiş (71).

Doron ve ark. yaptığı çalışmada karbapenem dirençli Gram negatif bakterilerle ilişkili ciddi enfeksiyonlarda patojen tanımlanmadan önce ampirik kolistin ve karbapenem kombinasyonunun sağ kalım açısından kolistin monoterapisine bir üstünlüğü olmadığı görülmüştür (72). Üçü randomize 32 çalışmalık 2328 hastayı kapsayan bir metaanalizde de kolistin monoterapisi ile kombinasyon tedavisi arasında mortalite açısından fark olmadığı sonucuna varılmıştır (73).

Birbirinden farklı meta analiz sonuçları, hızla artan direnç paneli, klinik çalışma sayılarının yeterli olmayışı KDK tedavisi için belli bir standardizasyonu yakalayamamamızın sebepleri arasında sayılabilir. Karbapenem dirençli bakteriler ile enfeksiyon tedavisi giderek zorlaşırken, izlenebilecek en iyi politikanın enfeksiyon oluşmadan önce koruma ve korunma olduğu unutulmamalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından değerlendirilerek 22.8.2017 tarihli 710 sayılı yazı ve 48670771-13060 sayılı karar ile tez onayı aldı.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

SBÜ Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 1.1.2014-31.12.2016 tarihleri arasında KDK surveyansının aktif olarak yapıldığı Hematoloji ve Yoğun Bakım servislerindeki hastalardan, en az 48 saat yatırılarak takip edilen, en az bir rektal sürüntü kültüründe KDKp üremesi olan, ≥ 18 yaş hastalar, herhangi bir enfeksiyon hastalığı tanısı alıp almadıklarına bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar ve örneklerinin bilgileri hastane bilgisayar sisteminden, hasta dosyalarından ve laboratuvar kayıt arşivinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Araştırılan verileri eksik olan hastalar ve örnekleri çalışma dışı bırakılmıştır.

İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanması ve antibiyotik duyarlılıklarının saptanmasında Mikrobiyoloji Laboratuvarımızda BD Phoenix 100 (Becton-Dickinson, ABD) otomatize sistemi kullanılmaktadır. Gram negatif bakteri üremesi olan hastaların antibiyogramlarında karbapenem grubu olarak imipenem, meropenem ve ertapenem çalışılmaktadır.

CLSI-EUCAST Ortak Polimiksin Çalışma Grubu tarafından kolistin (polimiksin E) MIK tayini için yayınlanan kılavuzda agar dilüsyon, disk difüzyon ve gradyan difüzyon gibi diğer yöntemlerle duyarlılık testleri, geçmiş veriler gözden geçirilinceye kadar veya yeni çalışma verileri üretilinceye kadar tavsiye edilmemektedir. Kolistin duyarlılık testi için gradyan testlerine güvenilmemesi ve bu nedenle referans olarak broth mikrodilüsyon (BMD) yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (19). Hastane laboratuvarımızda sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışılmadığından dolayı kolistin duyarlılığı çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların KDK enfeksiyonu gelişimi için risk faktörü olarak araştırılmış olan demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), hastaneye ilk yatış tarihleri, malignite öyküsü, gastrointestinal sistem ve/veya diğer bölgelerden operasyon geçirme öyküsü, yapılan invaziv işlemler (santral venöz kateter, üriner

kateterizasyon), total parenteral nutrisyon tedavisi alıp almadığı, üreme olan rektal kültür örneğinde eş zamanlı vankomisin dirençli enterokok üremesi varlığı, takip edildikleri servis, rektal sürüntüde ilk KDK üremesinin saptandığı tarih hazırlanan standart bir forma kaydedildi. Ayrıca kolonizasyon sonrası, herhangi bir klinik materyalinde KDK üremesi olan ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafından etken kabul edilip tedavi başlanan hastalar seçildi. Hem rektal kültür sonuçları hem enfekte izolata ait kültür sonuçları değerlendirilerek enfeksiyon gelişen hastaların enfeksiyon örneğinin kaynağı (kan, idrar, yara, balgam, ETA), enfeksiyon saptanma tarihi, örneklerin antibiyogramları ile bu hastalara uygulanan antimikrobiyal tedavileri de forma işlendi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verilerimizin istatistiksel analizleri IBM SPSS versiyon 17.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ShapiroWilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde normal dağılan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma kullanılarak verildi. Demografik ve diğer değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri verilerek tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Sürekli verilerde, (sistemik enfeksiyon var/yok, erkek/kadın) bağımsız grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi kullanıldı. Kategorik veya dikotom veri tipi için yapılan karşılaştırmalarda Pearson Ki-kare ve Fisher Ki-kare testi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

2014 Ocak ile 2016 Aralık tarihleri arasında sürveyans kapsamına alınan servislerde takip edilen hastalardan rektal KDK taşıyıcılığı olanlar tespit edilerek 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 51 (%51)'i erkek ve 49 (%49)'u kadındır. Yaş ortalaması 61,1 ($\pm 15,7$)'dir. Hastaların 30 (%30)'u hematoloji, 70 (%70)'i yoğun bakım servislerinde takip edilmiştir. Bütün hastaların rektal sürüntü kültürlerinde üreyen bakteri *K. pneumoniae* olup hastanemizde çalışılmakta olan tüm karbapenem grubu antibiyotiklere dirençlidir. Bu hastalardan ileri dönemde mikrobiyolojik kültürlerinde KDKp üremesi olan ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafından etken kabul edilen 41 (%41) hasta saptanmıştır. İzole edilen klinik örneklerin (n:41) alım yerlerine göre dağılımı; kan 22 (%53.7), idrar 11 (%26.8), endotrakeal aspirat 5 (%12.2), balgam 1 (%2.4) ve yara 2 (%4.9)  eklinedir.

Tablo 6: Cinsiyete göre enfeksiyon gelişiminin karşılaştırılması

		Cinsiyet		Toplam
		Erkek	Kadın	
Enfeksiyon	Değer	30	29	59
	Yok Beklenen Değer	30,1	28,9	59,0
	%	50,8%	49,2%	100,0%
	Değer	21	20	41
	Var Beklenen Değer	20,9	20,1	41,0
	%	51,2%	48,8%	100,0%
	Değer	51	49	100
	Toplam Beklenen Değer	51,0	49,0	100,0
	%	51,0%	49,0%	100,0%

Enfeksiyon gelişimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,971). (Tablo-6)

Tablo 7. Cinsiyete göre enfeksiyon odak yerinin karşılaştırılması

		Enfeksiyon odağı					Toplam
		KAN	İDRAR	BALGAM	YARA	ETA	
Cinsiyet	Değer	11	5	0	0	5	21
	Beklenen Değer	11,3	5,6	0,5	1,0	2,6	21,0
	%	52,4%	23,8%	,0%	,0%	23,8%	100,0%
	Değer	11	6	1	2	0	20
	Beklenen Değer	10,7	5,4	0,5	1,0	2,4	20,0
	%	55,0%	30,0%	5,0%	10,0%	,0%	100,0%
	Değer	22	11	1	2	5	41
	Beklenen Değer	22,0	11,0	1,0	2,0	5,0	41,0
	%	53,7%	26,8%	2,4%	4,9%	12,2%	100,0%

Cinsiyet ile enfeksiyon odağı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,089$). Cinsiyetler arasında kan, idrar, balgam, yara ve ETA örnek sayıları dengeli dağılım göstermiştir. Erkeklerde ETA sayısı kadınlara göre fazla olsa da istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (Tablo-7)

Tablo 8. Hastaların yattığı servislere göre değerlendirme

		SERVİS		Toplam
		HEMATOLOJİ	YOĞUN BAKIM	
Enfeksiyon	Yok	21	38	59
	Var	9	32	41
Toplam		30	70	100

Enfeksiyon gelişmesi açısından hastaların takip edildikleri servisler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,143$). (Tablo-8)

Tablo 9. Enfeksiyon gelişimi ile yaş değerlendirilmesi

		Yaş grubu		Toplam	
		Yaş < 60	Yaş ≥ 60		
Enfeksiyon	Yok	Değer	33	26	59
		Beklenen değer	29,5	29,5	59,0
		%	55,9%	44,1%	100,0%
	Var	Değer	17	24	41
		Beklenen değer	20,5	20,5	41,0
		%	41,5%	58,5%	100,0%
Toplam	Değer	50	50	100	
	Beklenen değer	50,0	50,0	100,0	
	%	50,0%	50,0%	100,0%	

Enfeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,23$). İleri yaş ile enfeksiyon gelişimi arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,155$). (Tablo-9)

Tablo 10. Kanser öyküsüne göre değerlendirme

		Kanser öyküsü		Toplam
		Yok	Var	
Enfeksiyon	Yok	29	30	59
	Var	26	15	41
Toplam		55	45	100

Kanser öyküsü ile enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,159$). (Tablo-10)

Tablo 11. Santral venöz kateter uygulamasına göre değerlendirme

		Kateter Kullanımı		Toplam
		Yok	Var	
Enfeksiyon	Yok	8	51	59
	Var	1	40	41
Toplam		9	91	100

SVK ile enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,078$). (Tablo-11)

Tablo 12. Üriner sonda kullanımına göre değerlendirme

		SONDA		Toplam
		Yok	Var	
Enfeksiyon	Yok	21	38	59
	Var	6	35	41
Toplam		27	73	100

Üriner sonda kullanımı ile enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,020$). Sonda kullanımı enfeksiyon gelişme riskini 3,23 kat arttırmaktadır ($OR=3,23$; %95 [1,17-8,91]). (Tablo-12)

Tablo 13. TPN desteğine göre değerlendirme

		TPN desteği		Toplam
		Yok	Var	
Enfeksiyon	Yok	24	35	59
	Var	5	36	41
Toplam		29	71	100

TPN desteği ile enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p=0,002$). TPN desteği enfeksiyon gelişme riskini 4,94 kat arttırmaktadır ($OR=4,94$; %95 [1,69-14,39]). (Tablo-13)

Tablo 14. Rektal sürüntüde eş zamanlı olarak VRE üremesine göre değerlendirme

		VRE üremesi		Toplam
		Yok	Var	
Enfeksiyon	Yok	39	20	59
	Var	27	14	41
Toplam		66	34	100

Rektal sürüntü kültüründe eş zamanlı olarak VRE üremesi ile enfeksiyon gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,979$). (Tablo-14)

Tablo 15. Enfeksiyon gelişen olgularda enfeksiyon gelişmeden önce maruz kalınan antimikrobiyal profili

Antimikrobiyal grup	Kullanıldı		Kullanılmadı	
	sayı	%	sayı	%
Aminoglikozid	13	31,7	28	68,3
Antifungal	29	70,7	12	29,3
Antiviral	5	12,2	36	87,8
TMP-STX	5	12,2	36	87,8
Daptomycin	5	12,2	36	87,8
Metronidazol	15	36,6	26	63,4
Karbapenem	38	92,7	3	7,3
Kinolon	19	46,3	22	53,7
Kolistin	13	31,7	28	68,3
Linezolid	9	22,0	32	78,0
Makrolid	4	9,8	37	90,2
Penisilin	7	17,1	34	82,9
Sefalosporin	38	92,7	3	7,3
Tetrasiklinler	9	22,0	32	78,0
Glikopeptit	25	61,0	16	39,0

Enfeksiyon gelişen olgularda (n:41) enfeksiyon gelişmeden önce kullanılan antimikrobiyaller incelendiğinde ilk sıralarda sefalosporin ve karbapenem grubu

(%92.7), antifungal (%70.7) ve glikopeptit (%25) görülmektedir. En az kullanılan grup ise makrolid (%9.8)'dir. (Tablo-15)

Tablo 16. Enfeksiyon gelişen hastaların rektal örneklerinin Antimikrobiyal duyarlılık profili¹ (n:41)

	Duyarlı		Dirençli	
	sayı	%	sayı	%
Amikacin	25	61,0	16	39,0
Sefepim	8	19,5	33	80,5
Tigesiklin	9	22,0	32	78,0
Gentamicin	9	22,0	32	78,0
Bactrim	3	7,3	38	92,7

Tablo 17. Enfeksiyon gelişen hastaların klinik örneklerinin Antimikrobiyal duyarlılık profili¹ (n:41)

	Duyarlı		Dirençli	
	sayı	%	sayı	%
Amikacin	27	65,9	14	34,1
Sefepim	1	2,4	40	97,6
Tigesiklin	12	29,3	29	70,7
Gentamicin	9	22,0	32	78,0
Bactrim	7	17,1	34	82,9

¹ kolistin grubu dahil edilmedi (19)

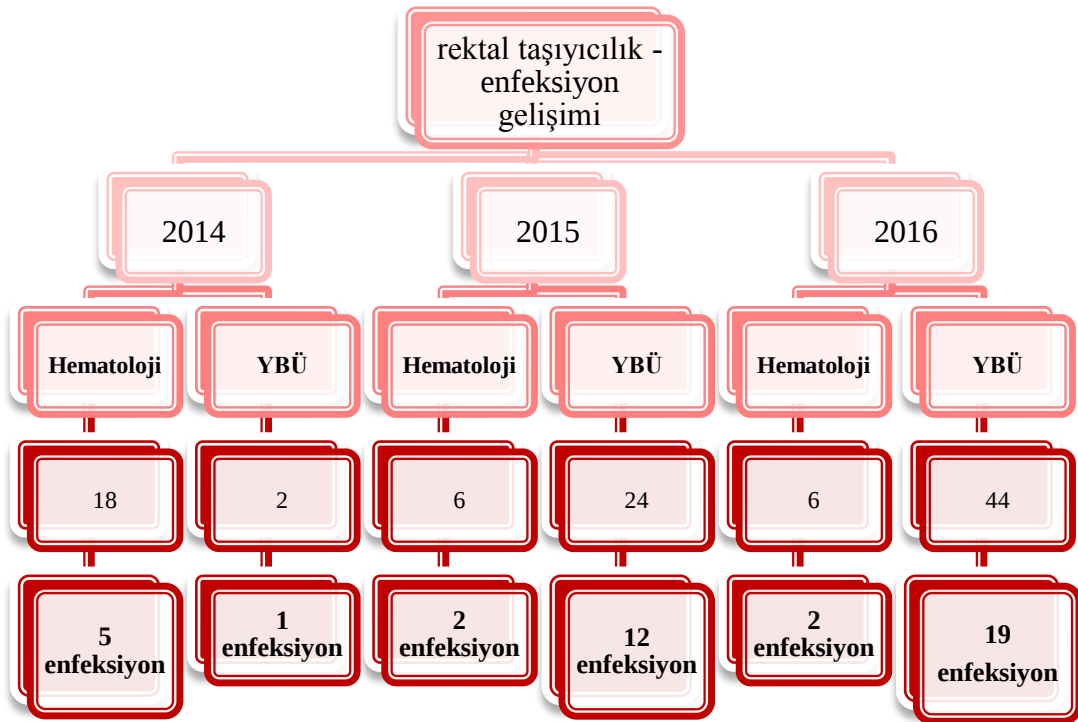
Enfeksiyon gelişen hastaların izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık profiline bakıldığında, rektal ve klinik örnek duyarlılık oranlarının sırasıyla en sık Amikasin (%61 - %65.9), Tigesiklin (%22 – 29.3) ve Gentamisin (%22 - %22) olduğu tespit edildi.

Klinik izolatlarında KDKp üremesi olan 41 hastanın rektal ve klinik örneklerinin antibiyogramları karşılaştırıldığında, 20 (%48.7)'sinin tamamen aynı antibiyotik duyarlılığına sahip olduğu görüldü.

Tablo 18. Operasyon öyküsüne göre değerlendirme

			Operasyon bölgesi			Toplam
			Yok	GİS dışı	GİS	
Enfeksiyon	Yok	Değer	32	21	6	59
		Beklenen Değer	30,7	20,7	7,7	59,0
		%	54,2%	35,6%	10,2%	100,0%
	Var	Değer	20	14	7	41
		Beklenen Değer	21,3	14,4	5,3	41,0
		%	48,8%	34,1%	17,1%	100,0%
Toplam		Değer	52	35	13	100
		Beklenen Değer	52,0	35,0	13,0	100,0
		%	52,0%	35,0%	13,0%	100,0%

Enfeksiyon gelişimi ile operasyon öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,390$). Ayrıca yapılan cerrahi girişimin gastrointestinal sistem (GİS) bölgesinde, hepatobilier ve kolorektal gibi, olup olmaması enfeksiyon gelişimi için anlamlı risk faktörü olarak saptanmadı ($p=0,314$). (Tablo-18)



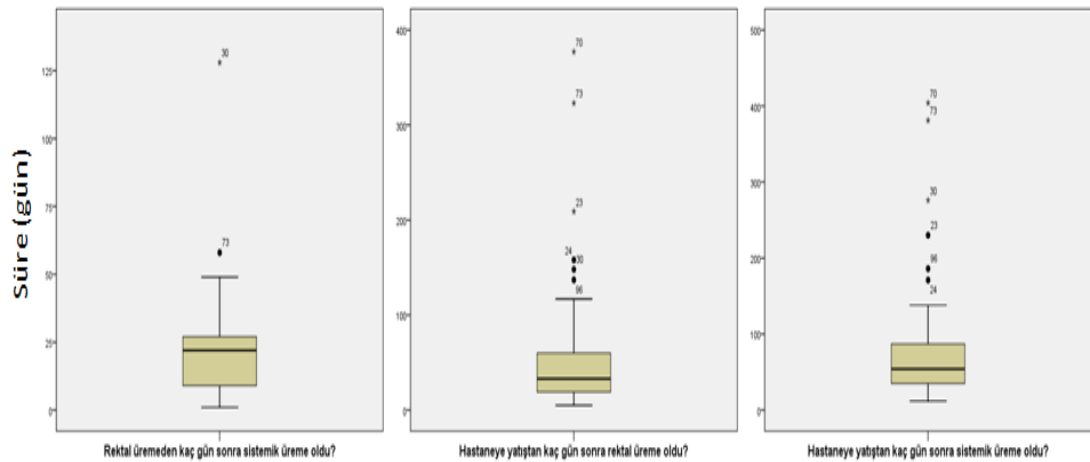
Şekil 1. Vakaların yıllara göre dağılımı

Tablo 19. Hastanede kalış süresi ile ilgili değerlendirme

Zaman Aralığı	n	Min.	Max.	Ortalama± Std. Sapma
Rektal üremeden kaç gün sonra sistemik üreme oldu?	41	1	128	22,7 ± 21,9
Hastaneye yatıştan kaç gün sonra rektal üreme oldu?	41	5	377	62,8 ± 80,4
Hastaneye yatıştan kaç gün sonra sistemik üreme oldu?	41	12	404	85,51 ± 90,6

2014 yılında 20 rektal taşıyıcının 6'sında, 2015 yılında 30 rektal taşıyıcının 14'ünde, 2016 yılında 50 rektal taşıyıcının 21'inde enfeksiyon geliştiği görülmüştür. Hem rektal taşıyıcıların hem enfeksiyon olgularının sayısı YBÜ'nde yıllar içinde giderek artarken, Hematoloji servisinde 2014 yılından sonra azalma görülmüştür. Enfeksiyon gelişme oranlarına bakıldığında ise 2014 yılında %30, 2015 yılında %46.6, 2016 yılında %42 saptanmıştır.

Kolonizasyon sonrası enfeksiyon gelişen hastaların hastanede kalış süreleri ile ilgili inceleme Tablo 19'da gösterilmiştir. Buna göre hastaneye yatıştan sonra rektal taşıyıcılık saptanana kadar geçen süre, kolonizasyon sonrası enfeksiyon gelişimine kadar geçen sürenin yaklaşık 3 katı uzunluktadır (Şekil 2). Ayrıca, tüm hastalarda (n:100) hastaneye yatıştan ortalama 50,9±61,4 (2-377 gün) gün sonra rektal taşıyıcılık geliştiği tespit edilmiştir.



Şekil 2. Üreme sürelerinin dağılımı

Tablo 20. Servislere göre üreme sürelerindeki karşılaştırmaları

Üreme Süreleri	Servis	n	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	p Değeri
Rektal üremeden kaç gün sonra sistemik üreme oldu?	Hematoloji	9	23,3	15,6	5,2	0,921
	Yoğun Bakım	32	22,5	23,6	4,2	
Hastaneye yatıştan kaç gün sonra sistemik üreme oldu?	Hematoloji	9	92,1	118,7	39,6	0,808
	Yoğun Bakım	32	83,7	83,3	14,7	
Hastaneye yatıştan kaç gün sonra rektal üreme oldu?	Hematoloji	30	47,5	67,5	12,3	0,715
	Yoğun Bakım	70	52,4	59,0	7,1	

Kolonizasyon sonrası enfeksiyon gelişen hastaların (n:41) hastanede kalış sürelerinin takip edildikleri servislere göre karşılaştırılması Tablo 20’de gösterilmiştir. Hem kolonizasyon hem enfeksiyon gelişiminin tespit edildiği sürelerle göre yoğun bakım ve hematoloji servislerinde takip edilmek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Ayrıca, tüm hastaların (n:100) rektal taşıyıcılık tespit edilene kadar yattıkları süreye göre takip edildikleri servisler arasında da anlamlı fark bulunmadı ($p=0.715$)

Tablo 21. Lojistik Regresyon Modeli

Değişkenler	Sig. (p-değeri)	Exp (B)	EXP(B) için %95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır
TPN	0,047	6,1	1,0	36,7
SONDA	0,766	0,8	0,1	4,5
Katsayı	0,003	0,2		

Tablo 21’de yapılan lojistik regresyon modeline göre daha önce sistemik enfeksiyon modelinde risk faktörü olan üriner sonda ve TPN kullanımı değişkenleri ele alınarak hazırlanmıştır. Bu modele göre TPN kullanımı enfeksiyon gelişimini tahmini relatif risk olarak 6,1 kat etkilemektedir.

Bulguları topluca değerlendirdiğimizde; enfeksiyon gelişiminde hastaların yaş, cinsiyet, takip edildiği servis, malignite öyküsü, santral venöz kateter

uygulanması, operasyon geçirme öyküsü, rektal sürüntülerinde eş zamanlı olarak VRE üremesi arasında istatistiksel fark olmadığı, sonda ve TPN kullanımının riski arttığı, enfeksiyon gelişmeden önce kullanılan antimikrobiyaller incelendiğinde ilk sırada sefalosporin ve karbapenem grubunun (%92.7) olduğu gözlemlendi. Ayrıca enfeksiyon gelişen hastaların izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık profiline bakıldığında, rektal ve klinik örnek duyarlılık oranlarının sırasıyla en sık Amikasin (%61 - %65.9) , Tigesiklin (%22 – 29.3) ve Gentamisin (%22 - %22) olduğu tespit edildi. Klinik izolatlarında KDKp üremesi olan hastaların rektal ve klinik örneklerinin (n=41) antibiyogramları karşılaştırıldığında, %48.7'sinin tamamen aynı antibiyotik duyarlılığına sahip olduğu saptandı.



5. TARTIŞMA

Hayati risk oluşturan ve çoklu ilaç direnci gösteren Gram negatif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlarda karbapenem grubu antibiyotikler son seçenek olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden karbapenem direnci ve bu dirençle ilgili mekanizmalar önemlidir. Dirence neden olabilecek enzimler her merkeze göre değişiklikler gösterebilirken, direnç oranları da yıllar içinde artmaktadır.

Plazmid tarafından kodlanmış olan karbapenemazları barındıran enterik suşlar, yerel, bölgesel hatta kıtalararası yayılma ile ilişkilendirilmektedir. Bu tür suşlar esas olarak serin karbapenemaz üreten KPC veya MBL, VIM veya NDM-1'i üreten *Klebsiella pneumoniae* 'den oluşmaktadır (74,75). Bu bakteriler hemen hemen tüm antimikrobiyallere karşı dirençli olup neden oldukları enfeksiyonlarda mortalite riski yüksektir. Bu nedenle, KDKp türlerinin yayılması önemli bir halk sağlığı sorunudur (76).

2016 yılında yapılan EUROBACT çalışmasında karbapenem direnç oranları; *Acinetobacter spp.* de %69, *K. pneumoniae* %38, *Pseudomonas spp* %37, *Enterobacter spp.* %5.7 ve *E. coli* %1 olarak bulunmuş ve direnç oranlarının artmasının erken ve etkili tedavi şansını azalttığı belirtilmiştir. 2012'de yapılan 162 yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada da çok ilaç dirençli Gram negatif bakteriyemilerin daha yüksek oranlarda görüldüğü ve Gram negatif etkenlerin son yirmi yılda Gram pozitif bakterilerin ve mantarların yerini almaya başladığı saptanmıştır (77).

Pozitif bir KDK surveyans testine sahip olmanın sonuçları enfeksiyon kontrol stratejisi açısından önemlidir. Asemptomatik taşıyıcılar klinik olarak enfekte olmuş hastalarla koordine biçimde takip edilmelidir (76). Potansiyel patojenlerle kolonizasyon, hastane enfeksiyonlarının gelişimi için hemen hemen her zaman önkoşuldur (78). Bununla birlikte, yalnızca az sayıda kolonize hasta ilerleyen zamanlarda klinik enfeksiyon geliştirir (79,80). Bu oran, patojen virülansı ve konak savunma mekanizmaları, tıbbi prosedürler ve antibiyotiklere maruz kalma dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle belirlenir. Kolonize hastalar arasında sonraki enfeksiyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir; değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolünü teşvik edebilir ve gerektiğinde ampirik antimikrobiyal

tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilir. KDKp taşıma bölgeleri alt gastrointestinal sistem, orofarinks ve cilttir (81). CDC ve Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından tavsiye edilen birincil gözetim tarama sahası dışkı veya rektal sürüntüdür (56,82).

Çalışmamızda karbapenem dirençli *Klebsiella* türleri ile rektal taşıyıcılığı olan hastalar arasında enfeksiyon gelişimine ve risk faktörü olabilecek değişkenlere değindik. Kan, idrar, trakeal aspirat, balgam, yara gibi klinik bölgelerden izolasyonu enfeksiyon için bir belirteç olarak kullandık ve taşıyıcıların %41'inin pozitif bir KDK klinik örneğine sahip olduğunu tespit ettik. İsrail'de 2007-2010 yıllarında yapılan benzer 2 çalışmada bu oran %9 civarında bulunmuştu (83,84).

Çalışmamızda uzun süreli hastane yatışı, TPN kullanımı, üriner sonda kullanımı değişkenlerini taşıyıcılar arasında klinik örneklerde KDK izolasyonunun öngördürücüleri olarak bulduk.

Çok merkezli ve çeşitli kliniklerde yapılan bir çalışmada 70 yaş ve üzeri hastaların çoklu ilaç direnci olan bakteri kazanımı açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir (85). Başka bir çalışmada ise yaşın KDKp kolonizasyonu gelişimi üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızda da ortalama yaş ($p=0.23$) ve ileri yaş ($p=0.155$) fark etmeksizin KDKp enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak bir risk faktörü olmadığı görüldü. Giannella ve ark. çalışmasında yaş risk faktörü iken ($p<0.001$) cinsiyet değildi ($p=0.28$). Çalışmamızda cinsiyeti biz de risk faktörü olarak bulmadık ($p=0.971$).

Hastalarda sıkça uygulanan invaziv girişimlerin; örneğin santral venöz kateter takılması, nazogastrik tüp takılması, drenaj kateteri vb. yapılan çalışmalarda bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmektedir (87) Özellikle invaziv girişim uygulanan hastalar, sağlık personelinin bakım veya tedavi vermek amacıyla çok sık temas ettiği hastalardır. Başta temas öncesinde el hijyeni olmak üzere, enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması nedeniyle bu hastalara karbapenem dirençli bakterilerin daha kolay bulaştığı ve bu değişkenlerin bağımsız risk faktörü olduğu ifade edilmektedir (88).

KDKp kolonizasyonu ve enfeksiyon gelişimiyle ilgili yapılan 2 çalışmada invaziv işlemlerden santral venöz kateter risk faktörü bulunurken ($p<0.05$) üriner kateter bulunmamıştır ($p=0.2$) (76,84). Borer ve ark. KDKp kolonizasyonu olan

hastalarda yaptığı bir çalışmanın çok yönlü analizinde, trakeostomi ve üriner kateter varlığı KDKp enfeksiyonu gelişimini yaklaşık beş kat arttırdığı tespit edilmiştir (83). Ülkemizde yapılan bir çalışmada üriner kateter kullanımı, cerrahi müdahale öyküsü, invaziv girişimlerin yapılması ve mekanik ventilasyon süresinin uzaması, KDKp enfeksiyonu gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (53,99). 2014'te yapılan başka bir çalışmada YBÜ'de yatma, cerrahi işlem öyküsü ve renal hastalığın olmasının KDKP enfeksiyonu/kolonizasyonu ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (89).

Bizim çalışmamızda santral venöz kateter girişi, kolorektal ve kolorektal dışı cerrahi operasyonun KDKp enfeksiyonu gelişme riski üzerine istatistiksel olarak bir etkisi olmadığı (sırasıyla; $p=0.078$, $p=0.314$, $p=0.39$) bulunurken total parenteral beslenme ve idrar sondası kullanımının KDKp enfeksiyonu gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı saptanmıştır ($p=0.002$ ve $p=0.02$). Ayrıca, enfeksiyon oluşma riskini TPN kullanımı 5 kat, sonda kullanımı 3 kat arttırmaktadır.

VRE kolonizasyonu ile KDKp kolonizasyonu ilişkisinde anlamlı sonuç elde etmedik ($p=0.979$). 2015 yılında bir hayvan modeli çalışmasında Vankomisin dirençli *E. faecium* ile KDKp arasında bağırsağa yerleşim konusunda bir etkileşim olmadığı ve mikrobiyota transferi ile her iki bakterinin kolonizasyonunun kaybolduğunu gösterilmiştir (90).

Borer'in çalışmasında solid tümör enfeksiyon riskini 3.5 kat artırırken, KDKp kolonizasyonu ve enfeksiyon gelişimiyle ilgili yapılan 2 çalışmada da kanser öyküsü risk faktörü olarak bulunmamıştır ($p>0.05$) (76,83,84). Bizim çalışmamızda da malignite öyküsü enfeksiyon gelişimi için risk faktörü olarak bulunmamıştır ($p=0.159$).

Ülkemizden Zarakolu ve ark. KDK kolonize ve enfekte hastaları inceledikleri çalışmalarında önceden karbapenem kullanımını enfeksiyon gelişiminde tek risk faktörü olarak belirleyerek, antibiyotik kullanımı, özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı KDK kolonizasyonu ve/veya enfeksiyonu konusunda önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (91). Wu ve ark. tarafından yapılan çalışmada karbapenem ve glikopeptid kullanımı KDKp gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (92). Hyle ve ark. ABD'de yaptıkları çalışmada; son

30 gün içinde beta-laktam antibiyotik ve karbapenem kullanımı, ertapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonu için risk faktörü olarak rapor edilmiştir (93). Bunun aksine Kofteridis ve ark. 2014'te yaptığı çalışmada ise KDKp enfeksiyonu gelişmesi ile antimikrobiyal tedavi arasında ilişki bulunmamıştır (89).

2009'da yapılan bir çalışmada sefalosporin, metronidazol, kinolon, glikopeptid, makrolid ve penisilin grubu antimikrobiyal kullanımı kolonizasyonu etkilemezken, karbapenem kullanımı antibiyotiklere dirençli bakterilerin kazanımı için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (85). Çin'de yapılan bir araştırmada karbapenem, sefalosporin, kinolon ve aminoglikozit kullanımı kolonizasyonu etkilemezken, vankomisin ve antifungal ajan kullanımı KDGNB kolonizasyonu gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (95). Yoğun bakım hastalarıyla yapılan çalışmanın çoklu analizinde, KDGNB kolonizasyonunu imipenem kullanımının 7.8 kat arttırdığı belirtilmiştir (96).

Ülkemizde Dizbay ve ark. çalışmasında ise; 3 ay öncesinde antibiyotik kullanımının özellikle imipenem ve sefaperozan sulbaktam kullanımının KDKp gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, diğer antibiyotiklerle KDKp arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir (97). 2012'de Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, karbapenem, kinolon, sefalosporin, colistin, aminoglikozit, glikopeptid, metronidazol, tigesiklin ve linezoid kullanımı YBÜ'de karbapenem dirençli Gram negatif bakteri kolonizasyonu gelişimi için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda da oranlara bakıldığında başta karbapenem ve sefalosporin grubu (%92.7'ser) olmak üzere antifungaller (%70.7) ve glikopeptid yapılı antibiyotik grubu (%61) enfeksiyon gelişen hastalarda en sık kullanılan antimikrobiyaller olarak görülmüştür.

Çalışmamızda KDKp ile rektal kolonizasyonun tespit tarihi yoğun bakıma yatan hastalar için hastaneye internasyondan sonra ortalama 52.4 gün, hematoloji servisine yatan hastalar için ortalama 47.5 gün ($p=0.715$), tüm hastalar içinse ($n:100$) hastaneye yatıştan sonra ortalama 50,9 gün idi. KDKp etkenli enfeksiyon gelişen grubu incelediğimizde, kolonizasyonun tespit edilme tarihinden ortalama 22.7 (1-128) gün, hastaneye yatış tarihinden ise ortalama 85.5 (12-404 gün) gün sonra hastalarda enfeksiyon geliştiği saptandı. KDKp ile kolonizasyon sonrası enfeksiyon gelişimini değerlendiren üç çalışmada ise enfeksiyon gelişiminin kolonizasyon

tespitinden sonra ortalama 20 gün (83), 19 gün (84) ve 11 gün (76) olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda hastaneye yatıştan kolonizasyon gelişimine kadar olan süre, kolonizasyondan enfeksiyon gelişimine kadar olan süreden yaklaşık 3 kat fazla görüldü. Bu sonuç, KDKp ile kolonize olan hastalarda enfeksiyon gelişiminin daha kısa sürede olabileceğini düşündürülebilir. Ancak bu hipotezin geçerliliği daha kapsamlı çalışmalar ile araştırılmalıdır.

Kaynakları incelediğimizde yoğun bakım ünitesinde yatışın enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığına dair birçok çalışma görmektedir. Ancak bizim çalışmamız, diğer servislerdeki yoğun antibiyotiğe maruz kalan, invaziv girişim uygulanan, uzun süre yatarak tedavi gören hastaların hepsinin taranmaması nedeni ile hematoloji ve yoğun bakım üniteleriyle sınırlı kalmıştır. Dahil edilen hastaların %70 i YBÜ’nde takip edilmiş ve yoğun bakıma yatış, enfeksiyon gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmamıştır ($p=0.143$).

Çalışmamızda klinik izolatlarında KDKp üremesi olan hastaların rektal ve klinik örneklerinin ($n=41$) antibiyogramlarını karşılaştırdığımızda, %48.7’sinin tamamen aynı antibiyotik duyarlılığına sahip olduğu saptandı. Rektal örneklerin %34.1’i, enfeksiyon kaynağı olan örneklerin ise %21.95’inin antibiyogram sonuçları pan rezistan olarak değerlendirildi. (Daha önceki metinlerde bahsedildiği üzere (19) otomatize sistemlerde kolistin duyarlılığı ve direnç belirlemede major hataların olmasından dolayı, referans yöntem sıvı mikrodilüsyon yöntemidir. Otomatize sistemden alınan sonuçlar sıvı mikrodilüsyon ile doğrulanmalıdır. Laboratuvarımızda sıvı mikrodilüsyon çalışılmadığından dolayı kolistin duyarlılığı çalışmaya dahil edilmedi. Bu yüzden pan rezistan terimini tigesiklin dahil elimizdeki tüm antibiyotiklere dirençli bakteriyi ifade etmek için kullandık). 2014 yılındaki izolatlarda panrezistan sonuç yok iken 2015’te 1, 2016’da ise 22 tane vardı. Klinik izolat ve panrezistan antibiyogram sonucu sayısının her geçen yıl arttığı görüldü.

Enfeksiyon gelişen hastaların izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık profillerine baktığımızda, rektal ve klinik örnek duyarlılık oranlarının sırasıyla en sık Amikasin (%61 - %65.9) , Tigesiklin (%22 – 29.3) ve Gentamisin (%22 - %22) olduğunu tespit ettik. Ayrıca rektal ve klinik örneklerin antibiyogramları karşılaştırıldığında %48.7’sinin tamamen aynı antibiyotik duyarlılığına sahip olduğunu gördük. Bu konuyla ilgili literatürde rektal ve klinik izolatların

antibiyoqram sonuçlarının birlikte karşılaştırılarak değerdendirildiğı bir çalışma bulamadık.

Vakaların yıllara göre dağılımını incelediğimizde 2014 yılında 20 rektal taşıyıcının 6'sında, 2015 yılında 30 rektal taşıyıcının 14'ünde, 2016 yılında 50 rektal taşıyıcının 21'inde enfeksiyon geliştiğı görülmüştür. Taşıyıcılık sonrası enfeksiyon gelişme oranlarına bakıldığında ise 2014 yılında %30, 2015 yılında %46.6, 2016 yılında %42 saptanmıştır. Hem rektal taşıyıcıların hem enfeksiyon olgularının sayısı YBÜ'nde yıllar içinde giderek artarken, Hematoloji servisinde 2014 yılından sonra azalma görülmektedir. Bu durum 2015 yılında Hematoloji servisindeki yatak sayısının azaltılması, dolayısıyla yatan hasta sayısının azalması ile ilişkili olabilir.

Yalnızca klinik kùltürlere güvenmek, KDKp taşıyıcılarının çoğunu tespit etmeyecektir (100). Bu nedenle, yüksek KDKp taşıma riski altında olan hastaların aktif gözetimi şiddetle tavsiye edilir (56, 82). Bu mikroorganizmalarla kolonize olan çoğı hasta, belirti vermeden kalmasına rağmen enfeksiyonlar, yara ve aletlerin kontaminasyonu ve bağırsaktan translokasyon sonucu oluşur (101).

CDC tarafından 2009'da yayınlanan ve tüm bakım hastanelerinde uygulanması istenen önerilerden bazıları şunlardır: “Her hastane bir önceki 6-12 aylık döneme ait Mikrobiyoloji Laboratuvarı raporlarını o dönemde karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izole edilip edilmediğı yönünden gözden geçirmelidir. Eğer karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izole edilmiş ise yüksek riskli ünitelerde yatan hastalardan sürveyans kùltürü alınarak bir nokta prevalans çalışması yapılmalı ve yeni vakaların varlığı araştırılmalıdır. Yeni vaka saptanması durumunda periyodik olarak aktif sürveyansa devam edilmelidir. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae ile kolonize veya infekte olduğı saptanan hastalar temas izolasyonuna alınmalıdır” (11).

Yapılan çalışmalarda, enfeksiyon gelişiminin kontrolünde çok yönlü mücadele programları ile, örneğın sağık personeli eğitimi, yeterli hijyenin sağılanması, izolasyon önlemleri, aktif sürveyans, uygun dezenfeksiyon, antimikrobiyal kullanım politikalarında revizyonlar gibi, ne kadar başarılı sonuçlar elde edildiğı ve edileceğı defalarca kanıtlanmıştır (102). KDKp' nın yaygın olduğı New York'ta bir üniversite hastanesinin 10 yataklı yoğun bakım ünitesinde bu bakterilere yönelik enfeksiyon kontrol programı başlatılmış, program öncesi ve

sonrasında saptanan olgu sayısında anlamlı derecede azalma olduğu gözlenmiştir. Program öncesinde, yeni vaka sayısı 977/1000 hasta günü iken, program uygulandıktan sonra yeni vaka sayısı 3.7/1000 hasta günü ($p<0.001$) olarak saptanmıştır (103).



SONUÇ VE ÖNERİLER

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

Dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonların önlenmesinde enfeksiyon kontrol yöntemleri mutlaka uygulanmalıdır.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Özinel MA. Enterobacteriaceae. Topcu Willke A, Söyletir G, Doganay M (yazarlar). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 4. baskı. Nobel Tıp Kitap Evi;2017:1853-95
2. Çiftci İH, Karakece E, Aşık G, Demiray T, Er H. Karbapenemdirençli Klebsiella pneumoniae suşlarında OXA-48 ve KPC varlığının araştırılması. Ankem Derg. 2013;27(2):49-54
3. Jacoby, G.A. and L.S. Munoz-Price, The new beta-lactamases. N Engl J Med, 2005. 352(4): p. 380-91.
4. Kim, S.Y., et al., Prevalence and mechanisms of decreased susceptibility to carbapenems in Klebsiella pneumoniae isolates. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007. 57(1):p.85-91
5. Metan G, Akova M. Reducing the impact of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae on vulnerable patient groups: what can be done? Curr Opin Infect Dis. 2016 ;29(6):555-560.
6. Sarı AN, Çavuş SA, Gülay Z. Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae Üyelerinin Rektal Sürüntü Örneklerinden Saptanmasında BD MAX TM CRE Yönteminin Etkinliği. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2016; 46(3):112-21
7. Us E, Tekeli A, Arikan OA, Dolapci I, Sahin F, Karahan ZC. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains isolated between 2004-2007 in Ankara University Hospital, Turkey. Mikrobiyoloji bulteni. 2010;44(1):1-10
8. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 ;34(1):1-14
9. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67(7):1597-606

10. French CE, Coope C, Conway L, Higgins JP, McCulloch J, Okoli G, Patel BC, Oliver I. Control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae outbreaks in acute settings: an evidence review. *J Hosp Infect.* 2017; 95(1):3-45
11. Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae in acute care facilities. (2009) MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 58 (10), 256-260.
12. Erdem B. Enterobacteriaceae In: Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö (eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Güneş Kitabevi. 1999:471-517.
13. Zarakolu IP. Enterobacteriaceae. Us AD, Başustaoğlu A, editors. Tıbbi Mikrobiyoloji: Pelikan Yayıncılık; 2016. p. 258-72.
14. Winn Jr W, Allen S, Janda W, et al. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. Koneman EW (ed). 6th edi. 2006:212-27.
15. Bilgehan H.: Enterobacteriaceae Familyası. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları Kitabı, İzmir, 2000, 1-103
16. Podschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors *Clin. Microbiol. Rev.* 1998 ; 11(4): 589-603.
17. Reynolds HY, Pneumonia due to Klebsiella In: Wyngaarden JB Smith LH. Eds. Cecil Textbook of Medicine. 16th ed. Philadelphia Saunder 1982: 1430-2
18. Magiorakos AP, et al. Multidrug-resistant, extensively drugresistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
19. www.eucast.org Recommendations for colistin (polymyxin E) MIC testing - joint EUCAST and CLSI recommendation (22 March, 2016)
20. Haeggman S, Löfdahl S, Burman LG. An allelic variant of the chromosomal gene for class A beta-lactamase K2, specific for Klebsiella pneumoniae, is the ancestor of SHV-1. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41: 2705-2709
21. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, Fadda G, Cauda R. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamaseproducing Klebsiella pneumoniae: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):498-504

22. Andraca R, Edson RS, Kern EB. Rhinoscleroma: a growing concern in the United States? Mayo Clinic experience. MayoClin Proc. 1993;68:1151-115
23. Yao JDC, Moellering RC. Antibacterial agents. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, Manual of Clinical Microbiology, Washington DC. ASM press 2007; 1077-113
24. Doi Y, Chambers H. Other beta lactam Antibiotics In Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th Ed., Saunders. 2015;293-7,8
25. Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current status of newer carbapenems. Curr Med C Yang Y, Bhached N, Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem Permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. J Antimicrob Chemother 1995;35:75-84
26. Jackson JJ, Kroop H. Beta-lactam antibiotics induced release of free endotoxin: Invitro comparison of penicillin-binding protein (PBP)2-specific imipenem and PBP3- specific ceftazidim. J Infect Dis 1992;165:1033-41 hem 2009;16:564-575.
27. Yoshimura F, Nikaido H. Diffusion of beta-lactam antibiotics. Pharmacol Ther 1985;27:197-231.
28. Calderwood SB. Combination beta-lactamase inhibitors, carbapenems, and monobactams. [http://www.uptodate.com/contents/combination-beta-lactamase-inhibitors carbapenems and monobactams?source=search_result&search=carbapenems&selectedTitle=2~150](http://www.uptodate.com/contents/combination-beta-lactamase-inhibitors-carbapenems-and-monobactams?source=search_result&search=carbapenems&selectedTitle=2~150), (Son Güncellenme Tarihi: 20.01.2015)
29. Edwards JR. Meropenem: a microbiological overview. J Antimicrob Chemother 1995;36:1-17.
30. White Friedrich L, Burgess D, Warkentin D, Bosso J. Comparative in vitro pharmacodynamics of imipenem and meropenem against Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:904-8
31. Ayşe Yüce, Klimik Dergisi Cilt 14, Say: 2 2001, s: Antimikrobik İlaçlara Direnç Kazanma Mekanizmalar
32. Gülay Z. Antimikrobiyal ilaçlara Direnç. In Ustaçelebi Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi. 1999;91-108.
33. Deniz G. (2004) Gram negatif bakterilerde antibakteriyel direnç mekanizmaları, önemli ve sorunlu Gram negatif bakteri enfeksiyonları, 69-83.

34. Malouin, F, Bryan, L.E. (1986) Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 30 (1), 1-5.
35. bg, s. (1989) resistance to beta-lactam antibiotics mediated by alterations of penicillin-binding proteins. *handbook of experimental pharmacology*, 1-5.
36. Sanders, C.C. (1992) beta-Lactamases of Gram-negative bacteria: new challenges for new drugs. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 14 (5), 1089-1099
37. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21 st century: Characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat. *Clin Microbial Rev* 2001;14:933-51.
38. Cornaglia G, Mazzariol A, Fontana R. The astonishing complexity of antibiotics resistance. *Clin Microbial Infect* 2000;6(Suppl 3):93-4.
39. Pool K. Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2200-23.
40. Gür D. Beta-laktamazların sınıflandırılması. *Flora Dergisi* 1996;1:80-6
41. 41. Livermore, D.M. (1995) beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology reviews*, 8 (4), 557-584
42. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(3):969-76
43. Deniz Gür(1997) hastane enfeksiyonlarında önem kazanan Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnç mekanizmaları. *Hastane enfeksiyonları*, 1, 38-45
44. Shibata, N., Doi, Y., Yamane, K., Yagi, T., Kurokawa, H., Shibayama, K. ve diğerleri. (2003) PCR typing of genetic determinants for MBL and integrases carried by Gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *Journal of clinical microbiology*, 41 (12), 5407-5413.
45. Webber, M.A, Piddock, L.J. (2003) The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 51 (1), 911
46. Bradford PA, Urban C, Mariano N, Projan SJ, Rahal JJ, Bush K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(3):563-9

47. Rasmussen, B.A., Bush, K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1997; 41 (2), 223-232
48. Chen LR, Zhou HW, Cai JC, Zhang R, Chen GX. Combination of IMP-4 MBL production and porin deficiency causes carbapenem resistance in a *Klebsiella oxytoca* clinical isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 ;65(2):163-7.
49. Gülay Z. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Beta laktamlara ve Karbapenemlere direnç. *Hastane İnfek Derg*,(5). 2001:210-29
50. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(10):1791
51. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: types and molecular epidemiology. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2014;32:4-9.
52. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(3):440-58
53. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(4):1151-61.
54. Wolter DJ, Kurpiel PM, Woodford N, Palepou M-FI, Goering RV, Hanson ND. Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the novel KPC variant KPC-5 and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(2):557-62.
55. Hidalgo-Grass C, Warburg G, Temper V, et al. KPC-9, a novel carbapenemase from clinical specimens in Israel. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(11):6057-9.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). (November 2015 Update) Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/cre-guidance-508.pdf> Accessed May 5, 2017.
57. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991; 35(1): 147-51.
58. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):306-25.

59. Güran M. Karbapenemaz Enzimleri: Türkiye'deki Durum Üzerine Bir Derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2016;36(2):98-105.
60. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *BioMed research international*. 2014;2014.
61. Poirel L, Özdamar M, Ocampo-Sosa AA, Türkoglu S, Ozer UG, Nordmann P. NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* now in Turkey. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(5):2784-5.
62. Kilic A, Baysallar M. The first *Klebsiella pneumoniae* isolate co-producing OXA-48 and NDM-1 in Turkey. *Annals of laboratory medicine*. 2015;35(3):382-3.
63. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(1):15-22
64. Management of bloodstream infections by infection specialists: an international ESCMID cross-sectional survey. Diallo K. 2018 *int J antimicrobial agents*
65. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(11):4943-60.
66. Medeiros, A.A. (1997) Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24 Suppl 1, S19-45
67. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(1):20-51
68. Pagès J-M, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nature Reviews Microbiology*. 2008;6(12):893-903
69. Budak S, Aktaş Z, Erdem H. Enterik Gram-negatif bakterilerde laboratuardan kliniğe karbapenemazlar. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2012;1:11
70. Hekimoğlu Ş. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae ile Rektal Kolonizasyon Oluşumuna Antibiyotik Kullanımının Etkisi ve Karbapenemaz Varlığının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Ankara 2018
71. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-

producing Gram-negative bacteria KonstantinosPontikis International Journal of Antimicrobial Agents Volume 43, Issue 1, January 2014, Pages 52-59

72. Doron Y. Association Between Empirical Antibiotic Treatment and Mortality in Severe Infections Caused by Carbapenem-resistant Gram-negative Bacteria: A Prospective Study; Clinical Infectious Diseases, Volume 67, Issue 12, 2018, Pages 1815–1823
73. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. Vardakas KZ, int J Antimicrobial Agents 2018 April
74. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 597–602.
75. Bush K. Alarming beta-lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Curr Opin Microbiol 2010; 13: 558–564.
76. V. Schechner, T. Kotlovsky, M. Kasma Asymptomatic rectal carriage of blaKPC producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: who is prone to become clinically infected? Clin Microbiol Infect. 2013 May;19(5):451-6
77. Tabah A, Koulenti D, Laupland K Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. Intensive Care Med. 2012 Dec;38(12):1930-45
78. Bonten MJ, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 193–200.
79. Coello R, Glynn JR, Gaspar C, Picazo JJ, Fereres J. Risk factors for developing clinical infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) amongst hospital patients initially only colonized with MRSA. J Hosp Infect 1997; 37: 39–46.
80. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29: 404–409.
81. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33: 14–19.

82. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G et al. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 102–111.
83. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with with carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Am J Infect Control* 2011; Sep 8
84. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Dec;20(12):1357-62.
85. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4264-4269
86. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, et al. Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1488-1495.
87. A. Volkan, Karbapenem Dirençli *Escherichia Coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* ile enfeksiyon veya Kolonizasyon için Risk Faktörleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, iç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011
88. Ezin Ö. Yoğun Bakım Hastalarında Rektal Sürüntü Örneklerinden izole edilen KDKp ve *E.Coli* suşlarının araştırılması, Dicle ün. Tıp fakültesi, Uzmanlık tezi, Diyarbakır 2016
89. Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, Maraki S, Christidou A, Mantidakis E, Samonis G. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization: a case-case-control study. *J Infect Chemother.* 2014;20(5):293-7.
90. Caballero S, Carter R, Ke X, et al. Distinct but Spatially Overlapping Intestinal Niches for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* and Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS Pathog* 2015 3;11(9): 120 e1005132
91. Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, Al-Zahrani IA, Day KM, Atmaca O, Boral B, Cakir B, Perry JD, Akova M. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;5(4):466-70.

92. Wu D, Cai J, Liu J. Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *South Med J*. 2011 ;104(2):106-10.
93. Hyle EP, Ferraro MJ, Silver M, Lee H, Hooper DC. Ertapenem-resistant Enterobacteriaceae: risk factors for acquisition and outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(12):1242-9.
94. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, Fishman NO, Bilker WB, Mao X, Lautenbach E. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1317-24.
95. Zhao ZC, Xu XH, Liu MB, et al. Fecal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a Chinese university hospital. *Am J Infect Control* 2014; 42: e61-4.
96. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, et al. Emergence of imipenem-resistant Gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1488-1495
97. Dizbay M, Guzel Tunccan O, Karasahin O, Aktas F. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. infections in a Turkish university hospital: epidemiology and risk factors. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(1):44-9
98. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67: 296-281
99. Akgul F. Karbapenem Dirençli *Klebsiella Pneumoniae* Enfeksiyonunun Risk Faktörleri ve Mortalite ile İlişkisi, Uzmanlık tezi, Samsun 2015
100. Calfee D, Jenkins SG. Use of active surveillance cultures to detect asymptomatic colonization with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 966–968
101. Donskey CJ. Antibiotic Regimens and Intestinal Colonization with Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2: s 62-69.
102. Crespo, M.P., Woodford, N., Sinclair, A., Kaufmann, M.E., Turton, J., Glover, J. ve diğerleri. (2004) Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *Journal of clinical microbiology*, 42 (11), 5094-5101.

103. D. Landman, J. K. Salvani, S. Bratu, and J. Quale Evaluation of Techniques for Detection of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Stool Surveillance Cultures *Journal Of Clinical Microbiology*, Nov. 2005, Vol. 43, No.11,p. 5639–5641.
104. Management of bloodstream infections by infection specialists: an international ESCMID cross-sectional survey. Diallo K. 2018 *int J antimicrobial agents*



ÖZGEÇMİŞ

Dr. Pınar ÇAKMAK

1985'te	Mersin'de doğdum.
1991-1996	Silifke Cumhuriyet İlkokulu'nda,
1996-2000	Silifke Anadolu Lisesi'nde,
2000-2003	Mersin Fen Lisesi'nde
2003-2009	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim hayatımı tamamladım.
Ekim 2009 – Kasım 2010	İstanbul Çekmeköy AÇSAP Merkezi'nde pratisyen doktor olarak görev yaptım
Aralık 2010 – Ekim 2011	İstanbul Ümraniye ASM'de Aile Hekimi olarak görev yaptım
Kasım 2011 – Mart 2012	İstanbul Çekmeköy TSM'de pratisyen olarak çalışarak mecburi hizmetimi tamamladım.
Ocak 2013	İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde asistanlık eğitimime başladım,
2013-2019	SBÜ Okmeydanı SUAM Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde asistanlık eğitimimi tamamladım.

İletişim:

e-posta adresi: femoralarter@hotmail.com