

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

HASTANEDE YATAN HASTALARDA KARBAPENEM  
DİRENÇLİ *KLEBSIELLA* KOLONİZASYONU: RİSK  
FAKTÖRLERİ VE DİRENÇ GENLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI

DR. TAHİR TANER KİRAZOĞLU

DANIŞMAN  
PROF. DR. KENAN MİDİLLİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

İSTANBUL-2018

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gökhan AYGÜN'e

Uzmanlık eğitim ve öğrenimimin başladığı günden itibaren derin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin planlanması, yürütülmesi ve yönlendirilmesinde yardımcı olan, akademik desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Kenan MİDİLLİ'ye

Eğitim ve öğrenimim süresince çok emekleri geçen değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Bekir S. KOCAZEYBEK, Prof. Dr. Arif KAYGUSUZ, Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI, Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ, Prof. Dr. Hrisi BAHAR TOKMAN, Prof. Dr. Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR, Prof. Dr. Mustafa ASLAN, Prof. Dr. Sevgi ERGİN, Doç. Dr. Erdal POLAT, Doç. Dr. Suat SARIBAŞ, Doç. Dr. Pelin YÜKSEL MAYDA, Doç. Dr. Reyhan ÇALIŞKAN'a

Eğitim ve öğrenimime çok emekleri geçip emekliye ayrılmış olan değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Müzeyyen MAMAL TORUN'a ve Sayın Prof. Dr. Mustafa SAMASTI'ya,

Tezimin her aşamasında, ayrıca eğitim ve öğrenimim sürecinde verdiği destek ve yardımları için Dr. Mert Ahmet KUŞKUCU'ya

Her zaman, her konuda yanımda olan sevgili arkadaşlarım;

Dr. Nilşen GÜNEY, Dr. Şule ÇELİK, Dr. Fatma İSLAMOĞLU, Dr. Esmâ AKKOYUN BİLGİ, Dr. Sema TURAN UZUNTAŞ, Dr. Vicdan ŞEMEN, Dr. Sezer TOPRAK, Dr. Zafer HABİP, Dr. Nurhadiye KURU, Dr. Fadime YILMAZ, Dr. Selcan AKYOL, Dr. Elvin PAZAR YILDIRIM, Dr. Mehrdad ATAEL, Dr. Seher AKKUŞ, Dr. Yeşim ÖZTÜRK BAKAR, Dr. Münevver SADUNOĞLU GÜLER, Dr. Burçin ÖZALP, Dr. Hanife TUTAN, Dr. Noor HUSSAİN'e, Dr. Hatice YAŞAR'a Msc. Nergiz İMAMOVA, Msc. Eylül Yağmur DOĞANTÜRK, Msc. Zeynep TANER, Msc. Harika Öykü DİNÇ, Msc. Okan AYDOĞAN, Msc. Halit Tokman'a, YLÖ Ebru YÜCEBAĞ'a,

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında ve yine eğitim öğrenim sürecim boyunca yardımlarını esirgemeyen çok değerli arkadaşlarım, Nida (KÜÇÜK) AYDIN ve Muhammet AYDIN'a,

Tezimin istatistik aşamalarının tamamında yardımlarını esirgemeyen Fakültemiz Halk Sağlığı Anabilim Dalından değerli hocam Sayın Doç. Dr. Günay CAN'a,

Saha çalışması organizasyonunda ve formların doldurulmasında aktif görev alan CTF Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi çalışanlarına ve oluşturdukları ekip çalışanlarına ve yine aktif katkılarının yanında verilerin kullanımına izin veren CTF Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi Başkanı'na teşekkür ederim.

Destek ve yardımları için sevgili Nuray KÜRK, Tuba SOYSAL, Fatmagül AKTEMUR, Gülter SÜRMEİ'ye, Erdem GÜVEN, Mustafa KIRKAN, Orhan YATMAZ, Nihat DOĞAN, Yılmaz TAŞDEMİR'e, Mehmet EBREK'e ve mikrobiyolojide çalışan arkadaşlarıma,

Sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER .....	İV
TABLolar LİSTESİ.....	Vİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	Vİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	Vİİİ
ÖZET .....	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. <i>ENTEROBACTERIACEAE</i> ve <i>KLEBSIELLA</i> cinsi .....	2
2.1.1. <i>Klebsiella</i> cinsi:.....	3
2.1.1.1. Sınıflandırma:.....	3
2.1.1.2. Morfolojisi ve boyanma özellikleri.....	4
2.1.1.3. Kültür özellikleri, izolasyonu ve tanımlama .....	4
2.1.1.4. Biyokimyasal Özellikleri .....	5
2.2. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER .....	6
2.2.1. Karbapenemler .....	6
2.2.1.1. Karbapenem Direnci ve Karbapenemaz.....	6
2.2.1.2. Karbapenemazların sınıflandırılması .....	7
2.2.1.3. Karbapenem Dirençli <i>Klebsiella</i> ile gelişen enfeksiyonların kontrolü .....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Gereçler.....	14
3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Aletler .....	14
3.1.2. Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeleri.....	14
3.2. Yöntem.....	15
3.2.1. Moleküler Yöntemler ile Karbapenemaz Genlerinin İncelenmesi .....	16
3.2.1.1. PCR Ürünlerinin Analizi:.....	18
3.2.2. İstatistiksel Analizler: .....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA .....	29

KAYNAKLAR .....	35
FORM 1: .....	40
ETİK KURUL KARARI .....	41
ÖZGEÇMİŞ .....	42



**TABLULAR LİSTESİ**

Tablo 1: <i>Klebsiella</i> türlerinin sınıflandırılması (8, 9).....	4
Tablo 2: Substrat ve inhibisyon profillerine göre karbapenemazlar.....	8
Tablo 3: Karbapenem direncinin saptanmasında kültür ve moleküler teknikler .....	10
Tablo 4: Polimeraz zincir reaksiyonu karışımı .....	17
Tablo 5: Polimeraz zincir reaksiyonu ısı profili .....	17
Tablo 6: Tez çalışmasında kullanılan primerler .....	18
Tablo 7a: Örneklere ait çoklu PCR sonuçları .....	21
Tablo 7b: Örneklere ait çoklu PCR sonuçları .....	22
Tablo 7c: Örneklere ait çoklu PCR sonuçları .....	23
Tablo 8: KDK kolonizasyonu yönünden temel demografik özellikler ve epidemiyolojik faktörler.....	24
Tablo 9: Sorgulanan risk faktörleri yönünden değerlendirme .....	25
Tablo 10: Gözlemlenen risk faktörleri yönünden değerlendirme .....	26
Tablo 11: VRE kolonizasyonu ile KDK kolonizasyonu arasındaki ilişki .....	27
Tablo 12: Antibiyotik kullanım öyküsü ve KDK kolonizasyonu .....	28

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1: *bla*-NDM, *bla*-OXA-48, *bla*-IMP pozitif kökenlere ait HRM sonuç örnekleri 20
- Şekil 2a: Örneklere ait jel elektroforez sonuçları, 100 bp *ladder* ..... 21
- Şekil 2b: Örneklere ait jel elektroforez sonuçları, 100 bp *ladder* ..... 22
- Şekil 2c: Örneklere ait jel elektroforez sonuçları, 100 bp *ladder* ..... 23



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AD : Anabilim Dalı
- AmpC : AmpisilinazC
- BD ® : Becton Dickinson®
- bla* : beta-laktamaz
- CAESAR : Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Denetimi (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance)
- (RAPIDEC®) CarbaNP: Karbapenemaz üreten bakteriler için hızlı, güvenilir bir test.  
<http://www.biomerieux-diagnostics.com/rapidec-carba-n>
- CDC : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığına bağlı) (Centers for Disease Control and Prevention)
- CTF : İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
- CTX-M : Sefotaksimaz (cefotaximase)
- D : Dextro (sağ)
- DNA : Deoksi Ribo Nükleik Asit
- DNaz : Deoksi Ribo Nükleaz (enzimi)
- dNTP : Deoksinükleotidtrifosfat
- DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü (WHO)
- EDTA : Etilen diamin tetra asetik asit (Etylene Diamine Tetra Acetic acid)
- EMB agar : Eosin Metilen Blue agar
- ERCP : Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (Endoscopic retrograde cholangio pancreatography)
- EUCAST : Avrupa Antimikrobiyal Duyarlık Test Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
- Fw : Düz yönlü primer
- GES beta-lactamase: Guiana genişlemiş spektrumlu beta-laktamazı (Guiana Extended Spectrum beta-lactamase)
- GIM : German imipenemazı (German Imipenemase)
- HEKK : Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi
- HRMC : Yüksek çözünürlüklü erime eğrisi (High Resolution Melting Curve)

IMI	: İmipenem hidrolize eden beta-laktamaz (Imipenem hydrolysing beta lactamase)
IMP	: İmipenemaz (Imipenemase)
KDE	: Karbapenem Dirençli <i>Enterobacteriaceae</i>
KDK	: Karbapenem Dirençli <i>Klebsiella</i>
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
L	: Levo (sol)
MALDI-TOF MS:	Matrix Assisted Laser Desorption/ Ionization Time of Flight Mass Spectrometry
mCIM	: Modifiye karbapenem inaktivasyon yöntemi (Modified Carbapenem Inactivation Method)
MHA besiyeri	: Mueller Hinton Agar besiyeri
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
µ,µL	: mikron, mikrolitre
NAT	: Nükleik Asit Teknolojileri
NDM	: Yeni Delhi metallo-beta-laktamaz (New Delhi Metallo-beta-lactamase)
NMC	:Metalloenzim olmayan karbapenemaz (Non Metalloenzyme Carbapenemase)
ONPG	: Orto nitro fenil beta D galaktopiranozid
OXA-48	: Oksasilinaz-48
PBP	: Penisilin bağlayıcı protein
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction)
PYR	: Pirolidonil arilamidaz (pirolidonil aminopeptidaz olarak da adlandırılır)
R koloni	: Pürtüklü (rough) koloni
Rev	: Ters yönlü primer
RNA	: Ribo Nükleik Asit
rRNA	: Ribozomal RNA
S koloni	: Düz (smooth) koloni
SBİE	: Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyonlar
SME	: <i>Serratia marcescens</i> enzimleri ( <i>Serratia marcescens</i> Enzymes)

- SIM : Seul imipenemazı (Seoul Imipenemase)
- SPM : Sao Paulo metallo-beta-laktamaz (Sao Paulo Metallo-beta-lactamase)
- SVK : Santral Venöz Kateter (-izasyon)
- Taq DNA polimeraz: *Thermus aquaticus* ' tan elde edilen DNA polimeraz enzimi
- VIM : Verona integron kodlu metallo-beta-laktamaz (Verona Integron-encoded Metallo-beta-lactamase)
- VRE :Vankomisine dirençli enterokok (Vancomycin Resistant *Enterococcus*)
- YBÜ :Yoğun Bakım Ünitesi



## ÖZET

Kirazoğlu, T.T. (2018). Hastanede Yatan Hastalarda Karbapenem Dirençli *Klebsiella* Kolonizasyonu: Risk Faktörleri ve Direnç Genlerinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

KDK (Karbapenem dirençli *Klebsiella*), hızla artış gösteren, mortalitesi yüksek en önemli hastane enfeksiyonu etkenidir. Bu etkenle mücadelede yayılımın önlenmesine çalışmak en etkili yaklaşım olarak belirtilmektedir. Çalışmamızda hastanede yatan hastalarda KDK kolonizasyonunu, karbapenem direncinin olası mekanizmalarını araştırılıp, KDK yönünden riskli hastaların belirlenmesi amaçlandı.

Çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Nisan 2016'da nokta prevalans yöntemi ile gerçekleştirildi. Anket formu doldurulan, rektal sürüntü örneği alınan hastalarda üreyen *Klebsiella* cinsi bakteriler, MALDI-TOF MS ile tanımlandı, EUCAST(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kriterlerine göre meropenem ve/veya imipenem diskleriyle dirençli bulunanlar KDK olarak isimlendirildi. Bu örneklerden multiplex-PCR'la karbapenemaz genleri araştırıldı. Hastalarda VRE kolonizasyonu da araştırıldı. Risk faktörleri, formlardaki veriler kullanılarak Pearson Ki-Kare testiyle değerlendirildi.

Toplam 672 kişi çalışmaya dahil edildi, 22'sinde(%3,2)KDK kolonizasyonu saptandı. Bunların 8'inin *bla*-OXA-48(%36), 6'sının *bla*-NDM(%27), 3'ünün *bla*-IMP(%13) kodlayan gen taşıdığı saptandı. Diğer 5 kökünde ise taradığımız KDK genleri bulunamadı. Erkek cinsiyet, yoğun bakım ünitesinde yatmak, yatağa bağımlılık, kateterizasyon, son bir haftalık süreçte antibiyotik kullanımı, KDK kolonizasyonu yönünden risk faktörleri olarak saptandı. VRE kolonizasyonu, hastaların 78'inde(%11,6) saptandı, bu KDK kolonizasyonu için risk faktörüydü.

Günümüzde karbapenem dirençli *Klebsiella* kolonizasyonu yoğun olarak araştırılmaktadır. Kolonize hastaların mümkün olabildiğince erken tanımlanması ve etkin önlemlerin en kısa zamanda uygulamaya geçirilmesi kritik önem taşımaktadır, bu çalışma hastanemizde daha etkili korunma-önleme stratejilerinin geliştirilmesi için

kolonizasyonun daha iyi anlaşılmasını sağlayacak kritik bilgiler elde edilmesini sağlamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Karbapenem dirençli *Klebsiella*, sürveyans kültürü, enfeksiyon kontrolü, nokta prevalansı.



## ABSTRACT

Kirazoğlu, T.T.(2018). Colonization of Carbapenem Resistant *Klebsiella*: Investigation of Risk Factors and Resistance Genes. Istanbul University, Cerrahpasa School of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul.

Recently, carbapenem resistant *Klebsiella*(CRK) emerged as an important rapidly spreading hospital acquired pathogen associated with high mortality rate. Preventing the spread is the most effective approach against CRK. We aimed to determine the CRK colonization in hospitalized patients, possible mechanisms of carbapenem resistance and the patients at risk for colonization of CRK.

The study was performed using point prevalence method at Cerrahpasa hospital in April 2016. Carbapenemase resistance genes were investigated by multiplex-real time PCR. We investigated vancomycin resistant *Enterococcus* colonization(VREC) in the patients. The significance( $p<0.05$ ) of risk factors were identified by Pearson Chi-Square using data obtained from the forms.

672 persons were included in the study. *Klebsiella* strains were identified by MALDI-TOF MS and strains resistant to meropenem and/or imipenem according to criteria of EUCAST were identified as CRK. CRK colonization was detected in 22(3,2%) patients. Eight carried *bla*-OXA-48(36%), 6 carried *bla*-NDM(27%) and 3 carried *bla*-IMP(13%). The remaining 5 isolates were negative for the investigated carbapenemases. The risk factors for the colonization with CRK were antibiotic use within last week, male gender, ICU stay, being bedridden and catheterisation. VREC was detected in 78 patients(11,6%) and was a risk factor for colonization with CRK.

The colonization with CRK is being currently investigated. The early identification of colonized patients and implementation of effective measures are critical.

**Key Words:** Carbapenem resistant *Klebsiella*, Surveillance Culture, Infection control, point prevalence.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbapenem dirençli *Klebsiella* (KDK) cinsi bakteriler, son yıllarda tüm dünyada giderek büyüyen, hızla yayılan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu bakterilerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde tedavi seçeneklerinin kısıtlı ve karbapenem direncinin önemli bir mortalite faktörü olması nedeniyle özellikle erken tanı ve yayılımının engellenmesi konusunda yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir (1,2).

Temel karbapenem direnç mekanizmaları bölgeden bölgeye değişmektedir. Bu mekanizmalar tedavi ve kontrol önlemlerinde temel farklılıklar yaratmasa da önleme politikalarına katkı sağlayabileceği düşünüldüğünden epidemiyolojik olarak saptanması ve izlenmesi, önerilen yaklaşımlardır. *bla*-KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz), özellikle Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Yunanistan'da en önemli karbapenemazken, ülkemiz ve Orta Doğu ülkelerinde en sık rastlanan direnç mekanizması *bla*-OXA-48 olarak belirlenmektedir. İlk kez 2008 yılında tanımlanan *bla*-NDM (Yeni Delhi metallo-beta-laktamaz) ise tüm dünyada ve ülkemizde artan sıklıkta bildirilen bir direnç mekanizması olarak gündeme gelmiştir (3).

Karbapenem direnci açısından en çok belirlenen risk faktörü başka bir 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 adım konumundadır. Ayrıca aktif sürveyans kültürleri ile taşıyıcıların saptanması ve bu hastalara uygulanacak dinamik yaklaşımlar, yayılım konusunda alınacak önlemlerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (4).

Bu bilgiler ışığında bu çalışma, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi gibi antibiyotik direncinin sık rastlandığı, riskli hastaların yoğun olarak bulunduğu bir sağlık merkezinde yatan hastalarda KDK yönünden risk faktörlerini belirleyerek kültür sonuçlarından önce etkin bir biçimde olası hastaları tespit etmek ve hastanede baskın direnç mekanizmalarını belirleyip kontrol uygulamalarının kültür sonuçları olmasa bile daha erken başlatılmasını sağlayacak bir yaklaşım geliştirmek amacıyla yapıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. *ENTEROBACTERIACEAE* ve *KLEBSIELLA* cinsi

*Enterobacteriaceae* ailesi çok sayıda gram-negatif çomaklardan oluşan geniş bir bakteri topluluğudur. Klinik örneklerden sıklıkla izole edilen bu bakterilerin birçoğu toprakta, suda, bitkilerde, insan ve hayvan barsaklarında bulunur (5).

Gram-negatif boyanan, 2-3 µ boyunda 0,3-1 µ eninde, katalaz pozitif, oksidaz negatif, nitratı nitrite indirgeyen çomaklardır. Birçoğu hareketli olmakla birlikte, hareketsiz üyeler de bulunmaktadır. Fakültatif anaerop olup, sporsuzdurlar. Genel üretici besiyerlerinde kolaylıkla üreyebilirler. Hepsi glukozu fermente etmekte olup glukoz dışındaki birçok karbonhidratı da asit ve gaz oluşturarak fermente ederler. Aminoasitleri dekarboksilasyon yoluyla parçalarlar. Karbonhidrat metabolizmaları ve oluşan son ürünler laboratuvar tanımlamalarında önemlidir. DNA içeriklerinde guanin/sitozin oranı (G+C) %39-59'dur. Normal barsak mikrobiyotasının önemli bir kısmını oluşturmakla beraber diğer vücut bölgelerinde pek bulunmazlar. Bir kısmı önemli nozokomiyal enfeksiyonlara yol açar. Septisemi olgularının yaklaşık %50'sinden, üriner sistem enfeksiyonlarının %70'inden fazlasından ve barsak enfeksiyonlarının önemli bir kısmından sorumludurlar (5).

Son yıllarda rRNA gen dizileme metodu ile yapılan çalışmalarda önemli değişiklikler yaşanmıştır. Oksidaz (+) olan *Plesiomonas* cinsi artık bu ailenin üyesi olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca daha önce farklı cinsler altında sınıflanan birçok bakteri başka cinsler olarak tanımlanmıştır (*Arsenophonus* spp, *Budvicia* spp, *Buttiauxella* spp, *Raultella* spp, gibi). Sık rastlanan *Enterobacteriaceae* üyeleri ve temel tanımlayıcı özelliklerinden bazıları aşağıda belirtilmiştir (6).

*Escherichia*;

*Salmonella, Shigella*;

*Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Serratia, Pantoea* (asetoin üretimi: Voges-Proskauer+)

*Yersinia (pestis, enterocolitica, ...)*;

*Edwardsiella tarda*;

*Citrobacter*;

*Proteus, Providencia, Morganella* (fenil alanin deaminaz+);

*Plesiomonas shigelloides* (oksidaz+)

### **2.1.1. Klebsiella cinsi:**

*Klebsiellae* ailesi içersinde dört cins bulunmaktadır. *Klebsiella* dışında *Enterobacter, Serratia* ve *Hafnia* cinslerinin yanına *Pantoea* cinsinin de eklenmesi önerilmiştir (7,8).

#### **2.1.1.1. Sınıflandırma:**

*Klebsiella* türlerinin sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu sınıflandırmaya göre (Grup 1’de bulunan) yapılan yeni isimlendirmede *K.pneumoniae*’nın üç alt türü belirlenmiştir. *K.pneumoniae*’ler, *K.pneumoniae* subspecies *pneumoniae* olarak isimlendirilmiştir. Diğer iki alt tür ise *K.ozaenae* ve *K.rhinoscleromatis*’tir. Ancak halen isimlendirme, önceden alışlageldiği şekilde devam etmektedir. *K.oxytoca* ise genetik olarak ayrı bir tür olarak kabul edilmiştir. Yeni taksonomik değişikliklere göre heterojen özellikteki cinste dokuz tür üç ayrı grup tanımlanmıştır (7-9).

Tablo 1: *Klebsiella* türlerinin sınıflandırılması (8, 9)

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

### 2.1.1.2. Morfolojisi ve boyanma özellikleri

Uçları yuvarlak, kısa, hareketsiz, sporsuz gram-negatif çomaktırlar. Tek tek veya ikişerli şekilde bulunurlar. Bazı *Klebsiella* türlerinin polisakkarit yapıda geniş kapsülleri vardır. Bu kapsül sayesinde besiyerinde büyük ve mukoid koloniler oluşturabilmektedirler. Koloni morfolojileri; koklara benzer şekillerde, uzun filaman şekillerde (özellikle eski kültürlerde) vs. değişiklik gösterebilirler. Genelde iyi boyanırlar. Gram boyama yöntemiyle bazı türlerde bulunan kapsüller, hücre duvarı dışında boyanmamış (bazen de düzgün boyanmamış) şekilde görülür (7-9).

### 2.1.1.3. Kültür özellikleri, izolasyonu ve tanımlama

Genel üretici besiyerlerinde 37°C ve pH 7'de iyi ürerler. Aerop ve fakültatif anaeropturlar. Sıvı besiyerlerinde homojen bir bulanıklık ve dipte müköz bir çökelti yaparak ürerler ve ortama bol kapsül maddesi salarlar. En iyi glikozlu ve kanlı

besiyerinde kapsüllenirler. Katı besiyerindeki kolonileri tipik mukoid, büyük sarımtırak gri renkte olup akışkan özelliktedir. Uygunsuz koşullarda S ve R koloni oluşturabilirler. *Klebsiella*'lar belli sıcaklık derecelerinde üreme özelliklerine göre de ayırt edilebilirler. Kültür için jeloz, kanlı jeloz ve gram-negatif ayırt edici besiyerlerine (Endo, EMB agar) ekim yapılır. Tipik kolonilerden biyokimyasal testlerle ve antiserumlarla (kapsül şişme reaksiyonu, aglütinasyon gibi) tanımlamaya gidilebilir. Biyokimyasal özelliklerin araştırılmasında ticari hazır yöntemlerden de yararlanılabilir (7-9).

#### 2.1.1.4. Biyokimyasal Özellikleri

Anaerop ve düşük oksijenli ortamda inkübe edildiklerinde karbonhidratları fermente ederler. Fakat yeterli oksijen olduğunda trikarboksilik asit siklusunu ve elektron taşıma sistemini kullanırlar. *Klebsiella*'ların karbonhidratları fermente etme özellikleri türlere göre farklılık göstermektedir. *K.pneumoniae*, glikoz, laktoz, sakkoroz, D-mannitol, salisin, inositol, sorbitol, L-arabinoz, rafinoz, L-ramnoz, maltoz, D-ksiloz, trehaloz, sellobinoz, mellobinoz, gliserol, D-mannozu fermente eder. Voges-Proskauer, ONPG, lizin dekarboksilaz testi pozitifdir; sitrat besiyerinde ürer. İndol ve H<sub>2</sub>S oluşturmazlar; oksidaz, fenilalanin deaminaz, arginin dehidrolaz, ornitin dekarboksilaz, eskülin fermentasyonu, 25°C'de DNaz oluşturma negatiftir. Metil kırmızısı pozitif suşlar çok nadirdir. *K.oxytoca* indol oluşturmaması ile *K.pneumoniae*'dan ayrılır.

*K.ozanae* ve *K.rhinoscleromatis*, metil kırmızısı pozitif olması, Voges-Proskauer testi negatif olması ve üreyi parçalamaması ile *K.pneumoniae*'dan ayrılır. *K.rhinoscleromatis* ile *K.ozanae* ayırımında, laktoz fermentasyonu, glikoz ve etkiledikleri karbonhidratlardan gaz oluşturma, sitratta üreme, lizini dekarboksile etme, ONPG testi kullanılabilir. *K.ornithinolytica* diğer *Klebsiella* türlerinden ornitini dekarboksile etmesi ile ayrılır.

*Klebsiella*'ların tür düzeyinde doğru tanımlanmasının önemi, genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz, sefalosporinaz ve karbapenemaz taşıma riski yüksek olan suşların yaygınlaşması nedeniyle daha da artmaktadır (7-9).

## 2.2. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam antibiyotikler gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ajanların başında gelmekte ve bakterisidal özellik göstermektedirler. Beta-laktam antibiyotikler, kimyasal yapılarında ortak bir beta-laktam halkası bulundurulur ve hücre duvar sentezi inhibitörleridirler. Beta-laktam halkasına bağlı olan diğer halka ve yan zincirlere göre; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri (klavulanat, sulbaktam, tazobaktam) olmak üzere beş temel sınıfa ayrılırlar (10).

### 2.2.1. Karbapenemler

#### 2.2.1.1. Karbapenem Direnci ve Karbapenemaz

Birçok non-fermenter gram-negatif bakteride, *Enterobacteriaceae* ailesinin kimi üyelerinde, bazı gram-pozitif bakterilerde tedavide kullanılabilen bazı karbapenemlere direnç görülmektedir. Bu durum toplum sağlığı açısından önemlidir. Karbapenem direnç mekanizmaları; beta-laktamaz üretimi, atım pompaları, porin ve PBP'lerin ekspresyonları ve/veya fonksiyonlarının değişimi şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kimi zaman bu mekanizmaların birden fazlası birlikte görülebilir (11).

Bu direnç mekanizmalarından “beta-laktamaz” ailesinin en geniş spektruma sahip olanları karbapenemazlardır. Bu enzimler, karbapenemlerden başka diğer beta-laktam antibiyotiklerin birçoğunu da hidrolize edebilmekte ve mevcut beta-laktamaz inhibitörlerinden de etkilenmemektedirler (12).

### 2.2.1.2. Karbapenemazların sınıflandırılması

İlk bulunan karbapenemazlar bir metal şelatörü olan EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic acid) ile inhibe oldukları için ‘metalloenzimler’ olarak isimlendirilmiştir. 1980’lerin sonunda karbapenemleri hidrolize eden, EDTA ile inhibe olmayan enzimler saptanmıştır. Dolayısıyla bu artan karbapenemazların sayısı ve çeşitliliği neticesinde sınıflandırma ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Beta-laktamazlar, ilk olarak enzimleri kodlayan nükleotid dizilerinin moleküler gruplarına göre sınıflandırılmışlardır. Buna göre Ambler sınıflaması oluşturulmuş ve beta-laktamazlar dört moleküler sınıfa ayrılmışlardır (11-14).

1. Sınıf A: Penisilinazlar
2. Sınıf B: Metalloenzimler
3. Sınıf C: Sefalosporinazlar veya AmpC
4. Sınıf D: Oksasilinazlar

İlk olarak 1988 yılında ise Bush tarafından karbapenemazları içeren fonksiyonel sınıflamalar oluşturulmuştur. Günümüzde fonksiyonel olarak; yapısal özellikleri, çinko afiniteleri, hidroliz karakterleri gözönüne alınarak bu enzimler 3 gruba ayrılırlar. Karbapenemazlar, bu fonksiyonel gruplamada Grup: 2f,3,2d’de, moleküler sınıflamada da Sınıf: A,B ve D’de yer alırlar (Tablo 2) (11-14).

**Tablo 2: Substrat ve inhibisyon profillerine göre karbapenemazlar**

Moleküler sınıf	Fonksiyonel grup	Enzim	Hidroliz profili					İnhibisyon profili	
			Penisilin	BKS	GSS	Aztreonam	Karbapenem	EDTA	Klavulanik asit
A	2f	NMC	+	+	+	+	+	-	+
		IMI	+	+	+	+	+	-	+
		SME	+	+	±	+	+	-	+
		KPC	+	+	+	+	+	-	±
		GES	+	+	+	-	±	-	+
B	3	IMP	+	+	+	-	+	+	-
		VIM	+	+	+	-	+	+	-
		GIM	+	+	+	-	+	+	-
		SPM	+	+	+	-	+	+	-
		NDM	+	+	+	-	+	+	-
D	2d	OXA	+	+	±	-	±	-	±

BKS: Birinci kuşak sefalosporinler, GSS: Geniş spektrumlu sefalosporinler, EDTA: Etilendiamin tetra asetik asit.

Karbapenem direnci ilk kez 1993'te saptanmıştır. Karbapenem direncine yol açan enzimler Ambler sınıf A (*bla*-KPC), B (*bla*-NDM, *bla*-VIM, *bla*-IMP) ve D (*bla*-OXA-48) içinde yer almaktadır. Karbapenem direnci 1990'ların ortalarından itibaren pek çok Ortadoğu ve Avrupa ülkelerinde yaygınlaşmıştır. Karbapenemazlar, karbapenemlerin yanı sıra diğer beta-laktamları da etkiledikleri için tedavi seçeneklerini ciddi bir şekilde kısıtlamaktadır. Ayrıca bu direnci taşıyan suşlar başka sınıf antibiyotiklere karşı da direnç içerebilirler. Son birkaç yıldır tüm dünyada, hem nonfermentatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) hem de enterik gram-negatif basillerin karbapenem direncinde artış görülmektedir. Bu durum en sık karbapenemleri hidrolize eden değişik beta-laktamazların yayılımına bağlıdır (3,12,15).

*Enterobacteriaceae* üyelerinde Ambler A (ör. *bla*-KPC) , B (ör. *bla*-IMP, *bla*-VIM, *bla*-NDM), D (*bla*-OXA-48 ve varyantları) sınıflarından karbapenemazlar görülmektedir. Ülkemizde en sık rastlanan karbapenemaz direnç mekanizması, varlığı uzun yıllardır bilinen *bla*-OXA-48'e bağlıdır. Ülkemiz için en önemlisi ve yaygını *bla*-OXA-48 olmakla birlikte, son yıllarda artan oranlarda *bla*-NDM-1 ve *bla*-KPC-2 enzimi de bildirilmiştir. Karbapenemazların yayılması hem hasta tedavisi hem de enfeksiyon kontrolü açısından sorun oluşturmaktadır (15-17).

EUCAST önerileri ile yapılan değerlendirmede *Enterobacteriaceae* ailesi için MİK metodu ya da disk difüzyon sonucu olarak direnç bildirilir. İmipenem, meropenem, ertapenem direncine yönelik incelemelerde bu antibiyotiklerden birine karşı direnç saptandığında karbapenem direnci konusunda laboratuvar, uyarı yazmalı, diğer karbapenemlerin sonuçlarını saptandığı gibi bildirmelidir. EUCAST önerilerinde; tarama değeri saptanan etkenler, mümkün olan doğrulama yöntemlerinden birisi (mCIM, [RAPIDEC®] Carba NP, moleküler testler) ile incelenmeli ve karbapenemaz aktivitesi saptanırsa laboratuvar bunu da raporlamalıdır. Sadece ertapenem direnci çok duyarlı olmasına rağmen özgüllüğü düşük olduğundan rutin tarama testi olarak önerilmemektedir. Doğrulama testleri kullanılamasa bile laboratuvarlar standart bir yöntemle saptanan karbapenem direncini kliniğe raporlamalıdır (18,19).

Karbapenem dirençli enterik bakterilerde MİK değerleri belirlenmeli ve bildirilmelidir. Özellikle karbapenem dozunun ve mortalite olasılığının belirlenmesinde MİK değerleri önemli bir göstergedir ve bu durum KDE (karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*) , KDK izolatlarında da gözlenmiştir (20,21). MİK saptanmasında, *Enterobacteriaceae* izolatları için sıvı dilüsyon metodu altın standarttır. Otomatize sistem sonuçları güvenilir bulunmamıştır ancak Micro Scan® (Dade Behring, USA) istisna tutulmuştur. Gradient test (E-test) de kabul edilebilir yöntemlerdendir (22).

**Tablo 3: Karbapenem direncinin saptanmasında kültür ve moleküler teknikler**

<b>Kültür</b>	<b>Moleküler</b>
<b>Avantajları</b>	
Yüksek özgüllük	Yüksek duyarlılık
Antibiyotik duyarlılıkları test edilebilir	Yüksek özgüllük
Fenotipik özellikler belirlenebilir.	Hızlı sonuç alma
Ucuz	Cansız bakterileri saptama
Özel çalışma planı gerektirmez.	Bakteriyel izolatların yüksek derecede ayırımını sağlar.
Minimum donanım ile yapılabilir.	Bakteri olmaksızın direnç paternlerinin belirlenmesine olanak verir.
Koloni morfolojisi gözlemlenebilir.	Biyogüvenlik sorunları daha az.
<b>Dezavantajları</b>	
Düşük duyarlılık.	Yalancı pozitiflik.
Cansız bakterileri saptayamaz.	Yalancı negatiflik.
Fenotipik uyumsuzluklar.	Özel donanım gerektiriyor.
Sonuç alma süresi uzun.	Eğitimli personel gereksinimi.
Biyogüvenlik sorunları.	Standardize ticari kitlerin her zaman bulunmaması.

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların taramaları kültüre ve nükleik asit teknolojilerine (NAT) dayalı yöntemlerle yapılabilir. Her iki yöntemin de kendilerine özgü üstün ve kısıtlı yönleri bulunmakla birlikte NAT'a dayalı yöntemler; sonuç alma sürelerinin kısa oluşu (72 saate karşı maksimum 2 saat), daha yüksek duyarlılık ve özgüllüklere sahip olmaları ile özellikle hastaların kolonizasyon durumlarına göre izole edilmesi/ kohortlanması şeklinde stratejilerin uygulandığı kurumlarda izlenen hedeflere ulaşılabilmesi bakımından daha üstündürler. Ayrıca kültüre dayalı yöntemlerle hastaların ve sağlık personelinin taranması hem parasal hem de eleman açısından ciddi uygulama kısıtlılıkları getirmektedir. Buna karşılık NAT'a dayalı yöntemlerin hem maliyetleri daha düşüktür hem de çok sayıda hastaya/personele uygulanabilir. Kültüre dayalı yöntemler ise bakterilerin saptanması, daha ayrıntılı direnç profillerinin

belirlenmesi, klonal ilişkinin belirlenmesi gibi bazı ek avantajlara sahiptir. Emek yoğun ve görece pahalı olabilmelerine karşın kültür temelli yaklaşımlar basit alt yapı ile de yapılabilmektedir. Tablo 3’de iki yöntemin üstünlük ve dezavantajları sunulmuştur (23-25).

### 2.2.1.3. Karbapenem Dirençli *Klebsiella* ile gelişen enfeksiyonların kontrolü

Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalar karbapenem dirençli enterik bakterilerin sıklığının arttığını göstermektedir. CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Denetimi) sürveyans verilerine göre ülkemizde kan ve BOS örneklerinden izole edilen *K.pneumoniae* ve *E.coli* izolatlarında karbapenem direnci sırasıyla % 30 ve % 3 olarak saptanmıştır (26). Hastane kaynaklı bakteriyemi izolatlarında direncin araştırıldığı çok merkezli bir çalışmada karbapenem direnci *K.pneumoniae* izolatlarında % 40, *E.coli* izolatlarında % 6,4 bulunmuştur (27).

Karbapenem dirençli enterik bakteriler, özellikle *Klebsiella* cinsi bakteriler (KDK) riskli hastaların yatırıldığı sağlık kuruluşlarında bakteriyemi, pnömoni ve üriner enfeksiyon başta olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonlara, bazen de çok ciddi salgınlara neden olmaktadır. Karbapenem dirençli bakterilerin yarattığı en büyük sorun tedavi amacıyla kullanılacak antibiyotik seçeneklerinin azlığıdır ve bu soruna kısa vadede çözüm de ufukta görünmemektedir. Kolistin bu bakterilere karşı kullanılan tek seçenek olmakla birlikte toksisite sorunu ve son yıllarda giderek artan kolistin direnci, tedavisi imkansız etkenlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bir diğer seçenek olarak görülen tigesiklin, bakteriyemik olgularda ve ağır klinik tablolarda tek başına etkin bir antibiyotik olarak düşünülememektedir. Karbapenemler eğer minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK) çok yüksek değilse tedavide kombinasyon içinde yer almakta hatta bazı olgu sunumlarında ikili karbapenem tedavisi ile bu hastalarda klinik başarı elde edilmeye çalışılmaktadır. Genelde bu uygulamalar rutin olarak uygulanacak etkin tedaviler olarak görülmemektedir (28,29).

Karbapenem direnci daha önce dirençli olmayan suşlarda da ortaya çıkabilir. Özellikle direncin plazmid ya da transpozon gibi mobil genetik elemanlarla taşınabilmesi, hem yayılımı kolaylaştıran hem de etkin kontrol politikaları ortaya

koymak yönünden sorun oluşturan durumlardır. Hastalarda geniş spektrumlu sefalosporin ve/veya karbapenem kullanımı kolonizasyon ve enfeksiyon gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak belirlense de bu bakteriler karbapenem kullanım öyküsü olmadan da enfeksiyon nedeni olabilmektedir (30).

Karbapenem dirençli enterik bakteriler ve özellikle KDK önemli bir hastane enfeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastane enfeksiyonları tanımı, hastane ya da diğer sağlık bakım kuruluşlarında gelişen ve bu kurumlara giriş sırasında kuluçka döneminde olmayan enfeksiyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. Hastane enfeksiyonları ciddi bir morbidite ve mortalite nedeni olmalarının yanı sıra sağlık harcamaları üzerine de önemli bir yük getirmektedir. ABD’de yıllık ek maliyetin 30 milyar ABD dolarını aştığı görülmüştür. Bu miktarın Türkiye’de 2 milyar liraya yaklaştığı düşünülmektedir. Bu nedenle hastane enfeksiyonlarının önlenmesi finansal açıdan da öncelikli hale gelmiştir. Bu enfeksiyonlar hastanede yatış sürelerini de ciddi bir biçimde uzatabilmektedir. Ayrıca sağlık hizmeti sunumu artık hastane dışında da (evde bakım, günübirlik tedaviler,...) sıklıkla uygulandığı için sorunun daha da farklı boyutları olacağı düşünülmekte ve bu nedenle son yıllarda hastane enfeksiyonu yerine “Sağlık Bakımı ile İlişkili Enfeksiyon” (SBİE) tanımı kullanılmaktadır. Sağlık hizmeti sunumunun özelliklerine göre bu etkenler konusunda farklı yaklaşımlar önerilebilmektedir (23,24,31).

Hastanelerde, enfeksiyonların önüne geçebilmek için hastane enfeksiyon kontrol komiteleri aracılığı ile dirençli mikroorganizmalar sürekli olarak izlenmektedir. Bu izlemelerin sonucunda elde edilen verilere dayanarak hastaneler kendi hastane enfeksiyonu önleme stratejilerini geliştirmekte ve uygulamaktadır. Alınan başlıca önlemler, aktif sürveyans, kolonize hastalara yönelik teması engelleyici önlemler, tıbbi cihaz ve çevrenin dekontaminasyonu ve el hijyeni uygulamalarına maksimum uyumun sağlanması olarak sayılabilir. Ayrıca dirençli bakteri kolonizasyonunun saptanması bazı ampirik antibiyotik tedavilerinin seçiminde de yol gösterici olabilmekte ve gereksiz antibiyotik kullanımını azaltarak direnç gelişiminin engellenmesi ve hasta bakım maliyetlerinin düşürülmesinde olumlu katkılarda bulunmaktadır (4,24).

KDK ile mücadele konusunda da bu temel yaklaşım önemini korumaktadır. Son yıllarda yayımlanan iki önemli rehber bu konuda temel yaklaşımları gündeme taşımıştır. Avrupa, KDE için enfeksiyon önleme ve kontrol rehberinde, “riskli hastanın

tanımlanması”nı ilk adım olarak saptamış ve bu hastaların hastane yatışında tek kişilik tuvalet ve banyosu olan bir odaya yatırılmasını ve sürveyans kültürü alınarak, temas izolasyonu uygulanmasını ve sonraki yaklaşımı da sürveyans kültürü sonucuna göre belirlemeyi önermiştir (32).

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü), 2017 yılında KDE, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* kontrolü için bir rehber hazırlamış ve temel yaklaşımları el hijyeni, sürveyans, temas izolasyonu, tek kişilik odada hasta bakımı ya da kohortlama ve çevresel dekontaminasyon olarak belirlemiştir. Riskli hasta tanımında bu rehber, başka bir sağlık kurumunda tedavi görmeyi ve özellikle KDE için de KDE ile epidemiyolojik ilişki olmasını ön plana almıştır (33).

Bu veriler ışığında hastanelerin de kendi enfeksiyon kontrol politikalarını oluşturması ve kendi verileri ışığında bu politikaları geliştirmesi gerekliliği vurgulanan temel noktalardan birisidir. Bu çalışma temel olarak bu konuya hizmet etmeyi amaçlamaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan Cihazlar ve Aletler

Mikrosantrifüj Biofuge Stratos, Heraeus, Almanya

-20°C, +4 °C (Derin Donduruculu Buzdolabı), Beko, Türkiye

Pipet Seti (10-100-1000 µL) Eppendorf, Almanya

Vorteks Combispin, Biosan, Litvanya

Jel Görüntüleme Sistemi, Biorad, Almanya

Jel Elektroforez Sistemi Midicell Primo, Thermo Scientific, ABD

Rotor- Gene Q- Qiagen, Almanya

##### 3.1.2. Kullanılan Kimyasal ve Sarf Malzemeleri

DNAz-RNAz içermeyen Su, Merck, ABD

dNTP karışımı, Thermo Scientific, ABD

Taq DNA Polimeraz, Thermo Scientific, ABD

Primerler, Invitrogen, Almanya

Agaroz, Sigma-Aldrich, ABD

Pipet uçları, Gilson, Inc., ABD

Eppendorf tüp, Gilson, Inc., ABD

0.2 mL PCR Tüpü, Gilson, Inc., ABD

### 3.2. Yöntem

Çalışma; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2016 yılı Nisan ayı içinde nokta prevalans yöntemi ile gerçekleştirildi. Öncelikle CTF HEKK (Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi) tarafından hastanın risk faktörlerini belirlemek amacıyla bir form oluşturuldu (Form 1) ve bu formun doldurulması aşamasında CTF HEKK hemşireleri, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD asistanlarından oluşan bir ekibe form doldurulması konusunda eğitim verildi. Ekipler ve çalışma takvimi oluşturularak Başhekimlik ve ilgili birimler bilgilendirildi, takvime uygun olarak çalışma sırasında ekiplerin aynı gün içinde bir Anabilim Dalı ya da birimde yatan tüm hastaları tamamlamaya özen göstermesi sağlandı. Doldurulan formlar eksik bilgiler yönünden gün sonunda çalışma koordinatörü tarafından incelendi ve en geç bir sonraki gün eksiklikler tamamlandı.

Belirlenen günde ilgili AD veya servise giden çalışma ekibi yatış işlemi yapılmış tüm hastaları ziyaret ederek çalışma konusunda hastaları bilgilendirdi; form doldurulması ve rektal sürüntü alınması konusunda onay veren tüm hastalar için form dolduruldu. Formlara hasta dosyalarından çıkartılan veriler ve hasta ile yapılan görüşme sonucu elde edilen veriler işlendi. Günübirlik yatış yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Son altı ayda hastanede ya da son bir yılda YBÜ (Yoğun Bakım Ünitesi)'nde bir günü aşkın bulunma öyküsü, hastane ya da YBÜ yatışı olarak tanımlandı. Temel ihtiyaçlarını karşılamak konusunda mutlaka destek almak zorunda olan hastalar, yatağa bağımlı olarak değerlendirildi. Forma, immunsupresif tedavi öyküsü ve/veya kemoterapi öyküsü olanlar sorgulanarak, invazif girişim varlığı ise gözlemlenerek kaydedildi.

Rektal sürüntü örnekleri taşıma besiyeri olmayan eküvyonlar kullanılarak servis hemşireleri tarafından alınıp CTF HEKK laboratuvarına ulaştırıldı. Bu örneklerin tümü laboratuvara ulaştığı gün çalışmaya alındı.

Rektal sürüntü örnekleri 4 mg/L vankomisin ve 2 mg/L meropenem içeren Brucella broth besiyerinde 24 saat 35°C'de inkübe edildi, sonrasında bulanıklık saptanan buyyonlardan CHROMagar Orientation (BD, USA) besiyerine pasaj alınıp tipik *Klebsiella* ailesi kolonisi (mavi-yeşil renkli geniş koloniler) olanlardan ileri

inceleme yapıldı. Ayrıca tipik enterokok kolonisi tarzında (küçük, yeşil koloniler) üreyenler Gram boyama, katalaz, PYR (Pirrolidonil arilamidaz [pirrolidonil aminopeptidaz olarak da adlandırılır]) testleri ile enterokok olarak tanımlandı ve disk difüzyon yöntemi ile vankomisin dirençlerine bakıldı. Enterokok olarak tanımlanan ve vankomisine dirençli olanlar VRE olarak tanımlandı.

*Klebsiella* şüpheli bakterilerin karbapenem duyarlılıkları EUCAST önerileri doğrultusunda imipenem ve meropenem diskleri ile çalışıldı ve en az bir karbapeneme dirençli bulunan bakteriler KDK şüpheli bakteri olarak -70°C de saklandı (18). Saklanan bu bakteriler çalışma sürecinde çözüldü, saf kültürleri alındı, MALDI-TOF MS (Bruker, USA) kullanılarak tür düzeyinde tanımlandı ve *Klebsiella* cinsi olarak tanımlanan bakteriler direnç genleri açısından CTF Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Moleküler Biyoloji Laboratuvarında ileri incelemeye alındı.

### **3.2.1. Moleküler Yöntemler ile Karbapenemaz Genlerinin İncelenmesi**

Saf kültürleri yapılan bakteri kökenleri Mueller Hinton agar besiyerine alınıp 24 saat inkübe edilerek taze kültürler hazırlandı ve hazırlanan kültürlerden 1xPCR Buffer içerisinde 0,5 Mc Farland yoğunluğunda süspansiyonlar hazırlanarak bu süspansiyonlardan 1 µL'lik kısım çoklu real-time PCR reaksiyonunda hedeflenen beta-laktamaz gen bölgelerinin çoğaltılması (*bla-VIM*, *bla-IMP*, *bla-KPC*, *bla-OXA-48*, *bla-CTXM* ve *bla-NDM* genleri) için kullanıldı (34,35,36). Karbapenemaz direnç gen bölgelerinin çoğaltılması, Tablo 4'de verilen reaksiyon karışımı hazırlanarak Tablo 5'de belirtilen ısı profili kullanılarak Rotor-Gene Q cihazında gerçekleştirildi. Kullanılan primerler Tablo 6'da gösterilmiştir (36).

**Tablo 4: Polimeraz zincir reaksiyonu karışımı**

Tanım	Miktar
Su (DNaz, RNaz free)	13,375 µL
10 x PCR Buffer*	2,5 µL
MgCl <sub>2</sub> (25mM)*	1,5 µL
dNTP Mix (1mM Her Biri)	1,0 µL
EVA Green®	0,5 µL
Primer karışımı **	5 µL
Taq*	0,125 µL
Bakteri süspansiyonu	1 µL
Toplam	25 µL

\* Thermo Scientific (ABD) \*\* Her bir enzim için kullanılan primerler ve dizileri Tablo 6'da verilmiştir (her bir primerin konsantrasyonu 25 pmol/µL olarak ayarlandı).

**Tablo 5: Polimeraz zincir reaksiyonu ısı profili**

Tanım	Isı	Süre	Döngü Sayısı
<b>İlk Denatürasyon ve Enzim Aktivasyonu</b>	95 °C	10:00	1
<b>Döngüsel çoğaltma 1</b>	95 °C	00:30	
	52 °C	00:30	5
	72 °C	01:00	
<b>Döngüsel çoğaltma 2</b>	95 °C	00:30	
	50 °C	00:30	30
	72 °C	01:00	
<b>Son Bekleme</b>	72 °C	05:00	1
<b>HRM</b>	75→97 °C		1
	8 °C	Sonsuz	1

**Tablo 6: Tez çalışmasında kullanılan primerler**

Betalaktamaz	Primer İsmi	Dizisi	Ürün (Baz Çifti)
<i>bla-VIM</i>	Pan_VIM_Fw*	TTCTCGCGGAGATTGARAAGC	264
	Pan_VIM_Rev**	TTGTCGGYYGAATGCGCAGC	
<i>bla-IMP</i>	Pan_IMP_Fw	GGAATAGAGTGGCTTAAAYTCTC	188
	Pan_IMP_Rev	ARCCAAACYACTASGTTATC	
<i>bla-OXA-48</i>	OXA-48_Fw	GCGTGTATTAGCCTTATCGGC	722
	OXA-48_Rev	RGGCATATCCATATTCATCGC	
<i>bla-CTXM</i>	CTXM_Fw	ATCTGACGCTGGGTAAAGC	162
	CTXM_Rev	ATATCGTTGGTGGTGCCATA	
<i>bla-NDM</i>	NDM_Fw	GGGCAGTCGCTTCCAACGGT	475
	NDM_Rev	GTAGTGCTCAGTGTCGGCAT	
<i>bla-KPC</i>	KPC_Fw	GCTGTCTTGTCTCTCATGGCC	836
	KPC_Rev	AATCCCTCGAGCGCGAGTCTA	

\*Fw: Düz yönlü primer, \*\*Rev: Ters yönlü primer

### 3.2.1.1. PCR Ürünlerinin Analizi:

Polimeraz zincir reaksiyonundan sonra ürünler öncelikle *high resolution melting curve* (yüksek çözünürlüklü erime eğrisi [HRMC] ) analizi ile değerlendirildi (Şekil 1) ve ayrıca %1,5'lük agaroz jel kullanılarak sonuçlar jel elektroferezi (Jel Elektroferez Sistemi Midicell Primo, Thermo Scientific, ABD) ile de incelendi. Jel elektroferezi sonuçları Biorad Jel Görüntüleme Sistemi, ( Biorad, Almanya) ile görüntülenerek değerlendirildi (Şekil 2[a,b,c]).

### 3.2.2. İstatistiksel Analizler:

Kolonizasyon ile ilişkili risk faktörlerinin istatistik analizleri ve çoklu çapraz tablo oluşturma işlemleri IBM SPSS Statistics Version 21.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Risk faktörlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı Pearson Ki-Kare testi kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde çift yönlü p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.



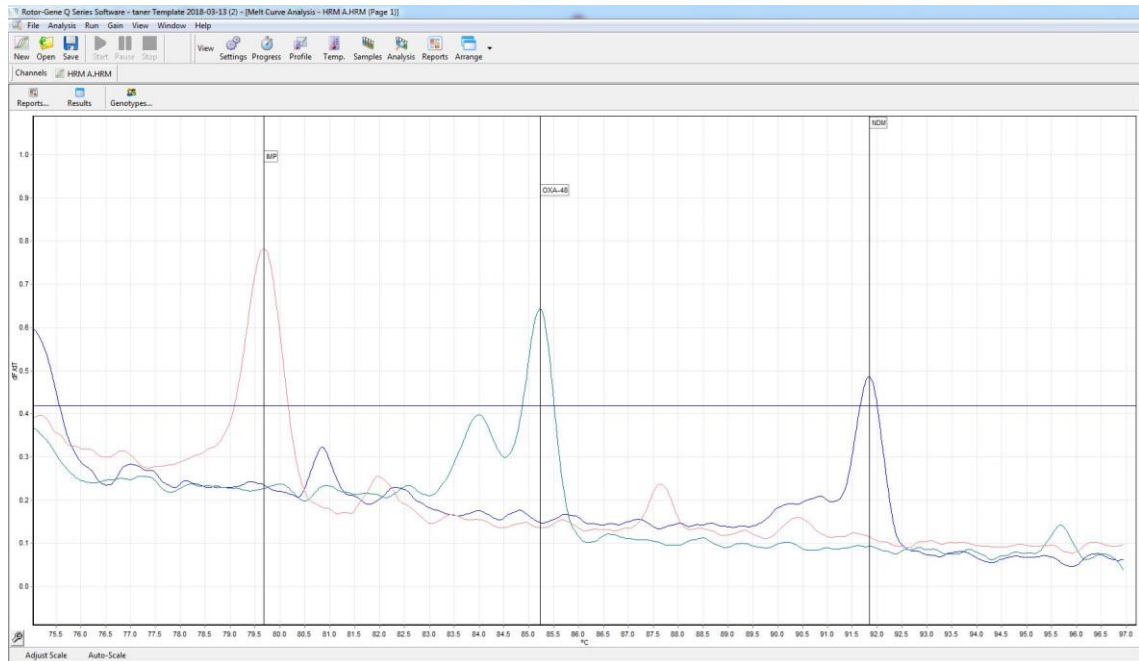
#### 4. BULGULAR

Çalışmada Nisan 2016'da CTF hastanesinde yatmakta olan toplam 720 hasta ziyaret edildi. Hastalardan 48'i form doldurulmasını ve/ veya rektal sürüntü örneği vermeyi kabul etmediklerinden çalışma dışı bırakıldı. Form doldurulan ve rektal sürüntü örneği alınan 672 kişi çalışmaya dahil edildi.

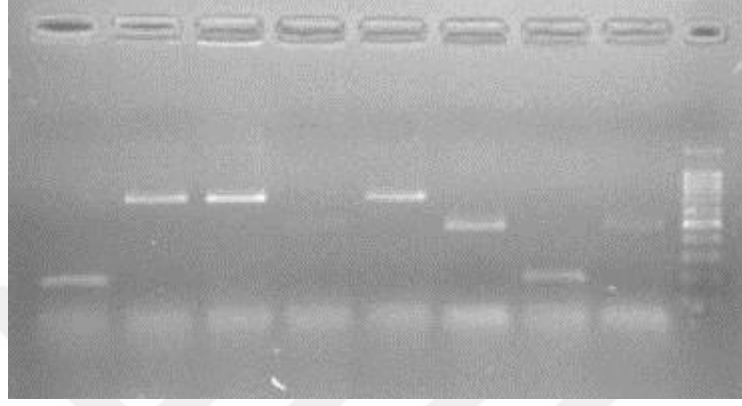
Bu 672 kişinin 22'sinde (% 3,2) KDK kolonizasyonu saptandı. Bu bakterilerin tümü tür düzeyinde *Klebsiella pneumoniae* olarak tanımlandı. Çalışmaya alınan hastalarla ilişkili temel demografik özellikler ve epidemiyolojik faktörler Tablo 8'de gösterilmiştir. Bu özellikler incelendiğinde erkek cinsiyet ve yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü varlığı kolonizasyon yönünden anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi.

Kökenlere ait PCR sonuçları incelendiğinde, kökenlerin 8 tanesinin *bla*-OXA-48 (% 36), 6 tanesinin *bla*-NDM (% 27) ve 3 tanesinin *bla*-IMP (% 13) kodlayan gen taşıdığı saptandı. Test edilen diğer 5 kökende ise taranan *bla*-NDM, *bla*-KPC, *bla*-IMP, *bla*-VIM, *bla*-CTXM ve *bla*-OXA-48 genlerinden hiç biri pozitif bulunmadı.

**Şekil 1: *bla*-NDM, *bla*-OXA-48, *bla*-IMP pozitif kökenlere ait HRM sonuç örnekleri**



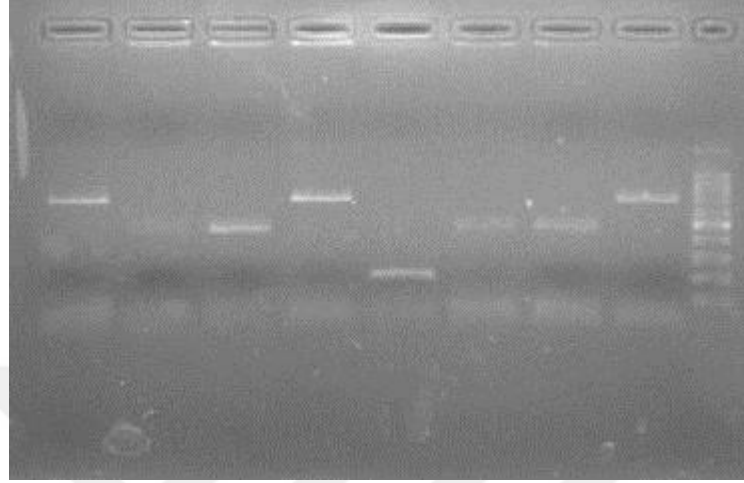
**Şekil 2a: Örneklerle ait jel elektroforez sonuçları, 100 bp ladder**  
**(Örnek sırası ve sonuçları Tablo 7a'da sunulmuştur).**



**Tablo 7a: Örneklerle ait çoklu PCR sonuçları**

Örnek No	Sonuç
1	<i>bla</i> -NDM
2	<i>bla</i> -IMP
3	<i>bla</i> -NDM
4	<i>bla</i> -OXA-48
5	<i>bla</i> -NDM
6	<i>bla</i> -OXA-48
7	<i>bla</i> -OXA-48
8	<i>bla</i> -IMP

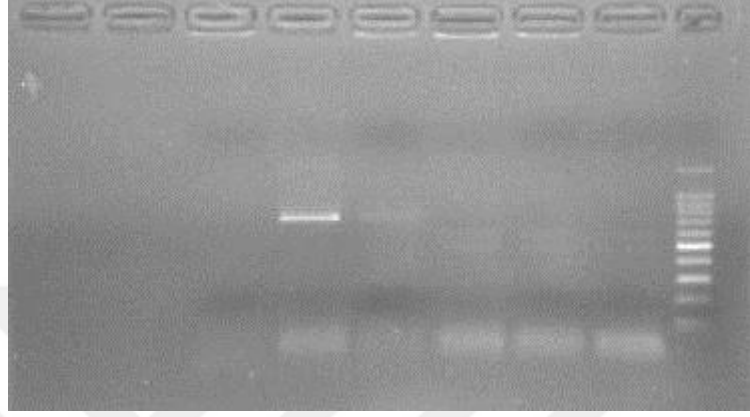
**Şekil 2b: Örneklerle ait jel elektroforez sonuçları, 100 bp ladder**  
(Örnek sırası ve sonuçları Tablo 7b’de sunulmuştur).



**Tablo 7b: Örneklerle ait çoklu PCR sonuçları**

Örnek No	Sonuç
9	<i>bla</i> -OXA-48
10	<i>bla</i> -NDM
11	<i>bla</i> -NDM
12	<i>bla</i> -IMP
13	<i>bla</i> -OXA-48
14	<i>bla</i> -NDM
15	Saptanmadı
16	<i>bla</i> -OXA-48

**Şekil 2c: Örneklerle ait jel elektroforez sonuçları, 100 bp ladder**  
(Örnek sırası ve sonuçları Tablo 7c’de sunulmuştur).



**Tablo 7c: Örneklerle ait çoklu PCR sonuçları**

Örnek No	Sonuç
17	Saptanmadı
18	Saptanmadı
19	Saptanmadı
20	<i>bla</i> -OXA-48
21	<i>bla</i> -OXA-48
22	Saptanmadı

**Tablo 8: KDK kolonizasyonu yönünden temel demografik özellikler ve epidemiyolojik faktörler**

	<b>KDK KOLONİZASYONU YOK (n: 650)</b>	<b>KDK KOLONİZASYONU VAR (n:22)</b>	<b>p değeri</b>
Cinsiyet (E/K)	307/343	16/6	<b>0.019</b>
Yaş			
0-18	87	4	>0.05
19-65	327	11	
65 üstü	246	7	
< 72 saat yatış öyküsü	266	6	>0.05
>72 saat yatış öyküsü	384	16	
Yattığı servis			
Yoğun Bakım Ünitesi	36	10	<b>&lt; 0.001</b>
Dahili Servisler	372	6	>0.05
Cerrahi Servisler	252	6	>0.05

Sorgulanan risk faktörleri ile ilgili olarak yapılan incelemede yatağa bağımlılık dışında anlamlı bir risk faktörü belirlenemedi. Bulgular Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9: Sorgulanan risk faktörleri yönünden değerlendirme**

	<b>KDK KOLONİZASYONU YOK (n: 650)</b>	<b>KDK KOLONİZASYONU VAR (n:22)</b>	<b>p değeri</b>
Son altı ayda hastanede yatış öyküsü olan	238	11	>0.05
Diabetes Mellitus	139	7	>0.05
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	43	2	>0.05
Kronik Böbrek yetmezliği	157	5	>0.05
Malignite	138	4	>0.05
İmmünyüpresif tedavi öyküsü	100	3	>0.05
Günübirlik girişim öyküsü	161	4	>0.05
Son bir yılda yoğun bakım ünitesinde yatış	72	4	>0.05
Yatağa bağımlılık	86	10	<b>&lt;0.001</b>

Sorgulanan risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde hastanın yatağa bağımlı olması KDK yönünden son derece yüksek bir risk olarak tanımlandı ( $p<0.001$ ).

Formda yer alan kalp yetersizliği, splenektomi, hemodiyaliz/periton diyalizi, HIV, dolaşım bozukluğu, dekübit saptanan olgu sayısı çok az olduğu için; kemoterapi, radyoterapi soruları ile malignite tanısı tamamen örtüştüğünden ve son bir yılda cerrahi ile hastane yatışı aynı gruplarda kesiştiğinden dolayı bu faktörlere risk değerlendirmesinde yer verilmedi.

Hastaların gözlemlenen risk faktörleri açısından yapılan değerlendirilmesi Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10: Gözlemlenen risk faktörleri yönünden değerlendirme**

	<b>KDK KOLONİZASYONU YOK (n: 650)</b>	<b>KDK KOLONİZASYONU VAR (n:22)</b>	<b>p değeri</b>
Santral venöz kateter	59	7	<b>&lt;0.001</b>
Nazogastrik sonda	25	3	<b>0.024</b>
İdrar sondası ya da aralıklı sonda uygulaması	89	9	<b>0.002</b>
Periferik venöz kanül	345	15	>0.05

Gözlemlenen risk faktörleri arasında en önemli risk oluşturan uygulama santral venöz kateter uygulaması olarak belirlendi. İdrar sondası varlığı ya da aralıklı sonda uygulaması ile nazogastrik sonda varlığı KDK yönünden diğer anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi.

Gözlemlenen risk faktörlerinden formda yer alan arteriyel kateter, mekanik ventilasyon, endotrakeal tüp varlığı sadece YBÜ hastalarında olduğundan, hemodiyaliz kateteri, abdominal dren, göğüs tüpü, protez-şant varlığı çok az olguda saptandığından risk araştırmasına dahil edilmedi.

Hastaların toplam 78'inde (% 11,6) VRE kolonizasyonu saptanmıştı. VRE kolonizasyonu varlığının KDK kolonizasyonu açısından da önemli bir risk faktörü olduğu saptandı ( $p<0.001$ ). Bulgular Tablo 11'de belirtilmiştir.

**Tablo 11: VRE kolonizasyonu ile KDK kolonizasyonu arasındaki ilişki**

	<b>KDK KOLONİZASYONU YOK (n: 650)</b>	<b>KDK KOLONİZASYONU VAR (n:22)</b>	<b>p değeri</b>
VRE kolonizasyonu	69	9	<b>&lt;0.001</b>

Antibiyotik kullanım öyküsü iki zaman diliminde incelendi. Son üç ay içinde antibiyotik kullanma öyküsü anlamlı bir risk olarak saptanmazken son bir hafta içinde antibiyotik kullanım öyküsü olması ya da antibiyotik kullanmakta olmak KDK kolonizasyonu yönünden anlamlı bir risk olarak saptandı ( $p<0.001$ ). Bulgular Tablo 12'de belirtilmiştir.

**Tablo 12: Antibiyotik kullanım öyküsü ve KDK kolonizasyonu**

	<b>KDK KOLONİZASYONU YOK (n: 650)</b>	<b>KDK KOLONİZASYONU VAR (n:22)</b>	<b>p değeri</b>
Son bir hafta içinde antibiyotik kullanımı/ antibiyotik kullanıyor	393	21	<b>&lt;0.001</b>
Son üç ay içinde antibiyotik kullanımı	271	11	>0.05

## 5. TARTIŞMA

Karbapenemler; kromozomal sefalosporinaz ve genişlemiş-spektrumlu beta laktamaz üretimi varlığında gram-negatif çomaklarla oluşan enfeksiyonların en güçlü tedavi ajanı olarak kullanılmışlardır. Son yıllarda ortaya çıkan karbapenem dirençli enterik bakteriler ve özellikle karbapenem-dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDK), tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak algılanmaktadır. Bu etkenin giderek artışı ile birlikte mortalitesi yüksek enfeksiyonlar oluşturması ve hastanede kalış süresini belirgin olarak arttırıyor olması, hematolojik malignite olguları ile YBÜ’nde özellikle ciddi seyreden hastalıklar oluşturması ve hızla yayılabilmesi sorunun önemini daha da arttırmaktadır. Bu direnç profili aynı zamanda tedavi olanağı olmayan, tüm antibiyotiklere dirençli bakterilerin gündeme gelmesine de neden olmuştur (37,38).

Karbapenem direncine neden olan enzimler genel olarak Ambler sınıflaması ile belirlenen gruplardan A,B ve D grubu içinde yer alırlar. Kromozomal beta-laktamazlar (C grubu) ve porin kaybı birlikteliği karbapenem direncine neden olabilseler de bu direnç formu önemli bir sorun oluşturmamaktadır (12).

A-grubu karbapenemazlar kromozom ya da plazmid üzerinde kodlanabilen enzimlerdir. Bu grupta özellikle plazmid kaynaklı yayılım gösteren KPC enzimi klinik açıdan sorun oluşturan en önemli karbapenemazdır. KPC enziminin son dönemlerde farklı varyantları ve dolayısıyla farklı direnç profilleri olabilmekte ve *K.pneumoniae* dışında diğer enterik çomaklara ve *P.aeruginosa* türlerine de aktarılabildiği bilinmektedir.

B-grubu beta laktamazlar metallo-beta-laktamazlar olarak da bilinmektedir. Bu grupta *bla-IMP*, *bla-VIM*, *bla-SIM*, *bla-GIM*, *bla-NDM*, *bla-SPM* karbapenemazları yer almaktadır. Bazılarının hızlı bir şekilde farklı cins ve türlere aktarılabildiği gösterilmiştir. Klinik karbapenem direnci konusunda ise 2009 yılında saptanan *bla-NDM-1* hem dünya çapında hızlı yayılımı ve hem de hemen hemen tüm antibiyotiklere (kolistin, tigesiklin hariç) dirençli olabilmesi nedeni ile önemli bir sorun olarak gündeme gelmiştir. D-grubu karbapenemazlar (oksasilinaz) özellikle *Acinetobacter baumannii* izolatlarında karbapenem direncine (*bla-OXA-23,24/40,51,58,143*) neden olurken, enterik bakterilerde en sık rastlanan enzim *bla-OXA-48* enzimidir (39-42).

Bu enzimlerin yayılımları coğrafi farklılıklar göstermektedir. *bla*-KPC ABD’de KDK izolatlarında en sık rastlanan direnç mekanizmasıdır ve bu enzim Orta ve Güney Amerika ülkelerinde de yaygındır. Avrupa’da ise Yunanistan ve İtalya’da sık rastlandığı bildirilmektedir. Metallo-beta-laktamazlar özellikle Hindistan başta olmak üzere Asya’da baskındır ve *bla*-NDM-1 hızla yayılım göstermektedir. *bla*-NDM-1, Avrupa’da Danimarka, Polonya ve Romanya’da sıklıkla saptanmaktadır. *bla*-OXA-48 ilişkili direnç ise ilk kez ülkemizde tanımlanmış ve halen ülkemiz ve Orta-Doğu ülkelerinde en yaygın karbapenem direnç geni olarak saptanmaktadır (43).

Ülkemizde KDK izolatlarında en sık rastlanan direnç mekanizması olan *bla*-OXA-48 enzimi ilk kez ülkemizde izole edilen bir *K.pneumoniae* izolatında gösterilmiştir (44). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da ülkemizdeki KDK izolatlarında en sık saptanan direnç mekanizmasının *bla*-OXA-48 olduğu ortaya konmuştur (45). Adana’da yapılan bir çalışmada en sık rastlanan direnç geni *bla*-OXA-48 olarak saptanmakla beraber *bla*-VIM, *bla*-SME ve *bla*-NDM genleri de saptanmış ve bazı izolatlarda farklı genlerin bir arada olduğu belirlenmiştir (46). Başka birçok merkezde yapılan çalışmada KDK ve KDE izolatlarında en sık rastlanan direnç geni olarak *bla*-OXA-48 tanımlanmıştır (47-49). Bunun yanı sıra son yıllarda özellikle bazı merkezlerde yapılan çalışmalarda *bla*-NDM-1 artışı dikkat çekici bulunmuştur (50,51).

Çalışmamızda kökenlerin, 8 tanesinin *bla*-OXA-48 (% 36), 6 tanesinin *bla*-NDM (% 27) ve 3 tanesinin *bla* -IMP (% 13) kodlayan gen taşıdığı saptandı. Test edilen diğer 5 kökende ise taranan *bla*-NDM, *bla*-KPC, *bla*-IMP, *bla*-VIM, *bla*-CTXM ve *bla*-OXA-48 genlerinden hiç biri pozitif bulunmadı. Bu bulgulara göre hastanemizde tespit edilen NDM-1 oranının dikkate değer olduğu görülmektedir. Daha önce hastanemizdeki KDE izolatları ile gelişen 36 olguyu inceleyen bir çalışmada 34 olguda *bla*-OXA-48 saptandığı ve hiç *bla*-NDM-1 belirlenmediği (52) göz önüne alındığında bu artış kaygı verici olarak değerlendirildi. İlginç bir bulgu da çalışmamızdaki beş izolatta, incelenen karbapenemaz genlerinin hiç birinin saptanmamasıdır. Bu izolatlarda diğer direnç mekanizmaları söz konusu olabilir.

KDK için risk faktörleri incelendiğinde invazif girişimler, antibiyotik kullanımı ve başka sağlık kurumlarında yatış ön plana çıkmaktadır. Avrupa odaklı, KDE ile mücadele konusunu ele alan bir rehber 2017 yılında yayımlanmıştır (32). Bu rehberde KDE yönünden en önemli risk faktörleri olarak; son bir yıl içinde hastanede bir günden fazla kalmak, diyaliz ya da endoskopik girişim, örneğin ERCP (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography ) yapılmış olması, kemoterapi uygulanması, daha önce KDE enfeksiyonu ya da kolonizasyonu öyküsü olması ya da KDE pozitif bir hastayla epidemiyolojik ilişkisi olması olarak tanımlanmıştır.

DSÖ tarafından 2017 yılında yayımlanan bir diğer rehberde de sürveyans amaçlı kültürlerin alınmasının ve bu uygulamanın özellikle riskli hastalarda yapılmasının önemi vurgulanmıştır (33). Bu rehberde riskli hasta tanımında; daha önce KDE kolonizasyonu ya da enfeksiyonu öyküsü olması, KDE öyküsü olan bir hasta ile epidemiyolojik ilişki olması, riskli bir sağlık kurumunda veya sağlık kurumunun riskli bir alanında (YBÜ, hematoloji, transplantasyon,...) yatış olması ön planda vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda kolonizasyon yönünden son bir yıl içerisinde YBÜ yatışı öyküsü ya da gününbirlik girişim öyküsü ile son altı ay içerisinde hastane yatışı öyküsü, KDK yönünden anlamlı risk faktörleri olarak tanımlanmadı.

Kofteridis ve ark. (53) yaptıkları bir retrospektif olgu-kontrol çalışmasında, KDK kolonizasyonu/enfeksiyonu yönünden bağımsız risk faktörlerini YBÜ’nde yatmak ( $p = 0.004$ ), cerrahi girişim öyküsü ( $p = 0.036$ ) ve renal hastalık varlığı ( $p = 0.037$ ) olarak tanımlamışlardır. Schwaber ve ark. (54) yaptıkları çalışmada KDK yönünden bağımsız risk faktörleri olarak düşük fonksiyonel skor, YBÜ yatışı ve öncesinde antibiyotik kullanımını (özellikle kinolonlar) tanımlamışlardır. Dizbay ve ark. (55), 2004-2010 yılları arasında karbapenem dirençli ve duyarlı *Klebsiella* izolatlarıyla gelişen enfeksiyonları ele alarak yaptıkları retrospektif çalışmada KDK için risk faktörleri olarak multivaryant analiz ile, daha önce karbapenem kullanımını, YBÜ’nde yatmayı, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti kullanımını anlamlı risk faktörleri olarak tanımlamışlardır. Çalışmamızda da erkek cinsiyet ve YBÜ’nde yatıyor olmak KDK yönünden risk faktörleri olarak bulundu. YBÜ’nde yatan hastalar düşünüldüğünde; ağır klinik tablo, invazif girişimler ve yoğun antibiyotik kullanımı, yatağa bağımlılık gibi birçok riski bir arada taşıyan hasta grubu olmasının KDK kolonizasyonu yönünden beklenen bir sonuç olduğu söylenebilir.

Akgül ve ark. (56) yaptıkları çalışmada 95 KDK enfeksiyonlu olguyu retrospektif, olgu-kontrol yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada KDK izolatlarında özellikle 2013 yılından sonra belirgin olarak olgu sayısının arttığını ve KDK enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri olarak; mekanik ventilasyon, trakeostomi, üriner kateter, santral venöz kateterizasyon, nazogastrik tüp, ileri yaş, akut böbrek yetersizliği, total parenteral nutrisyon, karbapenem, glikopeptid, piperasilin/tazobaktam kullanımını belirlemişlerdir. Çalışmamızda invazif girişimler arasında santral venöz kateter ( $p<0.001$ ), idrar sondası (ya da aralıklı idrar sondası uygulaması) ( $p=0.002$ ), nazogastrik sonda varlığı ( $p=0.024$ ) KDK yönünden anlamlı risk faktörleri olarak belirlendi.

Zarakolu ve ark. (48) KDK kolonize ve enfekte hastaları inceledikleri çalışmalarında önceden karbapenem kullanımını enfeksiyon gelişiminde tek risk faktörü olarak belirlemişlerdir. Antibiyotik kullanımı, özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı KDK kolonizasyonu/ enfeksiyonu konusunda önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Karbapenem dışında sefoperazon-sulbaktam, anti-psödomonal antibiyotikler ve ilginç olarak bazı çalışmalarda glikopeptid kullanımı risk faktörü olarak belirtilmiştir (56-59). Çalışmamızda son üç ayda antibiyotik kullanımı KDK kolonizasyonu yönünden belirgin bir risk olarak tanımlanmasa da son bir hafta içinde antibiyotik kullanımı KDK yönünden anlamlı bir risk olarak tanımlandı. Kullanılan antibiyotik türleri bakımından bir ayırım yapılmadı.

Çalışmamızda saptadığımız, VRE kolonizasyonu ile KDK kolonizasyonu ilişkisi konusunda fazla bulguya rastlanmadı. Ortak risk faktörleri olduğundan her iki bakterinin aynı hastalarda olması beklenebilecek bir bulgudur. Caballero ve ark. (60) yaptıkları ilginç hayvan modeli çalışmasında VRE (*E. faecium*) ile KDK arasında barsağa yerleşim konusunda bir etkileşim olmadığını ve mikrobiyota transferi ile her iki bakterinin kolonizasyonunun kaybolduğunu göstermişlerdir.

KDK kolonizasyonunun araştırılmasında kültür temelli ve moleküler temelli yöntemler kullanılabilir. Kültür temelli yöntemler arasında CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) tarafından tanımlanan metod dışında çok sayıda kromojenik besiyeri de tanımlanmıştır. Bu yöntemler ucuz, faydalı olarak bulunmuşlardır, fakat emek yoğun olmaları ve uzun zaman gerektirmeleri, ayrıca kesin sonuç için ileri testler

gerektirmeleri gibi zorluklar sorun oluşturmaktadır. Diğer kısıtlı yönleri de özellikle *bla-OXA-48* ile oluşan karbapeneme düşük düzey direnci saptayamamaları ve duyarlılık sorunlarıdır. Moleküler temellere dayanan testler duyarlılık ve özgüllük yönünden oldukça başarılı bulunmuş, kısa zamanda sonuç alınabildiği için enfeksiyon kontrolünde etkin yöntemler olarak değerlendirilmişlerdir. Fakat bu testlerin maliyeti ve yüksek teknolojik alt yapı gereksinimleri, kullanımlarını kısıtlayan temel neden olmaktadır (61).

Kullandığımız kültür yöntemi, hastanemizdeki daha önceki bir proje kapsamında moleküler yöntemler kullanılarak sınanmış ve duyarlılığı % 74,5 özgüllüğü % 99,1 olarak belirlenmiştir (Yayımlanmamış veri)(62).

Viau R ve ark.'nın (61) yaptıkları derlemede tarama yapılacak popülasyon konusunda da öneriler bulunmaktadır. Bu derlemede araştırmacılar öncelikle tarama programı konusunda karar verirken hasta grubundaki KDK endemisine düzeyinin ve riskli hastaların belirlenmesinin, izolasyon uygulamalarının etkin olarak yapılıp yapılamayacağına saptanmasının ve en sonunda mikrobiyoloji laboratuvarı olanaklarının ortaya konmasının gerektiğini vurgulamışlardır. Aynı araştırma grubu KDK'nin endemik olduğu bölgelerde her hastanın riskli olarak kabul edilip taranmasını, endemik olmadığı bölgelerde ise; sık olarak hastaneye yatan, uzun süre hastanede yatış öyküsü olan, bakımevinde kalan, endemi bölgesinden gelen, daha önce endemi bölgesinde 12 aydan uzun süre bulunan, kişisel hijyen konusunda sorunlu olan ve tüm YBÜ yatışı yapılan hastaların riskli hasta olarak tanımlanmasını önermektedir. Ülkemiz ve hastanemiz düşünüldüğünde hangi hastalardan tarama yapılması gerekeceği ayrıca çalışılması gereken bir konu olarak düşünülmelidir. Bu çalışma bu konuda bazı ipuçlarına ulaşabilmek amacıyla yapıldı. Fakat hastanemiz özelinde düşünüldüğünde riskli hastaların sürüntü örnekleri ile aktif sürveyans yapılmasının anlamlı olabilmesi için bu süreçte izolasyon uygulamasının yapılabilmesi gereklidir. Bu konuda genelde sorun yaşandığı gözlenmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıklarından birisi nokta prevalans çalışması olmasıdır. Nokta prevalans, yapılması görece kolay ve kısa sürede çok veri elde edilebilen bir yöntem olsa da veriler rastlantısal olarak çok değişebildiğinden elde edilen sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Klonalite yönünden çalışma yapılamaması da bir eksiklik olarak gündeme gelebilir.

Sonuç olarak hastanemizde KDK kolonizasyonu özellikle YBÜ’nde önemli bir risk olarak saptandı. KDK izolatlarında en sık rastlanan mekanizma OXA-48 olsa da özellikle NDM-1 artışı kaygı verici bir gelişme olarak belirlendi. İnvazif girişimler (SVK, nazogastrik sonda, idrar sondası), yatağa bağımlılık, son bir hafta içinde antibiyotik kullanımı/kullanıyor olmak ve VRE kolonizasyonu olması KDK yönünden anlamlı risk faktörleri olarak tanımlandı. Bu veriler ışığında sürveyans yönünden hızlı bir yöntemle hareket edilmesi veya risk grubu hastalarda sürveyans sonuçları alınmadan uygulanacak enfeksiyon kontrol önlemleri geliştirilmesi faydalı olacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 2017 ; 15;215(supp-1):S28-S36.
2. 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.
3. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017;19(4):460-469.
4. 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.
5. Özinel MA. *Enterobacteriaceae*, ‘Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds): Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. Baskı, Cilt 2’ kitabından s.2126-2135, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
6. NHS. UK Standards for Microbiology Investigations: Identification of *Enterobacteriaceae* <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories> (14.03.2018).
7. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors *Clin. Microbiol. Rev.* 1998 ; 11(4): 589-603.
8. Koçulu S. ESBL-Pozitif *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonu olan hastaların epidemiyolojik özellikleri, mortaliteye etki eden risk faktörleri ve uygulanan tedavilerin karşılaştırılması. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul.2010.
9. Nataro JP, Bopp CA, Fields PI et al. *Escherichia, Shigella, and Salmonella*, in ‘Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW(eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 10th edition, Volume 1’, ASM press, Washington, DC, 2011, p.603-626.
10. Gülay Z. Antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları, “Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds): *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 3. Baskı, Cilt 1” kitabından s.227-243, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2008).
11. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA., Bonomo RA . Carbapenems: Past, Present, and Future. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011; 55 (11): 4943–4960

12. Queenan AM, Bush K . Carbapenemases: the Versatile  $\beta$ -Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007; 20 (3): 440-458.
13. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33.
14. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 969-76.
15. Carrër A., Poirel L., Eraksoy H., Cagatay A., Badur S., Nordmann P. (2008) Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 52: 2950–2954. [PMC free article] [PubMed]
16. Carrër A., Poirel L., Yilmaz M., Akan O., Feriha C., Cuzon G., et al. (2010) Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 1369–1373. [PMC free article][PubMed]
17. Gülay Z. Enterobacteriaceae moleküler epidemiyolojisi. *Ankem Dergisi* 2014. 28(1);73-76.
18. [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v8.0/Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v8.0/Breakpoint_Tables.pdf)
19. [www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_v1.0\\_20131211.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf).
20. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis*. 2016 ;3(1):15-21.
21. Esterly JS1, Wagner J, McLaughlin MM, Postelnick MJ, Qi C, Scheetz MH. Evaluation of clinical outcomes in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria according to carbapenem MIC stratification. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 ;56(9):4885-90.
22. Bulik CC, Fauntleroy KA, Jenkins SG, et al. Comparison of Meropenem MICs and Susceptibilities for Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates by Various Testing Methods. *J Clin Microbiol* 2010; 48(7): 2402–2406.
23. Dick AW, Perencevich EN, Pogorzelska-Maziarz M, Zwanziger J, Larson EL, Stone PW. A decade of investment in infection prevention: A cost-effectiveness analysis. *Am J Infect Control*. 2015 43(1):4-9.
24. Dolinger DL, Jacobs AA. Molecular Diagnostics and Active Screening for Health Care-Associated Infections: Stepping-Up the Game molecular diagnostics and active. *LabMedicine*, 2011 ;42: 267-272.
25. Niemz A, Ferguson TM, Boyle DS. Point-of-care nucleic acid testing for infectious diseases. *Trends in Biotechnology*. 2011; 29(5): 240-250.
26. [ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/carbapenem-resistant-Enterobacteriaceae-risk-assessment-april-2016.pdf](http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/carbapenem-resistant-Enterobacteriaceae-risk-assessment-april-2016.pdf)

27. Ergönül Ö, Aydın M, Azap A et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. *J Hosp Infect.* 2016 ;94(4):381-385.
28. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31(2): 42.
29. Aydın M, Ergönül Ö, Azap A, et al. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. *J Hosp Infect.* 2018 ;98(3):260-263.
30. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other *Enterobacteriaceae*: an Evolving Crisis of Global Dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012 ; 25(4): 682-
31. CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*(CRE). <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf>
32. Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Bano, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2017;6:113-130.
33. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva:WHO;2017.
34. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect.* 2011 ;17(8):1135-41.
35. Shields RK, Clancy CJ, Hao B, et al. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, and porin mutations on the in vitro activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *K.pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 ;59(9):5793-7.
36. Kuskucu MA, Karakullukcu A, Ailiken M, Otlu B, Mete B, Aygun G. Investigation of carbapenem resistance and the first identification of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) enzyme among *Escherichia coli* isolates in Turkey: A prospective study. *Travel Med Infect Dis.* 2016 ;14(6):572-576.
37. Rossolini, GM. Acquired metallo-beta-lactamases: an increasing clinical threat. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41: (11) 1557-1558.

38. Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1179.
39. Walther-Rasmussen J, Høiby N. Class A carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:470.
40. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:306.
41. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:689.
42. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:373.
43. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017;8:460-469.
44. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15-22..
45. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15:20.
46. Ulu AC, Gökmen TG, Kibar F, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a Turkish centre: is the increase of resistance a threat for Europe? *J Global Resistance* 2017; 10-16.
47. Sahin K, Tekin A, Ozdas S, Akin D, Yapıslar H, Dilek AR, Sonmez E. Evaluation of carbapenem resistance using phenotypic and genotypic techniques in *Enterobacteriaceae* isolates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015 6;14:44.
48. 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.
49. Iraz M, Özad Düzgün A, Sandallı C, Doymaz MZ, Akkoyunlu Y, Saral A, Peleg AY, Özgümüş OB, Beriş FŞ, Karaoğlu H, Çopur Çiçek A. Distribution of  $\beta$ -lactamase genes among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Turkey. *Ann Lab Med*. 2015 ;35(6):595-601.
50. Karabay O, Altindis M, Koroglu M, Karatuna O, Aydemir ÖA, Erdem AF. The carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* threat is growing: NDM-1 epidemic at a training hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 ;15:6.
51. Cizmeci Z, Aktas E, Otlu B, Acikgoz O, Ordekci S. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* yields increasing rates of NDM-1 carbapenemases and colistin resistance in an OXA-48- endemic area. *J Chemother*. 2017 ;29(6):344-350.
52. Balkan II, Aygun G, Aydın S et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: treatment and survival. *International Journal of Infectious Diseases* .2014; 26: 51–56.

53. Kofteridis DP, Valachis A, Dimopoulou D, Maraki S, Christidou A, Mantadakis 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.
54. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1028.
55. Dizbay M, Tunccan OG, 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):44-49.
56. Akgul F, Bozkurt I, Sunbul M, Esen S, Leblebicioglu H. Risk factors and mortality in the Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: case control study. *Pathog Glob Health*. 2016 ;10:321-325. .
57. Jiao Y, Qin Y, Liu J, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. *Pathog Glob Health* 2015 ;109(2):68-74.
58. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, et al. Multicenter Study of the Risk Factors for Colonization or Infection with Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(12):1-9.
59. Hu Y1, Ping Y, Li L, Xu H, Yan X, Dai H. A retrospective study of risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among ICU patients. *J Infect Dev Ctries* 2016 31;10(3):208-13.
60. 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): 1-20 e1005132
61. Viau R, Frank KM, Jacobs MR et al. Intestinal Carriage of Carbapenemase-Producing Organisms: Current Status of Surveillance Methods. *Clin Microbiol Rev* 2016 ;29(1):1-27.
62. Aygün G, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

## FORM 1:

## DİRENÇLİ MİKROORGANİZMA NOKTA PREVALANS FORMU

Servis : Tarih:  
 Yatak : TC:  
 Adı Soyadı: Yaş : Cinsiyet:

Servis yatış tarihi:  
 Servise yatış yeri: Toplum ( ) Başka hastane( ) Başka Servis( )  
 Bakımevi/Huzurevi ( )

	Var		Var
Son altı ayda hastanede yatış öyküsü		Son bir yılda YBU yatışı	
Diyabetes Mellitus		Splenektomi	
Kronik Böbrek Yetmezliği		Kemoterapi	
Hemodiyaliz		Transplantasyon	
Periton Diyalizi		Radyoterapi	
KOAH		HIV	
Kalp Yetmezliği		Dolaşım Bozukluğu	
Malignite		Dekübitüs	
Immunsupresyon (steroid ve diğerleri)		Yatağa bağımlılık	
Son bir yılda gününbirlik girişim (endoskopi,...)		Son bir yılda cerrahi girişim	

	Var		Var
SVK		Abdominal dren	
Arteriyel line		Göğüs tüpü	
Mekanik ventilatör		Nazogastrik sonda	
Hemodiyaliz kateteri		İdrar sondası/ TAK	
Endotrakeal Tüp		Protez/Şant	
Diğer			

Hasta son bir haftadır antibiyotik kullandı/kullanıyor Evet ( ) Hayır ( )

Evet ise hangi AB.....

Hastada son üç aydır antibiyotik kullanım öyküsü Evet ( ) Hayır ( )

Evet ise hangi AB.....

## ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 03/01/2018-2565



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Tahir Taner  
KİRAZOĞLU'nun etik kurul  
kararı A-21

## TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalımız öğreti üyesi **Prof.Dr.Kenan MİDİLLİ'nin** danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Tahir Taner KİRAZOĞLU'nun** yürütücülüğünde "**Hastanede Yatan Hastalarda Karbapenem Dirençli Klebsiella Kolonizasyonu: Risk Faktörleri ve Direnç Genlerinin Araştırılması**" başlıklı Uzmanlık Tezi ilgi yazınız ve ekleri **02 Ocak 2018** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Emine Gülderen ŞAHİN  
Bölüm Başkanı

**NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.**

EK :  
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için: <http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEASZDE6N>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : [ctfpersonel@istanbul.edu.tr](mailto:ctfpersonel@istanbul.edu.tr) Elektronik Ağ : [www.istanbul.edu.tr](http://www.istanbul.edu.tr)



## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Tahir Taner	<b>Soyadı</b>	Kirazoğlu
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	13.12.1967
<b>Uyruğu</b>	TC	<b>TC Kim No</b>	21301714380
<b>Email</b>	<a href="mailto:tanerkirazoglu2@gmail.com">tanerkirazoglu2@gmail.com</a>	<b>Tel</b>	532 6246644

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>		
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	1991
<b>Lise</b>	İstanbul Şehremini Lisesi	1984

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>	Uzm. Öğr. Dr.	İÜ CTF Tıbbi Mikrobiyoloji AD	2011-2016
<b>2.</b>	Başhekim Yard . Dr.	SB Bakırköy Ruh Sağ. ve Sinir H.H.	2004-2011
<b>3.</b>	Pratisyen Dr.	SB Bakırköy Ruh Sağ. ve Sinir H.H.	1991-2004

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Orta	Zayıf	Orta	-	-
Almanca	Zayıf	Zayıf	Zayıf	-	-

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>LES Puanı</b>	-	-	-
<b>(Diğer) Puanı</b>	-	-	-

**Bilgisayar Bilgisi**

<b>Program</b>	<b>Kullanma becerisi</b>
Word	Orta
Excel	Zayıf
PowerPoint	Orta

**Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Spor yapmak ( Masatenisi), Müzik dinlemek (çeşitli)