



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIğI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**

**KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERİACEAE
İLE REKTAL KOLONİZASYON OLUŞUMUNA
ANTİBİYOTİK KULLANIMININ ETKİSİ VE
KARBAPENEMAZ VARLIğININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Şirin HEKİMOğLU
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA

2018



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**

**KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTEROBACTERİACEAE
İLE REKTAL KOLONİZASYON OLUŞUMUNA
ANTİBİYOTİK KULLANIMININ ETKİSİ VE
KARBAPENEMAZ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Şirin HEKİMOĞLU
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Günay ERTEM**

**ANKARA
2018**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca geniş bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her zaman sevgi ve samimiyetle yaklaşan, bu tezin hazırlanması sırasında her ayrıntı ile titizce ilgilenen eğitim görevlimiz Sayın **Doç. Dr. Günay TUNCER ERTEM'e**,

Emeğini ve her konuda bilgi ve tecrübelerini paylaşan, eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Necla EREN TÜLEK'e**,

Her sorunuma samimi ve güler yüzle yaklaşan, deneyimlerini paylaşan klinik idari ve eğitim sorumlumuz Sayın **Uzm. Dr. Sami KINIKLI'ya**,

Her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ'e**

Desteğini, bilgisini, zamanını, tecrübesini, sevgisini esirgemeyen eğitim görevlimiz Sayın **Doç. Dr. F. Şebnem ERDİNÇ'e**

Hiçbir konuda desteğini esirgemeyen Sayın **Prof. Dr. Cemal BULUT**, Sayın **Doç. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU** ve **Doç. Dr. Salih CESUR'a**,

Kliniğimiz uzmanlarından **Uzm. Dr. Esra KAYA KILIÇ**, **Uzm. Dr. Şerife ALTUN DEMİRCAN**, **Uzm. Dr. Kader ARSLAN**, **Uzm. Dr. Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ**, **Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER** ve **Uzm. Dr. Metin ÖZSOY'a**,

Tezimin yapımı aşamasında yardımlarından dolayı **Uzm. Dr. Mihriban YÜCEL**, **Prof. Dr. Hülya BAŞAR** ve **Doç Dr. Ayşe ÖZCAN'a**

Tezimin istatistik verilerinin elde edilmesinde yardımlarından dolayı **Uzm. Dr. Erkan BÜYÜKDEMİRCİ'ye**

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Sayın **Uzm. Dr. Ebru AKTEPE**, **Dr. Şükran SEVİM'e**

Asistanlığım süresince her şeyi paylaştığım, tezimin hazırlanmasında benden desteklerini esirgemeyen **tüm asistan arkadaşlarıma**,

Kliniğimiz laboratuvar teknisyenlerine, hemşirelerine, sekreterlerine, diğer tüm klinik çalışanlarına ve Anestezi YBÜ çalışanlarına,

Hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini esirgemeyen; bugüne gelmemde en büyük emeğe sahip olan sevgili **annem, babam ve tüm kardeşlerime**,

Ve son olarak; her durumda benim yanımda olan, en büyük destekçim, değerli eşim **Dr. Barış HEKİMOĞLU'na** ve bitanecik bebeğim **Ela Bade HEKİMOĞLU'na**

Sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar	viii
ŞEKİLLER.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Enterobacteriaceae.....	3
2.2. Beta Laktam Antibiyotikler.....	9
2.3. Karbapenem Direnci.....	10
2.4. Karbapenemazların Sınıflandırılması Ve Epidemiyoloji	14
2.5. Karbapenem Direncinin Ve Karbapenemaz Aktivitesinin Saptanması	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Olguların Seçimi Ve Verilerin Toplanması.....	26
3.2. Mikrobiyolojik Yöntem.....	27
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	50

ÖZET

Enterobacteriaceae ailesi tıbbi önemi olan çok sayıda bakterinin bir araya geldiği, en heterojen ve en geniş bakteri topluluğudur. Karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae (KDE) çok yaygınlaşmıştır ve günümüzde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kazanılan en yaygın patojenler arasında yer almaktadır. Yoğun bakım veya hastanede uzun süre kalma, immün sistem yetersizliği, invaziv araç kullanımı ve çoklu antibiyotik kullanılmasının dirençli suşların oluşmasını kolaylaştıran faktörler olduğu bilinmektedir. Tedavi için kısıtlı antibiyotik seçeneği olan ciddi mortalite oluşturan enfeksiyonlarla 21. yüzyılda yeniden karşı karşıya kalınmıştır.

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde prospektif gözlemsel olarak tasarlandı. Çalışma, 3. Basamak YBÜ olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ’de, Eylül 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında yürütüldü. Bu sürede YBÜ’ne yatan 18 yaş üstü hastalar, enfeksiyon hastalığı tanısı almış olmalarına bakılmaksızın çalışmaya dahil edildi. Yatan her hastadan yatış sırasında ve sonrasında haftalık olarak rektal sürüntü örnekleri alındı. Rektal sürüntülerden KÜE kolonizasyonu saptanan 65 hasta olgu grubu olarak, KÜE kolonizasyonu saptanmayan 65 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Rektal sürüntülerden karbapenem dirençli veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* tespiti için CDC tarafından önerilen laboratuvar protokolü temel alındı. Cins ve tür düzeyindeki tanımlama ve antibiyotik duyarlılık tespiti için VITEK 2 Compact 60 (bioMérieux, Fransa) otomatize bakteri tanımlama sistemi kullanıldı. VITEK 2 otomatize sistemi ile karbapenem direnci saptanan suşlara Rapidec Carba NP (bioMérieux, Fransa) testi kullanılarak karbapenemaz üretimi değerlendirildi.

Olguların %51’i erkek ve %49’u kadındır. Tüm olguların yaş ortalaması $69,1 \pm 17,6$ ve ortancası 73 (22-94 yaş). Kontrol grubunun yaş ortalaması $68,5 \pm 18,2$ ve ortancası 73 (22-94 yaş) iken vaka grubunun yaş ortalaması $69,8 \pm 17$ ve ortancası 73 (22-94 yaş)’tür. Rektal sürüntülerde üreyen bakterilerin çoğunluğunu *K. pneumoniae* (43-%58,1) ve *E. coli* (16-%21,6) oluşturmaktadır. Kontrol grubunda yoğun bakımda yatış süresi ortalaması $19,6 \pm 15,8$ iken vaka grubunda yoğun bakımda yatış süresi ortalaması $48,5 \pm 38,2$ ’dir. Rektal sürüntü kültüründe KDE üreyen hastalar

üremeyenlere göre yoğun bakımda daha uzun süre yatmışlardır ($p<0,001$). Hastaların cinsiyeti, YBÜ yatışının sonucu, YBÜ'ne nereden geldiği, mekanik ventilasyon durumu, TPN alımı, APACHE 2 skoru, cerrahi öyküsü ve dekübit yarası bakımından vaka ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı. SVK ve trakeostomi varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,05$). Vakaların 19'unda (%29,2) YBÜ'ne gelişinde rektal sürüntüde KDE pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların 18'inin başka bir servisten veya hastaneden geldiği görüldü ($p<0,005$). Kontrol grubunda karbapenem ortalama $11,9\pm9,9$ gün ve vaka grubunda ortalama $16,3\pm8,5$ gün kullanılmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,002$). Çok değişkenli analizde risk faktörleri karşılaştırıldı ve rektal kültürde KDE üreme riskini YBÜ'de yatış süresi $OR=1,038$ (%95 GA 1,005-1,072 $P=0,024$) kat daha fazla artırmaktadır.

Çalışmamızda KDE rektal kolonizasyonunu etkileyen veriler sonucunda, hastalara uygulanacak invazif girişimlerin endikasyonunun sorgulanması ve gereksiz kullanımlardan mümkün olduğunca kaçınılmasının önemli olduğu söylenebilir. Hastaların YBÜ takip ve tedavi endikasyonları sonlandığında servis takibine alınması ve karbapenem tedavi sürelerinin kısa tutulması gerektiği kanaatindeyiz. Sonuç olarak hızla yaygınlaşmakta olan karbapeneme dirençli suşların tespitin ve kontrolünün sağlanması için YBÜ'lerinde rektal sürveyans kültürlerinin alınması akıllıca olacaktır.

SUMMARY

The Enterobacteriaceae family is the most heterogeneous and comprehensive bacterial community in which a large number of bacteria with medical significance come together. The Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) is very common and is now among the most common pathogens acquired in intensive care units (ICU). It is known that factors such as prolonged stay in ICU or hospital, immunosuppression, invasive use of the medical instruments and use of multiple antibiotics make it easy to produce resistant strains. In the 21st century, we faced infections that had a limited antibiotic option for treatment and had severe mortality.

This study was designed as prospective observational study at the Ankara Healthcare Application and Research Center of the University of Health Sciences. The study was conducted between September 2017 and May 2018 in the tertiary Anesthesiology and Reanimation ICU. Patients over 18 years of age who were admitted to ICU during this period were included in the study regardless of whether they had acquired an infectious disease diagnosis. Rectal swab specimens were taken weekly, during the hospitalization from each patient. Sixty-five patients with Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (CPE) colonization from rectal swabs were included in the study as the study group and the 65 patients without CPE colonies from rectal swabs were included in the study as the control group. Detection of carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs was made by the laboratory protocol recommended by CDC. The VITEK 2 Compact 60 (bioMérieux, France) automated bacterial identification system was used to identify species and detect antibiotic susceptibility. The carbapenemase production was evaluated using the Rapidec Carba NP (bioMérieux, France) test in which carbapenem-resistant strains detected by the VITEK 2 automated system.

The 51% of the cases are male and 49% are females. The mean age of all cases was 69.1 ± 17.6 and the median age was 73 (22-94 years). The mean age of the control group was 68.5 ± 18.2 and the median age was 73 (22-94 years), while the mean age of the study group was 69.8 ± 17 and the median age was 73 (22-94 years). The majority of bacteria grown in rectal swabs are constituted by *K.pneumoniae* (43-58.1%) and *E. coli* (16- 21.6%). In the control group, duration of hospitalization in ICU was 19.6 ± 15.8 while duration of hospitalization in ICU in the study group was

48.5 ± 38.2. Duration of hospitalization in CRE-infected patients were longer than non-infected patients ($p < 0.001$). There was no significant difference between the study and the control groups in terms of patient gender, how and which condition end of ICU hospitalization, where did the ICU come from, mechanical ventilation status, TPN intake, APACHE 2 score, surgical history and decubitus ulcer. The use of a central venous catheter and tracheostomy showed a statistically significant difference between the groups ($p < 0,05$). In the 19 of the cases (29.2%), there was a CRE positivity in rectal swab in the admission to the ICU. It was seen that 8 of these patients came from another clinical service or hospital ($p < 0.005$). In the control group, carbapenem was used in a mean of 11.9 ± 9.9 days and in the study group a mean of 16.3 ± 8.5 days and this difference was statistically significant ($p = 0.002$). The risk factors were compared in multivariate analysis and as a result of this comparison, the risk of CRE positivity in rectal culture duration of hospitalization in the ICU increases OR=1,038 (95% GA, 1,005-1,072, $P=0,024$) times more.

In our study, it can be said that it is important to question the indications of invasive procedures to be applied to the patients and to avoid as much as possible from unnecessary use, as a result of the data affecting KDE rectal colonization. We recommend that patients should be admitted to service follow-up when the ICU follow-up and treatment indications are terminated and carbapenem treatment times should be shortened. As a result, it would be wise to take rectal surveillance cultures in the ICUs to ensure the detection and control of rapidly growing carbapenem resistant strains.

SİMGELER VE KISALTMALAR

APACHE II	Acute Physiological and Chronic Health Evaluation
Carba NP	Carbapenemase Nordmann-Poirel
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ECA	Enterobacterial Common Antigen (ortak enterobakteri antijeni)
ECOFF	EUCAST tarafından belirlenen epidemiyolojik sınır değerleri
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EMB	Eozin Metilen Mavisı
EPEC	Enteropatojenik <i>Escherichia coli</i>
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GES/IBC	Guiana Extended-spectrum/Integron-borne Cephalosporinase
GIM	Alman İmipenemaz
IMI	İmipenem-hydrolyzing beta-lactamase
IMP	İmipenem aktif
İYE	İdrar yolu enfeksiyonu
KCN	Potasyum siyanit
KDE	Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
KÜE	Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae
LPS	Lipopolisakkarit
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MBL	Metallo-beta-laktamazlar
NDM	New Delhi Metallo Beta-laktamaz
NMC-A	Not Metalloenzyme Carbapenemase
ONPG	O-nitrophenyl-beta-D-galactosid
OMP	Dış Membran Proteinleri
OXA	Okzasilinaz
PBP	Penisilin Bağlayan Protein
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SIM	Seoul İmipenemaz
SME-1	<i>Serratia marcescens</i> Enzyme-1
SPM	Sao Paulo Metallo-β-laktamazlar
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TSB	Trypticasein Soy Broth
TSI	Triple Sugar Iron
ÜSE	Üriner sistem enfeksiyonu
VIM	Verona İntegron Kodlanmış Metallo-β-laktamazlar
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1. Enterobacteriaceae Ailesinin Sınıflandırması.	4
Tablo 2. Enterobacteriaceae Ailesinde Tıbbi Önemi Daha Fazla Olan Cins ve Türler.	5
Tablo 3. Karbapenem Grubu Antibiyotiklerin Mikroorganizmalara Karşı Etki Spektrumu.	10
Tablo 4. Beta-laktamazların Sınıflandırılması.	13
Tablo 5. OXA-48 Üreten Enterobakteriyel Türler ve Bunların İzole Edildiği Ülkeler (diğer varyantlar burada listelenmemiştir).	20
Tablo 6. EUCAST'e Göre Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae İçin Sınır Değerler ve Tarama Eşik Değerleri.	21
Tablo 7. CDC Protokolü.	22
Tablo 8. Rapidec Carba NP Kuyucuk İçerikleri	29
Tablo 9. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.	31
Tablo 10. Rektal Sürüntülerde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı.	32
Tablo 11. Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerine, İnvaziv Araç Varlığına Göre KDE Pozitifliğinin Karşılaştırılması.	33
Tablo 12. Vaka Grubunda Risk Faktörlerine Göre Ex Olma Durumunun Karşılaştırılması	34
Tablo 13. Vaka Grubunun İlk Olarak KDE Pozitifliğinin Saptandığı Haftalara Göre Dağılımı	35
Tablo 14. Olguların Geliş Rektal Sürüntü Kültüründe KDE Üreme Durumunun Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması.	36
Tablo 15. Olguların Rektal Sürüntülerinde KDE Üremesinin Karbapenem ve Karbapenem Dışı Antibiyotik Kullanımına Göre Karşılaştırılması.	37
Tablo 16. Karbapenemlerin Kullanım Süresinin Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması.	38
Tablo 17. Karbapenem Verilmeyen Vaka Grubunda KDE Pozitifliği Saptanmadan Önce ve Kontrol Grubunda ise Yatış Süresince Verilen Antibiyotiklere Göre KDE Üreme Durumunun Karşılaştırılması.	39
Tablo 18. KDE Üremesini Etkileyen Bazı Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi.	40

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Enterobakterilerin hücre yapısı.	7
Şekil 2. KPC coğrafi dağılımı..	15
Şekil 3. NDM coğrafi dağılımı.....	18
Şekil 4. OXA-48 coğrafi dağılımı.	19
Şekil 5. Carba NP testinin temsili sonuçları.	24
Şekil 6. İzlem Formu.	27
Şekil 7. Rapidec Carba NP Test Şeridi.....	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enterobacteriaceae toprakta, suda, bitkilerde, insan ve birçok hayvanın normal bağırsak florasında bulunan çok yaygın mikroorganizmalardır. Bu bakteriler insanda; tüm bakteriyemilerin üçte biri, idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) %70'ten fazlası ve birçok intestinal enfeksiyonu içeren çeşitli hastalıklara sebep olurlar (1).

Karbapeneme dirençli Enterobacteriaceae (KDE) çok yaygınlaşmıştır ve günümüzde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) kazanılan en yaygın patojenler arasında yer almaktadır. Aktif sürveyans kullanarak tedavi kararlarında dikkate alınması önemlidir (2). Tedavi için kısıtlı antibiyotik seçeneği olan ciddi mortalite oluşturan enfeksiyonlarla 21. yüzyılda yeniden karşı karşıya kalınmıştır. Ayrıca, bir önceki yüzyıldan farklı olarak, bu enfeksiyonlara gram negatif patojenler daha sık neden olmaktadır (3).

Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenem direnci birçok mekanizmaya bağlı olabilir. Bu mekanizmalar arasında porin kaybına bağlı dış membran geçirgenliğindeki değişimler ya da efluks sistemleri ile birlikte yüksek oranda AmpC enzimlerinin üretimi sayılabilir. Fakat tüm Gram negatif bakterilerde karbapenem direncinin en önemli nedeni karbapenemaz enzimlerinin üretimidir (4).

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae'ların (KÜE) yayılması, tedavi seçenekleri sınırlı olduğundan önemli bir sağlık problemidir. Yayılımının önlenmesi için karbapenemaz üretiminin hızlı bir şekilde tespit edilmesi gereklidir (5). Son yıllarda karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae üyeleri, başta *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* olmak üzere, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yayılmakta ve tehlike oluşturmaktadır (4). Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımı ve direnç genlerinin bakteriler arasında aktarımı dirençli suşların oluşmasına sebep olabilmektedir. YBÜ'de sık izole edilen etkenlerden biri olan *K.pneumoniae*, sağlıklı kişilerin solunum yollarında ve dışkıda % 5-10 oranında bulunmakla birlikte hastanede yatarak tedavi gören hastalarda kolonizasyon oranları artmaktadır. Hastanelerde sıklıkla üriner sistem, alt solunum yolu, safra kesesi ve cerrahi alanda fırsatçı patojen olarak enfeksiyona neden olabilmekte ve özellikle çoklu dirençli suşlar karşımıza çıkmaktadır. Yoğun bakım veya hastanede uzun süre kalma, immün sistem yetersizliği, invaziv araç kullanımı ve çoklu antibiyotik kullanılmasının dirençli suşların oluşmasını kolaylaştıran faktörler olduğu bilinmektedir (6).

Us ve ark. (7) karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae suşlarının klonal ilişkilerinin saptanması amacıyla yaptıkları çalışmada, hastanede hakim olan karbapeneme dirençli izolatların birbirleriyle genetik olarak ilişkili olduğu ve tek bir klonun hastadan hastaya yayılmasıyla ortaya çıktıkları sonucuna varmışlardır. Bu nedenle hastadan hastaya yayılımı önlemek amacıyla VRE kontrolü için gösterilen çabaların benzeri, KÜE türlerini belirlemek ve sınırlamak için de gösterilmelidir.

Bu çalışmada Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Anestezi YBÜ'nde yatan hastalarda haftalık rektal sürüntü örnekleri alınarak KDE rektal kolonizasyon oluşumunun saptanması, karbapenemaz üretiminin değerlendirilmesi, antibiyotik kullanımının kolonizasyon üzerine etkisinin ve hastalara ait risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENTEROBACTERİACEAE

Enterobacteriaceae ailesi tıbbi önemi olan çok sayıda bakterinin bir araya geldiği, en heterojen ve en geniş bakteri topluluğudur. Klinik örneklerden en sık soyutlanan bakteriler bu grupta yer alır. Bu ailenin üyeleri gram negatif boyanan, sporsuz fakültatif anaerop bakterilerdir. Glikoz başta olmak üzere birçok şekeri fermente eder, nitrata nitrite indirger, katalaz pozitif ve oksidaz negatiftirler (8).

Toprakta, suda, bitkilerde, insanların ve hayvanların bağırsaklarında bulunabilen Enterobacteriaceae ailesi doğada çok geniş bir yayılım göstermektedir (9). Enterobacteriaceae enfeksiyonları; rezervuar hayvandan (örnek: *Salmonella* ve *Yersinia* türleri); taşıyıcı insandan (örnek: *Shigella* türleri, *Salmonella* serotip Typhi) ya da organizmanın endojen yayılımından (örnek: *E. coli* 'nin bağırsak perforasyonu sonucu) köken alabilir (1). Enterobacteriaceae üyesi birçok bakteri insanda ve hayvanlarda üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, bakteremi, sepsis, pnömoni, tifo, osteomyelit, yara enfeksiyonu gibi birçok önemli enfeksiyonlara neden olurlar (8).

2.1.1. Sınıflandırma

Enterobacteriaceae ailesinin sınıflandırılma ve adlandırılmasında son zamanlara kadar biyokimyasal, fizyolojik ve antijenik fenotip özellikleri kullanılmaktaydı (10). Günümüzde bu fenotipik özelliklerine ek olarak DNA benzerlik verileri de kullanılmaktadır. Tablo 1'de Enterobacteriaceae ailesinin sınıflandırılması gösterilmiştir (11).

Tablo 1. Enterobacteriaceae Ailesinin Sınıflandırması (11)

Familya	Cins	Tür
Escherichieae	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i> <i>blattae</i> <i>vulneris</i> <i>fergusonii</i> <i>hermanii</i> <i>dysenteriae</i>
	<i>Shigella</i>	<i>flexneri</i> <i>boydii</i> <i>sonnei</i>
Edwardsiellae	<i>Edwardsiella</i>	<i>tarda</i> <i>hoshinae</i> <i>ictaluri</i>
Salmonelleae	<i>Salmonella</i>	<i>enterica</i> <i>bongori</i>
Citrobacteriaceae	<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i> <i>diversus(koseri)</i> <i>amalonaticus</i>
Klebsiellae	<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> <i>pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i> <i>oxytoca</i> <i>pneumoniae</i> subsp. <i>rhinoscleromatis</i> <i>planticola</i> <i>terrigena</i> <i>ornithinolytica</i>
	<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes</i> <i>cloacae</i> <i>agglomerans</i> complex <i>amnigenus</i> <i>sakazakii</i> <i>gergoviae</i> <i>dissolvens</i> <i>nimipressuralis</i> <i>asburiae</i> <i>cancerogenus</i> (taylorae) <i>alvei</i> <i>marcescens</i> <i>liquefaciens</i> <i>rubidaea</i> <i>fonticola</i> <i>odorifera</i> <i>plymuthica</i> <i>agglomerans</i>
Proteeae	<i>Pantoea</i>	<i>mirabilis</i>
	<i>Proteus</i>	<i>vulgaris</i> <i>penneri</i> <i>myxofaciens</i>
Yersinieae	<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>
	<i>Providencia</i>	<i>alcalifaciens</i> <i>stuartii</i> <i>rettgeri</i>
Yersinieae	<i>Yersinia</i>	<i>pseudotuberculosis</i> <i>pestis</i> <i>enterocolitica</i> <i>frederiksenii</i> <i>kristensenii</i> <i>intermedia</i>

Bazı Enterobacteriaceae türleri insanlarda görülen enfeksiyonlara daha sık neden olmaktadır (Tablo 2). Aile üyeleri arasında bugüne kadar insanda enfeksiyon oluşturduğu saptanmamış bakteriler de bulunmaktadır (8).

Tablo 2. Enterobacteriaceae Ailesinde Tıbbi Önemi Daha Fazla Olan Cins ve Türler
(1, 8, 12)

Cins	Tür
<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i> <i>amalonaticus</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i> <i>aerogenes</i>
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i> <i>oxytoca</i>
<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i> <i>vulgaris</i>
<i>Providencia</i>	<i>retgeri</i> <i>stuarti</i>
<i>Salmonella</i>	<i>enterica</i>
<i>Serratia</i>	<i>marcessens</i>
<i>Shigella</i>	<i>dysenteria</i> <i>flexneri</i> <i>boydii</i> <i>sonnei</i>
<i>Yersinia</i>	<i>enterocolitica</i>

2.1.2.Morfoloji

Enterobacteriaceae ailesi üyeleri 0.3-1x1-6 µm büyüklükte gram negatif, sporsuz basillerdir (1). *Klebsiella*, *Shigella*, *Leminorelle*, *Moellerella* cinsine ait bakteriler, *Salmonella* cinsine ait bazı serovarlar ve *Yersinia pestis* hareketsizken

diğerleri hareketlidir. Peritriş flajelleri ile hareket ederler. Bazı türlerde kirpik oluşumu ve hareket özelliği üreme sıcaklığına göre değişir.

Klebsiella cinsine ait çoğu köken kalın mukoid kapsüle sahiptir. *Escherichia* ve *Enterobacter* cinsinde bazı kökenler de kapsül oluşturur. Diğer türlerde kapsül oluşumu yoktur (1, 8, 13).

2.1.3. Üreme Özellikleri

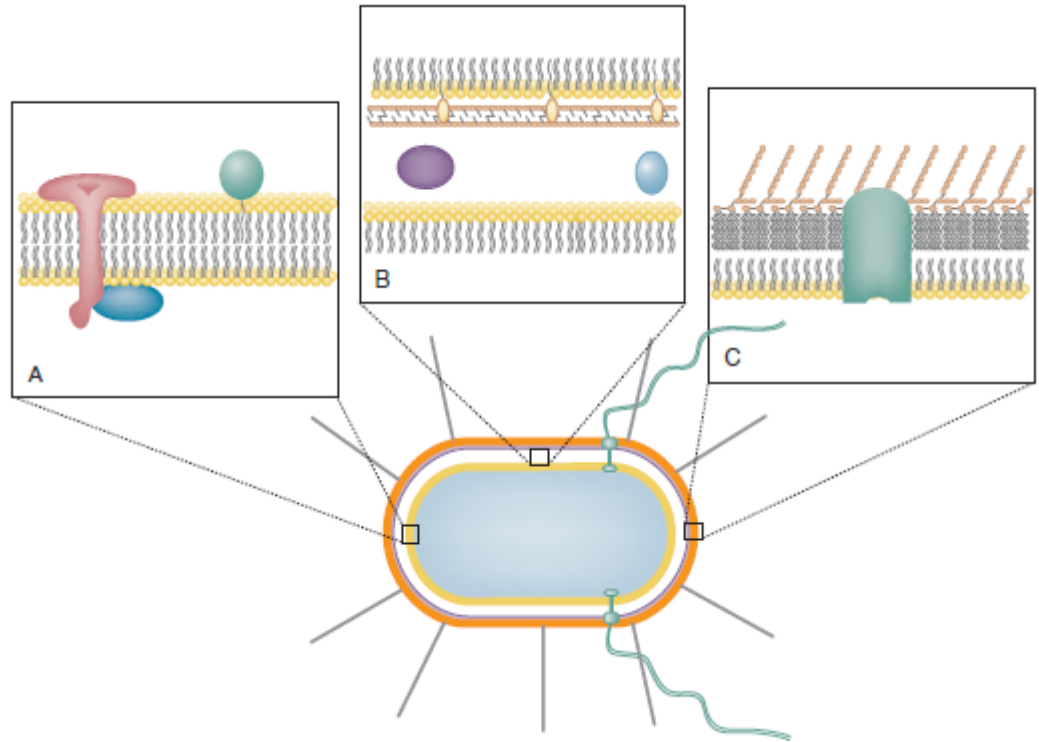
Enterobacteriaceae ailesindeki bakteriler fakültatif anaeroblar ve zenginleştirici herhangi bir katkı içermeyen besiyerlerinde rahatlıkla üreyebilirler. En iyi 35-37°C'de ve CO₂'siz ortamda ürerler. Enterobakteriler buyyon besiyerinde 8-12 saatte bulanıklık oluşturur. Jeloz besiyerinde 18- 24 saatte çoğu köken 2-3 mm çaplı, ortası kabarık ve düzgün kenarlı 'S' koloni oluşturur. Bazı türler birkaç pasajdan sonra kenarları ve yüzeyi düzensiz 'R' koloni formuna dönüşebilir. *Klebsiella* cinsi bakterilerin belirgin kapsüllü kökenleri 'M' tipi koloni yaparlar (8). Çikolata ve kanlı agarda geniş, gri, düz, kuru veya mukoid koloniler yaparlar. Kanlı agarda çoğu suşlar hemoliz yapmaz. Fakat *E. coli*'nin bazı suşları kuvvetli bir hemolizin ürettiğinden, kanlı agarda hemoliz yapabilir. Laktozu fermente edenler oluşan asit nedeniyle Mac Conkey agarda pembe-kırmızı koloniler veya Eozin Metilen Mavis (EMB) agarda metalik parlaklık veren koloniler meydana getirirler (9, 14).

2.1.4. Biyokimyasal Özellikler

Enterobacteriaceae ailesindeki tüm bakteriler glikozu fermente eder, bazıları gaz oluşturur. Glikoz dışındaki birçok karbonhidratı da asit veya gaz oluşturarak fermente ederler. Aminoasitleri dekarboksilasyon yoluyla parçalarlar. Katalaz reaksiyonları pozitifdir. Sitokrom oksidaz testi negatiftir. *Pantoea agglomerans* dışındakiler nitratları nitritlere indirgerler. Ek olarak indol, metil kırmızısı, Voges-Proskauer testi, o-nitrophenyl-beta-D-galactosid aktivitesi, lipaz, üreaz, fenil alanin deaminaz, arginin, lizin ve ornitin dekarboksilaz testleri, hareket, jelatini eritme ve potasyum siyanitli ortamda üreme özellikleri bu aile içinde sınıflandırılan bakterilerin tanımlanmalarında sıklıkla kullanılan testlerdir (8, 9).

2.1.5. Antijen Yapıları

Enterobacteriaceae ailesindeki bakterilerin pili ve flagella gibi yüzey uzantıları vardır. Genellikle tek dairesel kromozomdan oluşan genom çoklu plazmidleri içermektedir. Gram-negatif organizmalar olarak, enterobakteriler, peptidoglikan hücre duvarını içeren periplazmik bir alanı çevreleyen hem iç hem de dış fosfolipid membranlara sahiptir (Şekil 1) (12).



Şekil-1: Enterobakterilerin hücre yapısı. Sitoplazma mavi, sitoplazmik zar sarı, periplazmik boşluk beyaz, peptidoglikan tabaka mor ve dış zar turuncu renkte gösterilmiştir. Pili (aynı zamanda fimbria olarak da bilinir) dış zardan uzanan doğrusal organeller olarak gri renkte gösterilmiştir ve flagella, her iki membranı ve periplazmik alanı kaplayan içi boş, esnek organeller olarak yeşil renkte gösterilmiştir. A, sitoplazmik membran iki katmanlı fosfolipit, transmembran proteinleri (kırmızı), periferik membran proteinleri (mavi) ve lipoproteinlere (yeşil) sahiptir. B, periplazmik boşluk iç ve dış zarlarla çevrelenmiş ve çözünür proteinleri (mor ve mavi) içerir. Disakkarit ve peptit çapraz bağlarından oluşan peptidoglikan tabakası, lipoprotein (sarı) ile kovalent bağlanma yoluyla dış zarın iç yaprakçıkları ile ilişkilidir. C, dış zar tabakası bir iç fosfolipid yaprakçık ve bir dış lipopolisakkarit yaprakçıga sahiptir. Moleküllerin membrandan geçişini düzenleyen porin proteinleridir (yeşil) (12).

Enterobacteriaceae'ların temel antijenik yapısı; hücre dış duvarında yer alan (O) somatik antijen, kirpikli olan türlerde (H) kirpik antijeni ve bazı bulunan (K) kapsül antijeninden oluşur (8). En önemli hücre duvarı antijeni olan lipopolisakkarit (LPS); en dışta somatik O polisakkaridi, tüm *Enterobacteriaceae*'da ortak olan kor polisakkaridi ve lipid A olmak üzere üç komponentten oluşur. Kor polisakkaridi, bir bakterinin Enterobacteriaceae üyesi olarak sınıflandırılmasında, O polisakkaridi bir tür içindeki suşların epidemiyolojik sınıflandırılmasında, LPS'nin lipid A bileşeni ise endotoksin aktivitesinden sorumludur (1).

2.1.6. Virülans Faktörleri

Enterobacteriaceae ailesi üyelerinde çok çeşitli virülans faktörleri bulunmaktadır. Bunlardan bazıları tüm cinslerde ortak olarak bulunur. Endotoksin, kapsül, antijenik faz varyasyonları, çoğalma faktörleri, sekresyon sistemleri, serumun bakterisidal etkisine ve antimikrobiyallere direnç virülans faktörleri arasındadır (1).

Endotoksinler bakteri hücrelerinden dışarı salınmayan, bakterinin ölümü ve hücre duvarının yıkımı ile açığa çıkan ürünlerdir. Ekzotoksinler protein yapısında, sekresyon sistemi ile hücre dışına salınan, özgül fizyolojik etkileri olan ve toksik etkileri oldukça güçlü moleküllerdir. Adhezinler, mikroorganizmanın konak hücrelerine tutunması gereklidir. Kapsül, Enterobacteriaceae türlerinin çoğunda bulunan ve fagositozu önleyerek bakteriyi serumun bakterisidal etkisinden koruyan bir maddedir (8). Somatik O, kapsüller K ve flagellar H antijenleri, bakterinin antikor aracılı hücre öldürme mekanizmasından korunması sağlanır (1).

2.1.7. Enterobacteriaceae Enfeksiyonları

Enterobacteriaceae, intestinal ve ekstraintestinal enfeksiyonlarla ilişkili olup, bunların arasında sıklık sırasına göre idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi, pnömoni, abdominal veya pelvik enfeksiyon, cerrahi alan enfeksiyonları, menenjit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları bulunmaktadır (Şekil 2). Genellikle nozokomiyal olan bu enfeksiyonlar ciddi seyirli ve mortaliteleri yüksektir. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* ve *Serratia marcescens* bağırsak dışı enfeksiyonların önemli bir kısmının etkenidir.

Enterik patojen olarak bilinenler *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia* türleridir. *Yersinia pestis* veba, çeşitli *Salmonella* serotipleri de tifo ve paratifo enfeksiyonlarına neden olmaktadır (8, 15, 16).

2.1.8. Tedavi

Yeni antibiyotiklerin keşfine rağmen enterobakteri enfeksiyonlarının tedavisi hala güçtür. Hastanın altta yatan hastalığı da tedaviyi zorlaştırmaktadır. Dirençli enterobakteri suşlarının varlığı ve oranlarının giderek artması tedaviyi daha da güçleştirmektedir. Tedavi planlanırken antibiyotik duyarlılığına bakılarak uygun antibiyotik seçilmelidir (14).

2.2. BETA LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Beta laktam ajanlar, kimyasal yapılarında ortak bir beta-laktam halkası taşıyan ve hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösteren geniş bir antibiyotik grubudur. Beta laktam halkasına bağlı yan zincirler ve diğer halkalara göre penisilinler sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta-laktamaz inhibitörleri olmak üzere beş temel gruba ayrılırlar (17).

2.2.1.Karbapenemler

Karbapenemler, toprak organizması *Streptomyces cattleya* tarafından üretilen bir antibiyotik olan tienamisinin türevleridir. Karbapenemler, bakteri membranına güçlü penetrasyonu, birçok penisilin bağlayan proteine (PBP) yüksek afinitesi, birçok β -laktamazlara ve grup A ve grup C β -laktamazlara karşı stabilitesi nedeni ile gram pozitif ve gram negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı geniş bir etkiye 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. Meropenem, bakteriyel menenjit tedavisinde FDA tarafından onaylanan tek karbapenemdir (18).

Karbapenemlerin herbiri benzer antibakteriyel spektruma sahiptir. Yeni bir sınıflamaya göre karapenemler iki gruba ayrılmıştır. Birinci grupta yer alan ertapenemin non-fermentatif gram negatiflere etkinliği sınırlıdır ve daha çok toplum

kökenli enfeksiyonlarda kullanılır. Grup ikide yer alan imipenem, meropenem ve doripenem ise non-fermentatiflere karşı etkilidir ve hastane kökenli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Üçüncü grup yeni geliştirilen razupenem (PZ-601), non-fermentatiflere etkisizken metisilin dirençli *S. aureus*'a karşı etkilidir. Karbapenem grubu antibiyotiklerin mikroorganizmalara karşı etki spektrumu Tablo 3'te gösterilmiştir (19).

Tablo 3. Karbapenem Grubu Antibiyotiklerin Mikroorganizmalara Karşı Etki Spektrumu (19)

Karbapenem Grubu	Grup 1 Ertapenem	Grup 2 İmipenem Meropenem Doripenem	Grup 3 PZ-601
Gram pozitif aeroblar			
<i>Enterococcus faecalis</i>	Dirençli	Değişken	Değişken
<i>Enterococcus faecium</i> (ampisilin dirençli)	Dirençli	Dirençli	Dirençli
<i>Listeria</i>	Dirençli	Duyarlı	Bildirilmemiş
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilin duyarlı)	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilin dirençli)	Dirençli	Dirençli	Duyarlı
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penisilin duyarlı)	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penisilin dirençli)	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
Viridans grup streptococci	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
Gram negatif aeroblar			
<i>Acinetobacter</i>	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
<i>Burkholderia cepacia</i>	Dirençli	Değişken	Dirençli
<i>Enterobacteriaceae</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>Haemophilus</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>Moraxella</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>Neisseria</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Dirençli	Dirençli	Dirençli
Anaeroblar			
<i>Bacteroides</i>	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı
<i>Clostridium</i>	Duyarlı	Duyarlı	Bildirilmemiş
<i>Eubacterium</i>	Duyarlı	Duyarlı	Bildirilmemiş
<i>Fusobacterium</i>	Duyarlı	Duyarlı	Bildirilmemiş
<i>Peptostreptococcus</i>	Duyarlı	Duyarlı	Bildirilmemiş
<i>Propionibacterium</i>	Bildirilmemiş	Duyarlı	Bildirilmemiş

2.3. KARBAPENEM DİRENCİ

Karbapenemlere direnç aşağıdaki mekanizmalardan biri veya daha fazlasının kombinasyonu aracılığı ile gerçekleşir:

- 1)Karbapenemleri hidroliz eden beta laktamaz enzimlerinin üretimi (karbapenemazlar)
- 2)Dış zar proteinlerinin ekspresyonunun bozulması sonucu geçirgenliğin azalması (porin değişimi)
- 3)İlacın dış membrandan efluks pompaları ile atılması
- 4)Gram-pozitif bakterilerde daha çok görülen, değişmiş veya düşük afiniteli bir hedef üretilmesi (PBP değişimi) (18, 19).

2.3.1. İlacın Hücre İçinde Etkin Konsantrasyona Ulaşamaması

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 (20). OmpK35 ve OmpK36'nın azalmış ekspresyonu *K. pneumoniae*'da, OmpC ve OmpF ise *Enterobacter spp.* suşlarında karbapenem direnci ile ilişkilendirilmiştir (18).

2) Efluks pompa sistemi: Efflux pompaları, sitoplazmayı hücrenin dışına bağlayan üçlü yapıda bir protein kompleksidir ve antimikrobikalleri sitoplazmik zar boyunca aktif olarak hücrenin dışına naklederler. Efflux pompalarının artmış ekspresyonu hücre içindeki antibiyotik seviyesini düşürür (21, 22). *P.aureginosa*'da MexA-MexB-OprM efluks sistemi bulunur. Artmış efflux pompalarının bakteride düzenlenememesi meropenem ve doripenem direncini artırır. *E. coli*'de bulunan AcrA-AcrB-TolC, *K.pneumoniae*'da Ram A aktif pompalama sistemine örnektir (23).

2.3.2. Hedef PBP Değişimleri

Hedef PBP'lerin yapısındaki değişim sonucunda antibiyotiğin bağlanamaması beta-laktam antibiyotiklere dirençte önemli bir diğer mekanizmadır. PBP'ler yapısal olarak beta-laktamazlara çok benzeyen D,D-transpeptidazlar ve D,D-karboksipeptidazlardır. Aktif bölgelerinde bir serin aminoasiti bulunduğu için serin proteazlar arasında yer alırlar. 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 (24).

2.3.3. Karbapenemleri Hidroliz Eden Beta Laktamaz Enzimlerinin Üretimi ve Karbapenemazlar

Beta-laktam antibiyotiklere direnç, öncelikle beta-laktam halkasının amid bağıını bölerek bu antibiyotikleri inaktive eden enzimler olan beta-laktamaz üretimiyle oluşur. Beta-laktamazlar ya kromozomal genler ya da plazmidler ve transpozonlar üzerinde bulunan transfer edilebilir genler tarafından kodlanmaktadır. Beta-laktamazlar ilk olarak Ambler tarafından amino asit yapılarına göre A'dan D'ye kadar dört moleküler sınıfa ayrılmıştır. Alternatif olarak, Bush-Jacoby-Medeiros sistemi; enzimleri, substrat profiline ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz inhibitörlerine karşı duyarlılıklarına göre çeşitli fonksiyonel gruplara ayırır (Tablo 4). Sınıf A, C ve D beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını aktif bölgelerindeki serin kalıntısı yoluyla hidrolize ederken, B sınıfı enzimler amid bağıını kırmak için çinko kullanan metallo-beta-laktamazlardır (25).

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

Karbapenemazlar; karbapenemleri, en azından imipenem ve/veya meropenem'i, diğer penisilin ve sefalosporinleri önemli ölçüde hidroliz eden beta-laktamazlardır (26). Enterobacteriaceae'nin ilk karbapenemaz üreten üyesi 1993 yılında tanımlanmış ve o zamandan beri, öncelikle karbapenemaz enzimlerinin üretimine atfedilen karbapenem direnci küresel bir sorun haline gelmiştir (27). Karbapenemazlar fonksiyonel sınıflamada (Bush-Jacoby-Medeiros sınıflaması) grup 2d, 2f ve 3 içerisinde, moleküler sınıflamada ise sınıf A, B ve D içerisinde yer almaktadır (28).

Tablo 4. Beta-laktamazların Sınıflandırılması (29)

Bush-Jacoby grup	Moleküler sınıf	Substrat	Klavulanik asit veya tazobaktam ile inhibisyon	Tanımlayıcı özellik	Enzimler
1	C	Sefalosporinler	-	Benzilpenisiline göre sefalosporin hidrolizi daha güçlü; sefamisinleri hidrolize edebilirler	<i>E. coli</i> AmpC P99 ACT-1 CMY-2 FOX-1 MIR-1
1e	C	Sefalosporinler	-	Seftazidim ve sıklıkla diğer oksimino- β -laktamların da artmış hidrolizi	GC1 CMY-37
2a	A	Penisilinler	+	Sefalosporinlere göre benzilpenisilin hidrolizi daha güçlü	PC1
2b	A	Penisilinler, erken sefalosporinler	+	Sefalosporin ve benzilpenisilin hidrolizi benzer	TEM-1 TEM-2 SHV-1
2be	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlar	+	Artmış oksimino- β -laktam hidrolizi	TEM-3 SHV-2 CTX-M-15 PER-1 VEB-1
2br	A	Penisilinler	-	Klavulanik asit, sülbaktam ve tazobaktama direnç	TEM-30 SHV-10
2ber	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlar	-	Klavulanik asit, sülbaktam ve tazobaktama direnç ile kom-bine Artmış oksimino- β -laktam hidrolizi	TEM-50
2c	A	Karbenisilin	+	Artmış karbenisilin hidrolizi	PSE-1 CARB-3
2ce	A	Karbenisilin, sefepim	+	Artmış karbenisilin, sefepim ve sefpirom hidrolizi	RTG-4
2d	D	Kloksasilin	Değişken	Kloksasilin veya oksasiline artmış hidrolizi	OXA-1 OXA-10
2de	D	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	Değişken	Kloksasilin veya oksasiline ve oksimino- β -laktam hidrolizi	OXA-11 OXA-15
2df	D	Karbapenemler	Değişken	Kloksasilin veya oksasiline ve karbapenem hidrolizi	OXA-23 OXA-48
2e	A	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	+	Sefalosporinleri hidrolize eder, aztreonam ile inhibe olmaz	CepA
2f	A	Karbapenemler	Değişken	Artmış karbapenem, sefamisin ve oksimino- β -laktam hidrolizi	KPC-2 IMI-1 SME-1
3a	B(B1)	Karbapenemler	-	Karbapenemler dahil geniş spektrumlu hidroliz fakat monobaktam hidrolizi yok	IMP-1 VIM-1 CcrA IND-1
	B(B3)	Karbapenemler	-	Karbapenemler dahil geniş spektrumlu hidroliz fakat monobaktam hidrolizi yok	L1 CAU-1 GOB-1 FEZ-1
3b	B(B2)	Karbapenemler	-	Tercihen karbapenem hidrolizi	CphA Sfh-1

2.4. KARBAPENEMAZLARIN SINIFLANDIRILMASI VE EPİDEMİYOLOJİ

2.4.1. Sınıf A Karbapenemazlar

Fonksiyonel sınıflandırmada Grup 2f'de yer alan Sınıf A serin karbapenemazları ilk olarak 1980'li yıllarda sporadik olarak saptanmıştır. Sonradan KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) enziminin 1996 yılında saptanması ve 2000 yılı sonrasında tüm dünyada yayılım göstermesi ile büyük önem kazanmıştır (30). Moleküler sınıf A karbapenemazlar, kromozomlar (örn., IMI-1, NMC-A, SME, SFC-1) veya plazmidler (örneğin KPC, IMI-2 ve GES türevleri GES-1, GES-2, GES-4, GES-5) üzerinde lokalize olurlar.

Sınıf A karbapenemazların üç büyük ailesini NMC/IMI, SME ve KPC enzimleri oluşturur. Fonksiyonel 2f subgrubunda yer alan beta-laktamazlar, karbapenem, sefalosporinler, penisilin ve aztreonam olmak üzere tüm beta-laktam antibiyotikleri hidroliz ederler. Tazobaktam ve klavulanik asit ile inhibe olurlar. Bu sınıfın 4. üyesi olan GES beta laktamazları, başlangıçta bir GSBL ailesi olarak tanımlanırken, zamanla düşük miktarda ancak ölçülebilen imipenem hidrolizi gösteren varyantların ortaya çıkması sonucunda fonksiyonel grup 2f karbapenemaz olarak sınıflandırılmıştır (31).

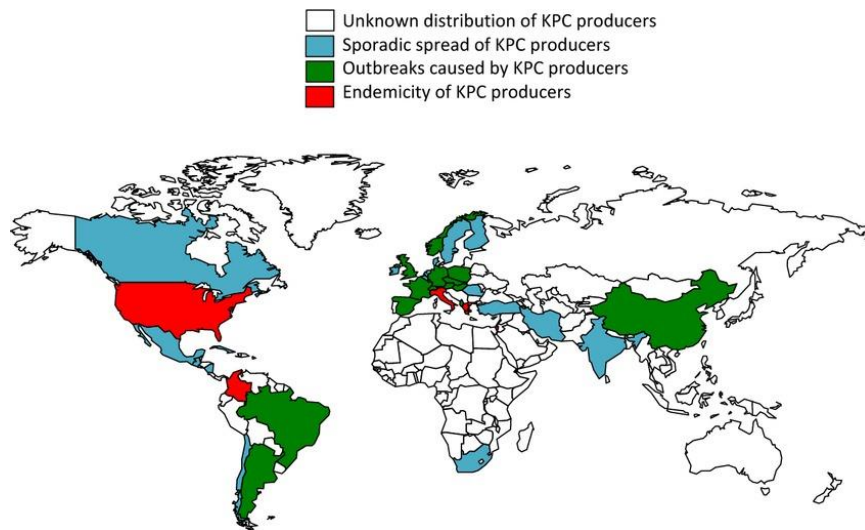
2.4.1.1. Kromozomal Olarak Kodlanan Enzimler: SME, NMC ve IMI

SME-1 (*Serratia marcescens* enzyme-1): İlk olarak 1982'de İngiltere'de *Serratia marcescens* suşunda tespit edilmiştir. SME-1 beta-laktamazı ile bununla hemen hemen özdeş SME-2 ve SME-3 enzimleri ABD'nin pek çok yerinden sporadik olarak bildirilmiştir (32, 33).

IMI (*imipenem-hydrolyzing beta-lactamase*) ve NMC-A (*not metalloenzyme carbapenemase*): IMI ve NMC-A enzimleri, ABD, Fransa ve Arjantin'de *E. cloacae*'nin nadir klinik izolatlarında tespit edilmiştir ve 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 (31).

2.4.1.2. Plazmidle Kodlanan Enzimler: KPC ve GES

KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*): Sınıf A karbapenemazların klinik açıdan en önemlisi KPC grubudur. Bu enzimler aktarılabılır plazmidler üzerinde bulunur ve çoğu beta-laktamlara direnç kazandırır (34). 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 (35, 36). Klinik enfeksiyon raporlarında tanımlanan en yaygın varyasyonlar KPC-2 ve KPC-3'tür. KPC genleri ilk kez *Klebsiella pneumoniae*'da tespit edildi, ancak o zamandan beri *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *S. enterica*, *S. marcescens* ve *Raoultella spp.* gibi diğer Enterobacteriaceae türlerinde ve *Pseudomonas spp* ve *Acinetobacter spp.* gibi Enterobacteriaceae dışı türlerde de saptanmıştır. İlk blaKPC karbapenemaz, 1996'da Kuzey Carolina (ABD)'da keşfedildi ve bir *K.pneumoniae* türünün karbapenemlere zayıf direnç gösterdiği saptandı (34). Kısa süre sonra blaKPC *K. pneumoniae* enfeksiyonu raporları, özellikle New York'ta daha sık görülmeye başlandı (37). O zamandan beri KPC, küresel olarak yaygınlaştı ve Kuzey Amerika, Asya, Afrika, Avrupa, Çin ve Güney Amerika'da salgınlara neden oldu (27). KPC salgını 2006 yılında ABD dışında ilk kez bildiren ülke İsrail'di (38). Yunanistan, İtalya ve doğu ABD'de dahil olmak üzere birçok ülke/bölge şimdi KPC endemik durum için 5. evrededir (39).



Şekil-2. KPC coğrafi dağılımı (40).

GES/IBC (*Guiana extended-spectrum/Integron-borne cephalosporinase*):

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, karbapenemaz aktivitesi gösteren üyelerdir (31).

2.4.2. Sınıf B Karbapenemazlar (Metallo beta-laktamazlar)

Sınıf B beta-laktamazlar, beta-laktamların etkili hidrolizi için çinkoya bağımlı olmaları nedeniyle metallo-beta-laktamazlar (MBL) olarak da bilinir. Sonuç olarak, MBL'ler bir iyon şelatörü olan etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) tarafından inhibe edilebilir; bununla birlikte, tazobaktam, klavulanat, sulbaktam ve avibactam gibi beta-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmezler. İlk MBL olan IMP-1, 1991 yılında Japonya'da tanımlanmıştır (41). Daha sonra, edinilmiş MBL'lerin ek grupları tanımlanmıştır: Imipenem aktif (IMP), Verona integron kodlanmış metallo-β-laktamazlar (VIM), Alman Imipenemaz (GIM), Sao Paulo metallo-β-laktamazlar (SPM) ve Seoul Imipenemaz (SIM). Her MBL grubunda bir dizi varyant vardır; örneğin, IMP grubunda 50'den fazla IMP varyantı vardır (42, 43). Hem doğal olarak oluşan hem de edinilmiş MBL'ler vardır. Doğal olarak oluşan MBL'ler kromozomal olarak kodlanır ve *Aeromonas hydrophilia*, *Chryseobacterium spp.* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'da tanımlanmıştır (42). Edinilmiş MBL'ler, hem türler hem de cinsler arasında aktarılabilen büyük plazmidlerdeki integronlar üzerinde kodlanan genlerden oluşurlar (44).

Tüm dünyada yaygın olan ve klinikte problem yaratan B grubu karbapenemazlar arasında IMP, VIM ve NDM sayılabilir (45).

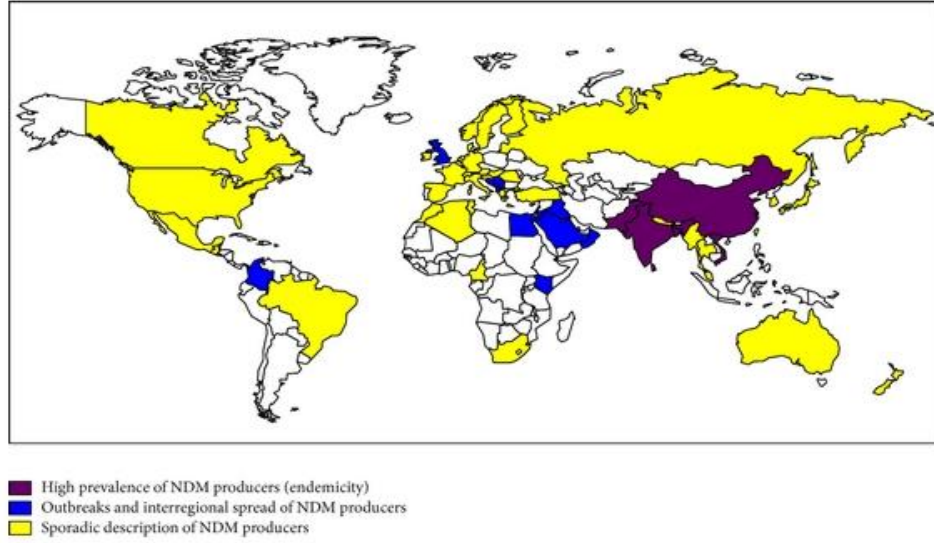
IMP (Active on imipenem): IMP enzimleri ilk olarak 1995'te bir *S. marcescens* izolatında tespit edildikten sonra *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* ve Enterobacteriaceae'lerde tanımlanmıştır. Coğrafik olarak Japonya, Çin, Avustralya, Güney Kore ve Tayvan kuşağında daha sık saptanmaktadır (45).

VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase): İlk olarak 1997 yılında Verona'da (İtalya) bir *P. aeruginosa* suşunda tanımlanan VIM geni daha

sonra Enterobacteriaceae ailesine, özellikle de *K. pneumoniae* türüne yayılım göstermiştir (46). ABD, Kuzey Avrupa, Tunus, Güney Kore, Venezuela gibi dünyanın çeşitli yerlerinde VIM enzimlerinin saptandığı çalışmalar bildirilmiştir. Özellikle Akdeniz’de bu enzimler yaygınlık gösterebilmiş, Yunanistan’da epidemi düzeyine ulaşmıştır (45).

NDM (New Delhi metallo- β -lactamase): Metallo beta-laktamazlar arasında günümüzde dünyanın en çok ilgisini çeken grup NDM (New Delhi Metallo Beta-laktamaz) enzimleridir. İsmi İsveç’te, daha önce Hindistan’ın New Delhi kentinde hospitalize olmuş bir hastadan 1998 yılında 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 (45). Bu enzim, monobaktamlar hariç tüm β -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; üriner sistem enfeksiyonları, peritonit, sepsis ve pulmoner enfeksiyonların da dahil olduğu ağır nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmaktadır. Hindistan, Balkanlar ve Orta Doğu bölgeleri NDM üreticilerinin ana rezervuarı olarak düşünülmektedir. Tedavi seçenekleri sadece kolistin, tigesiklin ve fosfomisin gibi birkaç antibiyotikle sınırlı olduğundan NDM üreticilerinin neden olduğu hastane kaynaklı ya da toplum kaynaklı enfeksiyonları eradike etmek güç olmaktadır. Modern tıbbın etkinliğini tehdit eden bu salgının kontrol altına alınmasında enfekte hastaların ve taşıyıcıların izolasyonu ve hızlı tanı tekniklerinin kullanımı anahtar rol oynamaktadır (47).

Türkiye’de NDM ilk olarak, 2011’de İstanbul yakınlarındaki bir hastanede, Bağdat’tan nakledilen bir hastanın kan kültüründen izole edilmiştir (48). OXA-48 ve NDM-1 enzimlerinin her ikisini birden üreten *K. pneumoniae* suşu 2013 yılında Şanlıurfa’da yaşayan bir hastadan izole edilmiş; böylece Türkiye’de OXA-48+ NDM-1 pozitifliği gösteren ilk suş olma özelliğini taşımaktadır (49).



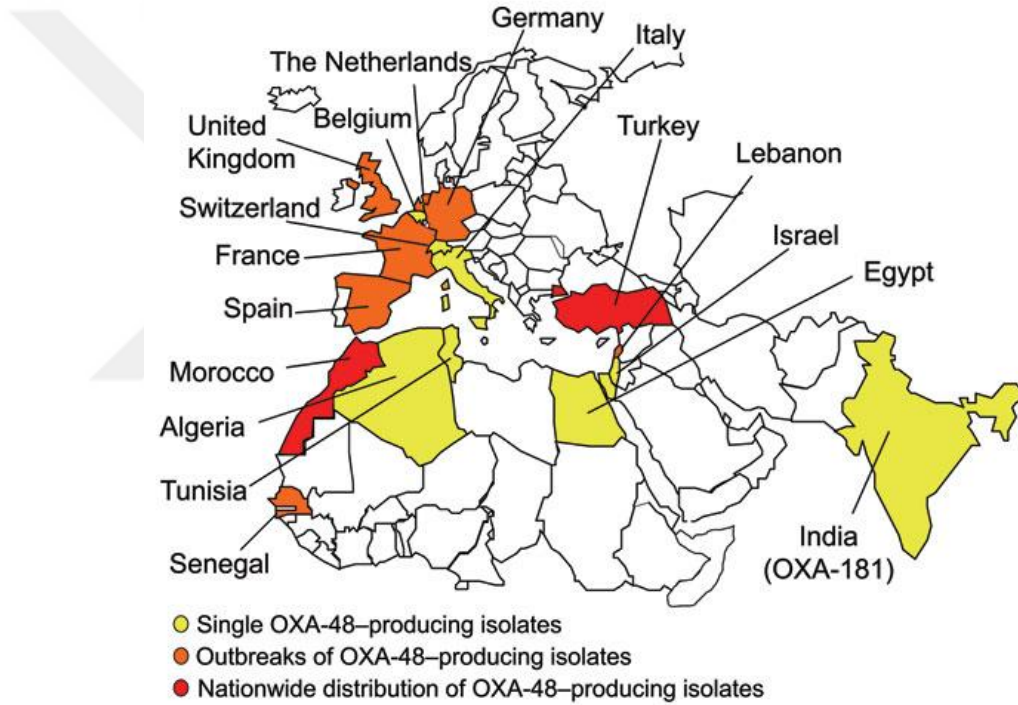
Şekil 3. NDM coğrafi dağılımı (47).

2.4.3. Sınıf D Karbapenemazlar

D grubu 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 NaCl molekülüdür (45). Yapılan çalışmalarda OXA-48 beta laktamazın dar bir hidroliz profili olduğu, bunun da penisilinleri, sefalotin, imipenem ve daha düşük oranda da 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 (50).

Diğer OXA türleri *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direnci ile ilişkili iken, OXA-48 *E. coli*, *Klebsiella* ve *Citrobacter* türlerinde karbapenem direncine neden olmaktadır (28). OXA-48 üretimi ilk olarak 2001 yılında, İstanbul'dan izole edilmiş bir *K. pneumoniae* suşunda tanımlanmıştır (50). Sonrasında Türkiye, Hindistan, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'dan birçok Enterobacteriaceae ailesi üyesinde 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 alt kıtasında 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. řu anda OXA-48, Akdeniz Havzası lkelerindeki 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 (51).



şekil 4. OXA-48 coğrafi dağılımı (52)

Tablo 5. OXA-48 Üreten Enterobakteriyel Türler ve Bunların İzole Edildiği Ülkeler
(diğer varyantlar burada listelenmemiştir)(51)

Ülke	Türler
Türkiye	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. freundii</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Providencia rettgeri</i>
Fas	<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>
Senegal	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>Enterobacter sakazakii</i>
Fransa	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i>
Belçika	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i>
Hollanda	<i>K. pneumoniae</i>
İtalya	<i>E. coli</i>
Lübnan	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
Almanya	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i>
Mısır	<i>K. pneumoniae</i>
Libya	<i>K. pneumoniae</i>
Tunus	<i>K. pneumoniae</i>
Güney Afrika	<i>K. pneumoniae</i>
İsrail	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i>
Umman Sultanlığı	<i>K. pneumoniae</i>
Suudi Arabistan	<i>K. pneumoniae</i>
İrlanda	<i>K. pneumoniae</i>
İspanya	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i>
UK	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. cloacae</i>
Rusya	<i>K. pneumoniae</i>
Slovenya	<i>K. pneumoniae</i>
Hindistan	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. cloacae</i>
İsviçre	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>

2.5. KARBAPENEM DİRENCİNİN VE KARBAPENEMAZ AKTİVİTESİNİN SAPTANMASI

Karbapenemaz genleri çoğunlukla başka direnç genlerini de taşıyan plazmidler aracılığıyla yüksek aktarım oranına sahiptir. Hem antibiyotik tedavisine doğru yön verebilmek için hem de hastanede oluşabilecek bir salgın durumundan kaçınabilmek için karbapenemaz üreticilerinin hızlı ve doğru şekilde saptanması gerekmektedir (53).

Karbapenem minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae üyelerinde klinik sınır değerlerin altında olabilir. Ancak, EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) tarafından belirlenen epidemiyolojik sınır değerleri (ECOFF) karbapenemaz üreticilerinin saptanması için kullanılabilir. Meropenem, karbapenemaz üreticilerinin saptanmasında duyarlılık ve özgüllük dengesi açısından en iyi ajandır. Karbapenemaz varlığının taranması için uygun eşik değerler Tablo 6'da gösterilmiştir. Özgüllüğü arttırmak için, meropenem ve ertapenem eşik değerleri, ECOFF'larından bir dilüsyon yüksektir (54).

Tablo 6. EUCAST'e Göre Karbapenemaz Üreten Enterobacteriaceae İçin Sınır Değerler ve Tarama Eşik Değerleri (54).

Karbapenem	MİK (mg/L)		Disk difüzyon zon çapları (mm) (10 µg disklerle)	
	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri	S/I sınır değeri	Tarama eşik değeri
Meropenem*	≤2	>0.125	≥22	<28**
Ertapenem***	≤0.5	>0.125	≥25	<25

*Duyarlılık ve özgüllük dengesi en iyi olan

**Zon çapı 25-27 mm olan izolatlar ancak piperasilin tazobaktam ve/veya temosiline dirençli ise (temosilin özgüllük açısından daha iyidir) çalışılmalıdır. Meropenem zonu <25 mm ise karbapenemazlar açısından tarama mutlaka yapılmalıdır.

***Yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllüktedir. Tarama için kullanılabilir, ancak GSBL veya AmpC üreten izolatlar, karbapenemazları olmasa da dirençli olabilir.

Enterobacteriaceae üyelerinde karbapenemazların belirlenmesi, karbapenemlere duyarlı olmayan izolatların saptanması ve bunu takiben duyarlı

olmayan izolatlarda karbapenemaz varlığının doğrulanması şeklinde genel olarak iki basamaklı bir süreci içerir. Doğrulama süreci için geliştirilmiş birçok fenotipik ve genotipik yöntem olup, hepsinin çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (4).

CDC tarafından önerilen rektal sürüntülerden karbapenem dirençli veya karbapenemaz üreten *Klebsiella spp.* ve *E. coli* için laboratuvar protokolü Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. CDC Protokolü (55)

Adım 1: Birinci Gün	Aseptik olarak, bir adet 10-µg ertapenem veya meropenem diskini 5 ml triptik soy broth (TSB) içine yerleştirin Rektal sürüntü örneğini TSB içine yerleştirin Gece boyunca 35 ± 2 °C’de inkübe edin
Adım 2: İkinci Gün	İnkübe edilmiş TSB tüpünü vorteksleyin ve 100 µl öze ile MacConkey agara ekin Gece boyunca 35 ± 2 °C’de inkübe edin
Adım 3: Üçüncü Gün	Laktoz fermente (pembe-kırmızı) koloniler için MacConkey agarı inceleyin. Birden fazla koloni morfolojisi, farklı Enterobacteriaceae türlerini temsil edebilir. Her morfoloji tipinin temsili kolonilerini izolasyon ve/veya duyarlılık testi için seçici olmayan bir ortama pasajını yapmak gerekli olabilir. İzole kolonilerden standart yöntem kullanılarak karbapenem duyarlılık testi veya karbapenemaz üretimi için Modifiye Hodge Testi (MHT) gibi bir fenotipik test kullanın ve KÜE’nın tanımlanması için CLSI yönergelerini takip edin.
Adım 4: Dördüncü Gün	CRE ve/veya MHT pozitif izolatlar için tür düzeyinde tanımlama yapın.

2.5.1. Fenotipik Yöntemler

2.5.1.1. Modifiye Hodge Testi

İndikatör organizma olarak kullanılan *E. coli* ATCC 25922 suşu, 0,5 McFarland bulanıklığında hazırlandıktan sonra 1:10 oranında dilüe edilerek agar plağına ekilir ve plağın merkezine bir karbapenem diski yerleştirilir. Test edilecek suş öze ile alınarak yoğun bir şekilde karbapenem diskinden başlayarak perifer doğru bir hat boyunca ekilir. Etüvde bir gecelik inkübasyonu takiben indikatör organizmanın yonca yaprağı şeklinde karbapenem inhibisyon zonu içerisine girinti yapması pozitif sonuç olarak değerlendirilir (56).

2.5.1.2. İnhibitör Tabanlı Testler

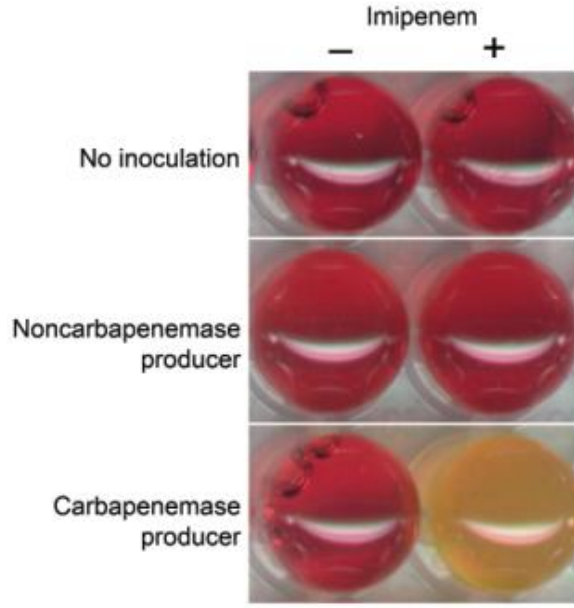
Kombinasyon disk testlerinde, diskler veya tabletler meropenem yanı sıra, çeşitli inhibitörler içerirler. Boronik asit sınıf A karbapenemazları, dipikolinik asit ve EDTA sınıf B karbapenemazları inhibe eder. Ayrıca, OXA-48 avibaktam ile inhibe olmaktadır (54).

Test edilecek izolat Mueller-Hinton agara ekilir, daha sonra karbapenem diski ile inhibitör emdirilmiş karbapenem diski yerleştirilir. İnkübasyondan sonra zon çapları ölçülerek aralarında fark oluşup oluşmadığı incelenir (56).

2.5.1.3. Biyokimyasal Testler

Karbapenemaz üreten suşların, daha kısa sürede ve düşük maliyetle saptanması amacıyla geliştirilen yöntemlerdir. Biyokimyasal testler, karbapenem hidroliz reaksiyonunun oluşturduğu pH değişikliğinin indikatör maddeler (fenol kırmızısı, brom-timol mavisi vb.) kullanılarak renk değişimi ile gösterilmesi esasına dayanır (57).

Carba NP Testi: Carba NP (Carbapenemase Nordmann-Poirel) testi, karbapenemaz tespiti için geliştirilen yeni bir fenotipik yöntemdir. İmipenem'in bir bakteriyel lizat ile in vitro hidrolizine dayanan, indikatör fenol kırmızısı (kırmızıdan sarıya/turuncuya) kullanılarak pH değerlerinde meydana gelen değişiklikler ile tespit edilir. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae için %100 duyarlı ve spesifik olduğu ve *Pseudomonas spp.* için %100 spesifik ve %94.4 duyarlı olduğu bildirilmiştir (58).



Şekil 5. Carba NP testinin temsili sonuçları (59).

2.5.1.4. Kromojenik Besiyeri Kullanımı ile Tayin

Kromojenik besiyerleri ise Gram pozitif bakteriler ile karbapenemaz üretmeyen Gram negatif bakterilerin üremesini inhibe eden spesifik ajanlar kullanılarak hazırlanan çeşitli besiyerleridir (60). Klinik örneklerde ve rektal taramalarda hedeflenen kolonilerin kolayca seçilmesini sağlar. Karbapenemaz üreten bakterilerin saptanmasında subkültür ve pasajlamaya gereksinimi azaltır. Sonuç olarak zaman ve işlem basamakları kısaltılmış olur (57).

2.5.1.5. Karbapenem İnaktivasyon Yöntemi

Meropenem diski, bir öze dolusu bakteri ile iki saat süreyle inkübe edilir. Daha sonra *E.coli* ATCC 25922 (meropeneme duyarlı suş) yayılmış Mueller-Hinton besiyerine yerleştirilmektedir. Enzimatik inaktivasyon gerçekleşti ise disk etrafında inhibisyon zonu oluşmamakta veya çok daralmaktadır (54).

2.5.1.6. Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS)

Bu testin prensibi karbapenemlerin test bakterisi ile karşılaştırılması sonrasında, kütle spektrumunda karbapenemlere ait özgül piklerin kaybolmasının veya yüksekliğindeki azalmanın bir MALDI-TOF analizörü aracılığıyla belirlenmesidir. Farklı çalışmalarda, OXA-48 üreten izolatlar haricinde, bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü iyi bulunmuştur (54). Papagiannitsis ve ark. (61) OXA-48 ile ilgili problemin üstesinden gelmek için reaksiyona NH_4HCO_3 eklenmesi önermektedir.

2.5.2. Genotipik Yöntemler

2.5.2.1. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

Tekli, multipleks ya da gerçek zamanlı PZR uygulamaları yapılabilmektedir. Mevcut primerler ve standardize döngü koşulları ile klinik olarak yaygın karbapenemaz genleri saptanabilmektedir. Koloniler üzerinden PZR yöntemi ile çalışıldığında, 4-6 saat içinde mükemmel duyarlı ve özgül sonuçlar elde edilmektedir. Gerçek zamanlı PZR teknolojisi kullanıldığında ise daha kısa sürede sonuç elde edilebilmektedir (53).

2.5.2.2. Oligonükleotid Hibridizasyon Yöntemi

Bu yöntemde öncelikle bakteriyel DNA'nın izolasyonu yapılır, daha sonra biyotinle işaretli dUTP nükleotidleri eklenerek PZR ile amplifikasyon gerçekleştirilir. Amplifiye olan genin oligonükleotidleri ile mikroçipteki primer problemlerin hibridizasyonu sağlanır. Hibridizasyon sonunda işaretlenmiş nükleotidlerin floresan ışımalarının okunması ile işlem sonlandırılır (57).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından 11.10.2017 tarih ve 14582 sayılı yazı ile değerlendirilmiş, 48865165-020 sayılı karar ile tez onayı hakkı almıştır.

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde prospektif gözlemsel olarak yürütüldü. Hastanemiz 540 yataklı, üçüncü basamak tanı ve tedavi hizmeti verilen bir eğitim hastanesidir. Çalışma, 3. Basamak Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) olan Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ'de, 11.09.2017-30.05.2018 tarihleri arasında yürütüldü. Bu ünite KDE izolasyonu için sürveyans yapılmamaktadır. Bu sürede YBÜ'ne yatan 18 yaş üstü hastalar, enfeksiyon hastalığı tanısı almış olmalarına bakılmaksızın çalışmaya dahil edildi. On sekiz yaş altı kişiler çalışma dışı bırakıldı. Vankomisine dirençli enterokok sürveyansı için her hastadan yatış sırasında ve gerektiğinde haftalık rektal sürüntü örnekleri alınmaktadır. Bu tarama örnekleri de kullanılarak hastalardan yatış sırasında ve sonrasında haftalık olarak rektal sürüntü örnekleri alındı. Rektal sürüntülerden KÜE kolonizasyonu saptanan 65 hasta olgu grubu olarak, KÜE kolonizasyonu saptanmayan 65 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Aynı hastadan tekrarlayan izolatların ilki çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, yatış tarihi, uygulanan girişimleri, verilen antibiyotikler ve haftalık rektal sürüntü sonuçları hazırlanan izlem formuna kaydedildi (Şekil 6). Ayrıca KDE ile kolonizasyon gelişimi için risk faktörü olarak araştırılmış olan YBÜ'de yatış süresi, santral kateter varlığı, cerrahi girişim öyküsü, antibiyotik kullanımı ve APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation) skoru gibi değişkenler kaydedildi.

İSİM SOYİSİM:
YAŞ/CİNSİYET:
HASTANEYE YATIŞ TARİHİ
TABURCULUK TARİHİ VE DURUMU:

PROTOKOL:
TC:
YBÜ YATIŞ TARİHİ:

APACHE skoru:
IV KATETER:
TPN:
CERRAHİ:

Endotrakeal entübasyon:
Trakeostomi:
Dekübit yarası:

KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER VE SÜRELERİ

Ab adı	Tarih								

REKTAL SÜRÜNTÜ SONUCU

	Tarih	Üreyen mo							
Geliş									
1.hafta									
2. hafta									
3.hafta									
4.hafta									
5.hafta									
6.hafta									
7.hafta									
8.hafta									

Şekil 6. İzlem Formu

3.2. MİKROBİYOLOJİK YÖNTEM

Hastalardan steril koşullarda alınan rektal sürüntü örnekleri transport besiyerleri ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına getirildi. Rektal sürüntülerden karbapenem dirençli ve karbapenemaz üreten

Enterobacteriaceae tespiti için CDC tarafından önerilen laboratuvar protokolü temel alınarak aşağıdaki basamaklar uygulandı.

1. İlk gün 10 µg meropenem (Oxoid, İngiltere) diski koyulan 5 ml Trypticase Soy Broth (TSB) (Conda, İspanya) içine rektal sürüntü çubuğu yerleştirildi ve bir gece $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ etüvde bekletildi.

2. Ertesi gün TSB tüpü vortekslendi. İnkube edilmiş bu buyyon kültüründen 100 µl alınıp MacConkey (Oxoid, İngiltere) agar'a ekimleri yapıldı ve etüvde bir gece bekletildi.

3. Üçüncü gün inkübasyon sonrası bakteriyel üreme ve kolonilerin görünümü gözlemlendi. MacConkey agarda pembe-kırmızı koloniler şeklinde üreme olan plaklardan pasajlar yapılarak tek koloni ekimleri yapıldı.

4. Dördüncü gün Triple Sugar Iron (TSI) (Himedia, Hindistan) agara ekim, indol (Lab M, USA) ve sitrat (Becton Dickinson, USA) pozitifliği için ekimleri yapıldı. *Enterobacteriaceae* olarak değerlendirilen suşlara disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram yapıldı. Disk difüzyon yönteminde kolonilerden steril öze ile bir miktar alınarak steril serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland bulanıklık olacak şekilde süspansiyon hazırlandı ve steril eküvyonla Müller-Hinton 2 Agar (Becton Dickinson, Almanya) besiyerine ekim yapıldı. Ekim sonrası ETP 10 µg (Oxoid, İngiltere), IPM 10 µg (Oxoid, İngiltere), MEM 10 µg (Oxoid, İngiltere), antibiyotik diskleri yerleştirildi. Petri kutuları etüvde 18-24 saat inkübe edildi.

5. Son gün inhibisyon zon çapları değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar EUCAST kriterlerine göre duyarlı (S) ya da dirençli (R) olarak değerlendirildi. EUCAST kriterlerine göre meropenem, ertapenem ve imipenem türü antibiyotiklerden birine dirençli bulunan suşlar KDE pozitif olarak kabul edildi.

Cins ve tür düzeyindeki tanımlama ve antibiyotik duyarlılık tespiti için VITEK 2 Compact 60 (bioMérieux, Fransa) otomatize bakteri tanımlama sistemi kullanıldı. Bir hafta boyunca VITEK 2 otomatize sistemi ile karbapenem direnci saptanan suşlara haftanın sonunda Rapidec Carba NP (bioMérieux, Fransa) testi kullanılarak karbapenemaz üretimi değerlendirildi.

Rapidec Carba NP test talimatları: Test üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı (62).

Tablo 8. Rapidec Carba NP Kuyucuk İçerikleri

Kuyucuk	Reaktifler
a	Fenol kırmızısı solüsyonu
b	Bulanıklık kontrolü
c	Lizis tamponu
d	İmipenem olmayan kontrol kuyusu
e	İmipenem içeren reaksiyon kuyusu

Şekil 7. Rapidec Carba NP Test Şeridi



1. Test şeridi ambalajından çıkarıldı.
2. API® Süspansiyon medium ampulü açıldı.
3. Süspansiyondan 100 µL alınarak a, b, c kuyularına pipetlendi.
4. Oda sıcaklığında (15-25 °C) 4-10 dakika bekletildi.
5. Karıştırma çubuğu kullanılarak kuyu içeriği iyice karıştırıldı.
6. Test bandı iki renkli (siyah beyaz) destek kartının üstüne yerleştirildi.
7. Test edilecek koloniler kuyu c'ye inoküle edildi.
8. İyice karıştırıldı, b ve c kuyularının bulanıklığı aynı olana kadar koloniler eklendi.
9. Oda sıcaklığında (15-25 °C) 30 dakika bekletildi.
10. Kuyu c'den 25 µL d ve e kuyularına aktarıldı.
11. Kuyu a'dan 25 µL d ve e kuyularına aktarıldı.
12. Test şeridine bir inkübasyon kapağı yerleştirildi ve 33-38 °C'de 30 dakika inkübe edildi.

13. Otuz dakikalık inkübasyon periyodunun sonunda, test bandı iki renkli (siyah-beyaz) destek kartına yerleştirildi ve ilk okumayı yapmak için inkübasyon kapağı çıkarıldı. Renk kırmızıdan sarıya, açık turuncuya, turuncuya veya koyu turuncuya değişirse, sonuç pozitif olarak değerlendirildi ve test tamamlandı.

14. Renk değişikliği gözlenmediğinde, en fazla 2 saat 33-38 °C'de inkübasyona devam edildi ve son okuma yapıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 15.0 (SPSS, Inc.; Chicago, USA) istatistiksel paket programında yapıldı. İstatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük, en büyük değer) ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında yerine göre Pearson ki-kare, Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher'in kesin testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ile yapılan normallik değerlendirmesine göre; normal dağılıma uygunluk saptanamadığından, ikili karşılaştırılmalarında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda vaka ve kontrol grupları arasında $p < 0,25$ olarak bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir.

4. BULGULAR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon YBÜ’de 9 ay boyunca yatırılarak izlenen toplam 352 hastadan haftalık olarak gönderilen 806 adet rektal sürüntü çalışıldı. Toplam 352 hastanın 78’inde (%22,1) Enterobacteriaceae ile rektal kolonizasyon saptandı. Yetmiş sekiz hastadan 94 adet suş elde edildi. Üreyen 94 adet suşun antibiyotik duyarlılığı çalışıldığında 81 (%86,1) adet suşta karbapenem grubu antibiyotiklerden en az birine direnç saptandı. Seksen bir adet KDE suşuna Rapidec Carba NP testi çalışıldı. Çalışılan 81 suşun 74’ünde (%91,3) Rapidec Carba NP testi pozitif olarak sonuçlandı. Bu 74 suş toplam 65 hastadan izole edildi. Çalışmamıza karbapenemaz üreten KDE ile rektal kolonizasyon saptanan 65 vaka ve rektal kolonizasyon negatif olan 65 kontrol grubu olmak üzere 130 hasta dahil edildi.

Tablo 9. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

	Sayı	%
Erkek	66	51
Kadın	64	49
Toplam	130	100

Olguların %51’i erkek ve %49’u kadındır (Tablo 9). Tüm olguların yaş ortalaması $69,1 \pm 17,6$ ve ortancası 73 (22-94 yaş). Kontrol grubunun yaş ortalaması $68,5 \pm 18,2$ ve ortancası 73 (22-94 yaş) iken vaka grubunun yaş ortalaması $69,8 \pm 17$ ve ortancası 73 (22-94 yaş)’tür ve iki grup arasında anlamlı fark çıkmamıştır ($p=0,809$).

Rektal sürüntülerde üreyen bakterilerin çoğunluğu *K. pneumoniae* (43-%58,1) ve *E. coli* (16-%21,6) oluşturmaktadır. Tüm bakterilerin dağılımı Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Rektal Sürüntülerde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı

	Sayı	%
Üreme (n=74)		
<i>K.pneumoniae</i>	43	58,1
<i>E. coli</i>	16	21,6
<i>K.ozaenae</i>	10	13,5
<i>E.cloacae</i>	3	4
<i>K.rhinoscleromatis</i>	1	1,3
<i>C.koseri</i>	1	1,3

Vaka ve kontrol grupları KDE pozitifliği açısından klinik ve demografik özellikleri ile invaziv araç varlığına göre karşılaştırıldı (Tablo 11). Kontrol grubunda APACHE 2 skoru ortalaması $20,2 \pm 6,6$ ve vaka grubunda $21,6 \pm 6,5$ olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda yoğun bakımda yatılan gün sayısı ortalaması $19,6 \pm 15,8$ iken vaka grubunda yoğun bakımda yatılan gün sayısı ortalaması $48,5 \pm 38,2$ 'dir. Rektal sürüntü kültüründe KDE üreyen hastalar üremeyenlere göre yoğun bakımda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun süre yatmışlardır. Hastaların cinsiyeti, YBÜ yatışının sonucu, YBÜ'ne nereden geldiği, mekanik ventilasyon durumu, TPN alımı, cerrahi öyküsü ve dekübit yarası bakımından vaka ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Santral venöz kateter (SVK) olmayanların %16,7'sinde, kateteri olanların ise %53,4'ünde KDE rektal kolonizasyonu saptanmış olup SVK varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0,034$). Trakeostomisi olmayanların %37,9'unda ve olanların %74,4'ünde KDE kolonizasyonu saptandı ve trakeostomisi olanlarda KDE ile rektal kolonizasyon anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 11. Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerine, İnvaziv Araç Varlığına Göre KDE Pozitifliğinin Karşılaştırılması

	Kontrol		Vaka		p
	Sayı	%*	Sayı	%*	
Cinsiyet					
Erkek	33	50	33	50	1,000**
Kadın	32	50	32	50	
Toplam (n=130)	65	50	65	50	
Yaş (Ortalama±SS)	68,5±18,2		69,7±17		0,809●
Geliş şekli					
Toplumdan	24	48	26	52	0,869¶
Dış hastane	11	47,8	12	52,2	
Servisten geliş	30	52,6	27	47,4	
APACHE 2 skoru (Ortalama±SS)	20,2±6,6		21,6±6,5		0,274●
YBÜ’de yatış süresi (gün) (Ortalama±SS)	19,6±15,8		48,5±38,2		<0,001
Hastaneden çıkış şekli					
Ex	29	42,6	39	57,4	
Taburcu	14	60,9	9	39,1	
Servise nakil	17	68	8	32	
Dış merkeze sevk	5	45,5	6	54,5	
Yatıyor	0	0	3	100	
Hastaneden çıkış şekli (ikili)					
Yaşayanlar	36	55,4	26	44,6	0,079**
Ex	29	40	39	60	
Cerrahi öykü					
Yok	43	45,7	51	54,3	0,170¶
Var	22	61,1	14	38,9	
Dekübit yarası					
Yok	52	53,1	46	46,9	0,309
Var	13	40,6	19	59,4	
TPN					
Yok	44	50	44	50	1,000¶
Var	21	50	21	50	
Trakeostomi					
Yok	54	62,1	33	37,9	<0,001¶
Var	11	25,6	32	74,4	
Mekanik ventilasyon					
Yok	18	62,1	11	37,9	0,206¶
Var	47	46,5	54	53,5	
SVK					
Yok	10	83,3	2	16,7	0,034¶
Var	55	46,6	63	53,4	

*Satır yüzdesi **Pearson Ki kare uygulanmıştır ¶Yates düzeltilmeli Ki kare uygulanmıştır

●Mann Whitney U testi uygulanmıştır. SS: Standart Sapma TPN: Total parenteral nütrasyon

SVK: Santral venöz kateter

Vaka grubunda risk faktörlerine göre ex olma durumunun karşılaştırılması Tablo 12’de sunuldu. Cinsiyete, yaşa, YBÜ’ne geliş yerine, APACHE 2 skoruna, yoğun bakımda yatış süresine, mekanik ventilasyon durumuna, SVK olmasına, TPN alımına, trakeostomi olup olmadığına, cerrahi öyküye ve dekübit yarası olması durumuna göre ex olma açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 12. Vaka Grubunda Risk Faktörlerine Göre Ex Olma Durumunun Karşılaştırılması

	Yaşıyor		Ex		p
	Sayı	%*	Sayı	%*	
Cinsiyet					
Erkek	16	50	16	50	0,172¶
Kadın	10	30	23	70	
Toplam (n=65)	26	40	39	65	
Yaş (Ortalama±SS)	64,5±18,9		73,2±14,9		0,052
Geliş şekli					
Toplumdan	8	30,8	18	69,2	0,439**
Dış hastane	6	50	6	50	
Servisten geliş	12	44,4	15	55,6	
APACHE 2 skoru (Ortalama±SS)	19,9±5,4		22,7±6,9		0,204
YBÜ’de yatış süresi (gün) (Ortalama±SS)	51,6±42,6		46,5±35,8		0,907
Cerrahi öykü					
Yok	19	37,3	32	62,7	0,579¶
Var	7	50	7	50	
Dekübit yarası					
Yok	21	45,7	25	54,3	0,242¶
Var	5	26,3	14	73,7	
TPN					
Yok	18	40,9	26	59,1	1,000**
Var	8	38,1	13	61,9	
Trakeostomi					
Yok	14	42,4	19	57,6	0,879¶
Var	12	37,5	20	62,5	
Mekanik ventilasyon					
Yok	6	54,5	5	45,5	0,325β
Var	20	37	34	63	
SVK					
Yok	1	50	1	50	1,000β
Var	25	39,7	38	60,3	

*Satır yüzdesi **Pearson Ki kare uygulanmıştır ¶Yates düzeltmeli Ki kare uygulanmıştır

β Fisherin kesin testi uygulanmıştır. TPN: Total parenteral nütrisyon SVK: Santral venöz kateter

Vaka grubunun ilk olarak KDE pozitifliğinin saptandığı haftalara göre dağılımı Tablo 13'te sunuldu. Vakaların %29,2'sinde (n=19) gelişte, %12,3'ünde (n=8) 1. haftada, %13,8'inde (n=9) 2. haftada, %15,4'ünde (n=10) 3. haftada ve %9,2'sinde (n=6) 4. haftada KDE üremesi ilk kez gerçekleşti.

Tablo 13. Vaka Grubunun İlk Olarak KDE Pozitifliğinin Saptandığı Haftalara Göre Dağılımı

	Sıklık	%
Geliş	19	29,2
1. Hafta	8	12,3
2. Hafta	9	13,8
3. Hafta	10	15,4
4. Hafta	6	9,2
5. Hafta	3	4,6
6. Hafta	5	7,7
7. Hafta	2	3,1
8. Hafta	1	1,5
11. Hafta	2	3,1
Toplam	65	100

Olguların geliş rektal sürüntü kültüründe KDE üreme durumunun klinik özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 14'te sunulmuştur. Geliş rektal sürüntü kültüründe KDE üremesi açısından cinsiyet, yaş, geliş şekline, APACHE 2 skoruna, YBÜ'de yatış süresi, hastaneden çıkış şekli, cerrahi öykü, dekübit yarası, TPN, trakeostomi, mekanik ventilasyon ve SVK varlığına göre anlamlı fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların YBÜ'ye kabulünde KDE pozitifliği saptanmasının, geliş şekline göre ikili karşılaştırması Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı. Buna göre toplum ile servisten geliş arasında ($p=0,003$), toplum ile başka hastaneden geliş arasında ($p=0,004$) anlamlı fark çıktı. Dış merkez hastane ve servis geliş arasında anlamlı fark saptandı ($p>0,05$). Başka hastaneden ve servisten gelenlerin %22,8'inde gelişte üreme pozitif iken, toplumdan gelenlerin %2'sinde üreme pozitifdir. YBÜ'ye kabulde başka hastaneden ve servisten gelenlerin, toplumdan gelenlere göre KDE üreme durumu daha yüksekti; fark istatistiksel olarak anlamlı idi (0,001).

Tablo 14. Olguların Geliş Rektal Sürüntü Kültüründe KDE Üreme Durumunun Klinik Özelliklere Göre Karşılaştırılması

	Grubu				p
	Gelişte KDE Üreme negatif		Gelişte KDE Üreme pozitif		
	Sayı	%*	Sayı	%*	
Cinsiyet (n=128)					
Erkek	53	84,1	10	15,9	0,941 ¶
Kadın	56	86,2	9	13,8	
Yaş (n=128)	69,9±17,7		64,1±17		0,077 ●
(Ortalama±SS)					
Geliş şekli (n=128)					0,005**
Toplumdan	48	98	1	2	
Dış merkez	17	73,9	6	26,1	
Servisten geliş	44	78,6	12	21,4	
Geliş İkili (n=128)					0,001**
Toplum	48	98	1	2,0	
Dış merkez veya servis	61	77,2	18	22,8	
APACHE 2 skoru (n=128)	33,16±33,11		35,44±28,06		0,949 ●
(Ortalama±SS)					
Hastanedene çıkış şekli (n=128)					0,203**
Ex	58	87,9	8	12,1	
Taburcu	21	91,3	2	8,7	
Servise nakil	21	84	4	16	
Dış merkeze sevk	7	63,6	4	36,4	
Yatıyor	2	66,7	1	33,3	
Hastaneden çıkış şekli (ikili) (n=128)					0,519 ¶
Yaşayanlar	51	82,3	11	17,7	
Ex	58	87,9	8	12,1	
Cerrahi öykü (n=128)					0,467 ¶
Yok	81	87,1	12	12,9	
Var	28	80,0	7	20,0	
Dekübit yarası (n=128)					0,353
Yok	81	83,5	16	16,5	
Var	28	90,3	3	9,7	
TPN (n=128)					0,825 ¶
Yok	75	86,2	12	13,8	
Var	34	82,9	7	17,1	
Trakeostomi (n=128)					0,230 ¶
Yok	76	88,4	10	11,6	
Var	33	78,6	9	21,4	
Mekanik ventilasyon (n=128)					0,284 ¶
Yok	27	93,1	2	6,9	
Var	82	82,8	17	17,2	
SVK (n=128)					-
Yok	12	100	0	0	
Var	97	83,6	19	16,4	

*Satır yüzdesi **Pearson Ki kare uygulanmıştır ¶Yates düzeltmeli Ki kare uygulanmıştır

●Mann Whitney U testi uygulanmıştır. SS: Standart Sapma TPN: Total parenteral nütrisyon SVK: Santral venöz kateter

Vaka grubuna KDE pozitifliği saptanmadan önce ve kontrol grubuna ise yatış süresince kullanılan antibiyotikler kaydedildi. Karbapenem grubunda ertapenem, imipenem ve meropenem; karbapenem dışı grupta ise gram pozitif mikroorganizmalara etkili antibiyotikler, kolistin, tigesiklin, kinolonlar, aminoglokozidler, TMP-SMX ve sulbaktam-ampisilin yer almaktaydı. Olguların rektal sürüntülerinde KDE üremesinin karbapenem ve karbapenem dışı antibiyotik kullanımına göre karşılaştırılması Tablo 15’te sunuldu. Karbapenem dışı antibiyotik kullananların %51,1’inde ve karbapenem kullananların %48,1’inde KDE üredi. Karbapenem kullanıp kullanmama durumuna göre KDE üremesi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15. Olguların Rektal Sürüntülerinde KDE Üremesinin Karbapenem ve Karbapenem Dışı Antibiyotik Kullanımına Göre Karşılaştırılması

	Kontrol		Vaka		p
		% *		% *	
	Sayı		Sayı		
Kullanılan antibiyotik (n=128)					
Karbapenem dışı	23	48,9	24	51,1	0,893**
Karbapenem	42	51,9	39	48,1	

*Satır Yüzdesi

**Yates Düzeltmeli Ki Kare uygulanmıştır.

Vaka grubunda KDE pozitifliği saptanmadan önce ve kontrol grubunda ise yatış süresince verilen karbapenemlerin kullanım süresi, vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı (Tablo 16). Kontrol grubunda karbapenem ortalama $11,9\pm9,9$ gün ve vaka grubunda ortalama $16,3\pm8,5$ gün kullanılmıştır. Vaka grubunda karbapenem kullanma süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,002$).

Tablo 16. Karbapenemlerin Kullanım Süresinin Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması

	Kontrol (n=24)		Vaka (n=39)		p*
	Ortalama±S	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama±S	Ortanca (Min-Maks)	
Karbanem kullanım süresi (gün)	11,9±9,9	10 (1-54)	16,3±8,5	14 (3-46)	0,002

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır. SS: Standart Sapma

Antibiyotik kullanımı ile KDE pozitifliği arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Bu değerlendirme yapılırken karıştırıcı faktör olacağı için karbapenem kullanan hastalar hariç tutuldu. Karbapenem verilmeyen vaka grubunda KDE pozitifliği saptanmadan önce ve kontrol grubunda ise yatış süresince kullanılan karbapenem dışı antibiyotikler değerlendirmeye alındı. Antibiyotik grupları ile rektal sürüntüde KDE pozitifliği arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi (Tablo 17). Her grupta gram pozitiflere etkili antibiyotikler, kolistin, tigesiklin, kinolonlar, aminoglikozidler, TMP-SMX ve sulbaktam ampisilin kullanılan hasta bulunmadığı için kıyaslama yapılamadı. Karşılaştırma yapılabilen piperasilin tazobaktam ve 3. kuşak sefalosporin grubu antibiyotik kullanma durumuna göre KDE pozitifliği açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 17. Karbapenem Verilmeyen Vaka Grubunda KDE Pozitifliği Saptanmadan Önce ve Kontrol Grubunda ise Yatış Süresince Verilen Antibiyotiklere Göre KDE Üreme Durumunun Karşılaştırılması

	Kontrol		Vaka		p
	Sayı	%*	Sayı	%*	
Gram pozitiflere etkili antibiyotikler (n=47)					
Yok	23	51,1	22	48,9	-
Var	-	-	2	100	
Kolistin (n=47)					
Yok	23	48,9	24	51,1	-
Var	-	-	-	-	
Tigesiklin (n=47)					
Yok	23	48,9	24	51,1	-
Var	-	-	-	-	
Kinolonlar (n=47)					
Yok	23	48,9	24	51,1	-
Var	-	-	-	-	
Piperasilin tazobaktam (n=47)					
Yok	6	33,3	12	66,7	0,166¶
Var	17	58,6	12	41,4	
Aminoglikozidler(n=47)					
Yok	23	48,9	24	51,1	-
Var	-	-	-	-	
Sefalosporinler (n=47)					
Yok	10	55,6	8	44,4	0,678¶
Var	13	44,8	16	55,2	
TMP-SMX (n=47)					
Yok	23	48,9	24	51,1	-
Var	-	-	-	-	
Sulbaktam ampisilin (n=47)					
Yok	22	47,8	24	52,2	-
Var	1	100	-	-	

*Satır yüzdesi ¶Yates düzeltilmeli Ki kare uygulanmıştır

Rektal sürüntü kültüründe KDE üremesini etkileyen bazı risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi Tablo 18’de sunuldu. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda vaka ve kontrol grupları arasında $p < 0,25$ olarak bulunan değişkenler lojistik regresyon modeline dahil edildi. YBÜ’de yatış süresi, rektal kültürde KDE üreme riskini $OR=1,038$ (%95 GA 1,005-1,072 $P=0,024$) kat daha fazla artırmaktadır.

Tablo 18. KDE Üremesini Etkileyen Bazı Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli
Lojistik Regresyon Analizi

	OR	OR (%95 Güven Aralığı)	p
Risk Faktörleri			
YBÜ’de yatış süresi	1,038	1,005-1,072	0,024
Karbapenem kullanma süresi	1,023	0,960-1,090	0,487
Cerrahi öykü	0,501	0,150-1,675	0,262
Trakeostomi	1,874	0,537-6,533	0,324
SVK	0,420	0,047-3,757	0,438
Mekanik ventilasyon	1,516	0,258-8,901	0,645

5. TARTIŞMA

Türkiye’de KDE önemli bir sağlık problemi olmaya doğru ilerliyor. KDE enfeksiyonları sınırlı tedavi seçenekleri ve yüksek mortalite nedeniyle büyük bir halk sağlığı sorunudur (63). KDE konağın gastrointestinal sisteminde asemptomatik olarak taşınır ve kolayca bulaşabilir. Böylece sağlık kurumları genelinde yayılmaları kolaylaşır (64). Bulaşı engellemek için aktif sürveyans yapılması, hastaların ve kullanılacak malzemelerin ayrılması, temas önlemlerinin alınması ve çevre temizliğinin sağlanması önem taşımaktadır (85, 86). Türkiye OXA-48 üreten Enterobacteriaceae’nın endemik olduğu ülkelerdendir. Otuz sekiz ülkenin verilerinin incelendiği Avrupa sürveyans çalışmasında Türkiye’de KÜE açısından 2013 yılında tek bir hastane salgını görülmüş (evre 2a); 2015’ten itibaren ise epidemiyolojik olarak evre 5’e yükselerek endemik duruma gelmiştir (65). Bu çalışma, ülkemizde giderek artan KDE rektal kolonizasyonu üzerine antibiyotik kullanımının etkisi ve karbapenemaz varlığının araştırılmasını amaçlamaktadır.

Vaka grubuna alınan 65 hastadan toplam 74 adet KÜE suşu elde edildi. Bunların 43’ü (%58,1) *K. pneumoniae* ve 16’sı (%21,6) *E. coli* idi. Benzer şekilde Hwang ve ark. (66) Kore’de uzun süreli bakım tesislerinden transfer edilen hastalar arasında aktif sürveyans ile 4 adet KÜE tanımlamış olup bunların 3’ü *K. pneumoniae* ve 1’i *E. coli* olarak bildirilmiştir. Banach ve ark. (67) New York’ta yaptıkları KDE için aktif sürveyans çalışmasında 25 KDE izolatından 23’ünün *K. pneumoniae* olduğunu saptamışlar. Avrupa’da çok merkezli bir sürveyans çalışmasında, 927 KÜE izolatı arasından 850’sinin *K. pneumoniae* ve 77’sinin *E. coli* olduğu saptanmış (68). Prasad ve ark. (69) New York’ta yaptıkları bir çalışmada 57 hastadan 61 adet KDE suşu elde etmiş ve bunların 46 tanesi *K. pneumoniae*, 15 tanesi de *E. coli* olarak saptanmış. Bu sonuçlarda olduğu gibi bizim hastanemizde de KÜE türleri arasında *K. pneumoniae* çoğunluğu oluşturmaktadır.

Çalışmamızda cinsiyet ve yaş oranları düzenli olarak dağılmaktaydı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Yaş, APACHE 2 skorlamasında kullanılan özelliklerden biridir. Bu skorların iki grupta benzer olması yaştan risk faktörü olmamasını kısmen açıklayabilir. Hastaların YBÜ’ne geldiği yere göre değerlendirildiğinde; toplumdan, hastane içi başka bir servisten veya başka bir hastaneden gelmesi arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmanın yürütüldüğü YBÜ 3. basamak bir ünedir. Vaka ve kontrol grubunda bulunan tüm hastaların APACHE 2 skoru yüksekti. İki grup arasında APACHE 2 skoru açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu durum hasta seçimi açısından her iki grubun üniteye kabülde klinik durumlarının benzer olduğunu işaret etmektedir. Bu nedenle KÜE için APACHE 2 skorunu risk faktörü olarak saptayamadığımızı düşündük. Çalışmamızda olduğu gibi Debby ve ark. (70), İsrail’de YBÜ’de karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kolonizasyonunun epidemiyolojisini araştırdıkları makalede APACHE skorunu anlamlı bulmamıştır. Aksine Maseda ve ark. (71) tarafından İspanya’da yapılan cerrahi YBÜ’ne kabul sırasında KÜE ile kolonizasyon için risk faktörleri araştırmasında APACHE 2 skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuş.

Çalışmamızda, vaka ve kontrol grupları arasında mortalite benzer oranlardaydı. Fark olmaması APACHE 2 skorunun gruplar arasında benzer olmamasıyla ilişkili olabilir. Öte yandan Mouloudi ve ark. (72), Zarkotou ve ark. (73) ve yine başka bir çalışmalarında Mouloudi ve ark. (74) APACHE 2 skorunun mortaliteyi etkilediğini saptamışlar.

Hastanede veya YBÜ’de yatış süresi ve KDE kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur (67, 75-78). Lin ve ark. (79) tarafından uzun dönem bakım hastanelerinin *K. pneumoniae* KÜE bölgesel epidemiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada, mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresinin KÜE ile kolonize olma açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuş. Yunanistan’da KPC üreten *K. pneumoniae*’nın enterik kolonizasyonu için risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, daha önce hastanede yatış süresinin kolonizasyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuş (76). Bizim çalışmada YBÜ’de yatış süresi vaka grubunda daha uzundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Yatış süresinin uzun olması KDE kolonizasyonu için bir risk faktörüdür.

Vaka ve kontrol grubunun ex olma, cerrahi öykü, dekübit yarası, TPN kullanımı ve mekanik ventilasyon varlığının karşılaştırılmasında çalışmamızda istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, trakeostomi ve SVK varlığı değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Trakeostomi, mekanik ventilasyon ve SVK kullanımı vaka grubunda kontrole göre daha yüksek bulundu. Buna rağmen yalnızca trakeostomi ve SVK varlığı açısından anlamlı fark çıkması

açıklanması zor bir durumdur. Diğer çalışmalara baktığımızda Prasad ve ark. (69) New York'ta uzun süreli bakım tesisinde kalanlar arasında KDE ile asemptomatik rektal kolonizasyon taraması yapmışlar. Çalışmalarında KDE ile kolonizasyon mekanik ventilasyon varlığı ile ilişkili bulunmuş ancak trakeostomi varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Meksika'da yapılan bir kohort çalışmada KDE fekal taşıyıcılığı ile invaziv girişimler (bronkoskopi, endoskopi veya invaziv mekanik ventilasyon) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı iken; invaziv tıbbi cihazlar (SVK ve üriner kateter) ve cerrahi öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmamış olarak (78). Banach ve ark. (67) New York'ta yaptıkları KDE için aktif sürveyans çalışmasında SVK, mekanik ventilasyon varlığı ve son 6 ay içinde cerrahi öyküsü olmasını risk faktörü olarak saptamışlar. Genel olarak bu sonuçlardan anlaşıyor ki tüm invaziv girişimler ve invaziv aletler, hastalarda KDE kolonizasyonu riskini artırmaktadır.

Çalışmamızda KPC üreten *K. pneumoniae* kolonizasyonunu araştıramadık. Ancak bu konuyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda cerrahi girişim, genel durumu gösteren skorlamalar ve invaziv girişimler KPC üreten *K. pneumoniae*'nin enterik kolonizasyonu ile ilişkili bulunmuş (75, 76)

Çalışmamızda vaka grubunda mortaliteyi etkileyen risk faktörlerine baktığımızda anlamlı bir fark saptanmadı. Yapılan diğer çalışmalarda cerrahi öykü, YBÜ'de kalış süresi, antibiyotik kullanımı, mekanik ventilasyon, APACHE 2 skoru, diyaliz, son 6 ay içinde hastanede yatış öyküsü olması risk faktörü olarak saptanmış (75, 80, 81). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla bu çalışmaların bulguları arasındaki fark hasta gruplarının farklı olmasıyla ilgili olabilir.

Vaka grubunda KDE pozitifliğinin saptandığı haftalara göre değerlendirdiğimizde 19 hastanın (%29,2) gelişinde KDE ile rektal kolonizasyonu mevcuttu. Bu 19 hastanın 18'inin YBÜ'ne hastane içi servis veya başka hastaneden geldiği görüldü. Gelişinde KDE pozitifliği olan ve olmayan hastaların risk faktörlerinin karşılaştırılmasında ise sadece YBÜ'ne başka bir servisten gelmesi yani önceki hastanede yatış öyküsü olması istatistiksel olarak anlamlı idi. Benzer şekilde hastanede yatış öyküsü KDE kolonizasyonunu artırdığını gösteren çalışmalar vardır (67, 75-78). Papadimitriou-Olivgeris ve ark. (76) tarafından yapılan bir çalışmada YBÜ'ne yatış verilen hastaların %12,8'inin yatışı sırasında KDE ile kolonize olduğu

tespit edilmiş. Tüm bu sonuçlardan hastanede yatış öyküsü olmasının KDE kolonizasyonunu artırdığı çıkarılabilir.

Çalışmamızda hastalara verilen antibiyotikleri irdelediğimizde karbapenem direnci söz konusu olduğundan, karıştırıcı faktör olmaması için kullanılan antibiyotikler karbapenem ve karbapenem dışı olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında karbapenem kullanımı açısından anlamlı fark tespit edilemedi. Ancak vaka ve kontrol grupları arasında karbapenem kullanım sürelerine baktığımızda kontrol grubunda ortalama 11,9 gün iken, vaka grubunda bu süre 16,3 gün olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Karbapenem dışı antibiyotik kullanan grupta hastaların tümüne kullanılan antibiyotikler piperasilin tazobaktam ve sefalosporinlerdi. Bu nedenle yalnızca ilgili antibiyotiklerin kullanımı açısından istatistiksel kıyas yapılabilirdi. Bu karşılaştırmada, vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızın yapıldığı Anestezi YBÜ'nde ampirik antibiyotik seçiminde farklı zamanlarda da olsa karbapenem grubu antibiyotikler sık olarak kullanılmaktadır. Başka deyişle KDE kolonizasyonu öncesi diğer antibiyotikler karbapenemsiz bir rejimde kullanılmamıştı. Bu nedenle diğer antibiyotikler risk faktörü olarak saptanamamış olabilir.

Literatür tarandığında görülmektedir ki pek çok antibiyotik grubu KDE kolonizasyonu için risk faktörü olarak saptanmış. Schwaber ve ark. (80) tarafından İsrail'de yapılan bir çalışmada, antibiyotik kullanımı karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kolonizasyonunda risk faktörü olarak saptanmış. Tek değişkenli analizde bağımsız risk faktörü olarak saptanan antibiyotikler beta-laktamlar, beta-laktam beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, aminoglikozidler, florokinolonlar ve karbapenemler olup, çok değişkenli analizde ise florokinolon kullanımı bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiş. Cheng ve ark. (82) KÜE'nin gastrointestinal kolonizasyonunda beta-laktam beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolon kullanımını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar; ancak çok değişkenli analizde sadece sefalosporinler ve karbapenemleri bağımsız risk faktörü olarak saptamışlar. İsrail'de Debby ve ark. (70) tarafından YBÜ'nde karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kolonizasyonunun epidemiyolojisini araştırdıkları çalışmada, önceki antibiyotik kullanımı veya spesifik antibiyotik kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Banach ve ark. (67)

KDE ile rektal kolonizasyon gelişmesinde antibiyotiklerden oral vankomisin, beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörleri kullanımını risk faktörü olarak saptamışlar. Torres-Gonzalez ve ark. (78) tarafından Meksika’da yapılan KDE fekal taşıyıcılık sıklığı ve bununla ilişkili faktörleri araştıran bir kohort çalışmada karbapenemler, vankomisin, linezolid, siprofloksasin ve piperasilin tazobaktam kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. McConville ve ark. (81) tarafından KDE kolonizasyonu için risk faktörlerinin araştırıldığı gözlemsel çalışmada piperasilin tazobaktam, karbapenemler, 3. ve 4. kuşak sefalosporinler, kinolonlar, aminoglikozidler, vankomisin, tetrasiklin ve polimiksin kullanımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Çalışmamızda karbapenemler diğer çalışmalardaki gibi analize dahil edilmediğinden, karbapenem kullanımını bu çalışmalarla kıyaslamak doğru değildir.

Banach ve ark. (67) New York’ta yaptıkları KDE için aktif sürveyans çalışmasında KDE pozitifliği öncesi antibiyotik kullanım sürelerini karşılaştırmış ve 20 gün üzerinde antibiyotik kullanımı KDE rektal kolonizasyonu için risk faktörü olarak belirlenmiş. Hussein ve ark. (83), İsrail’de *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci gelişiminde 14 gün üzerinde antibiyotik kullanımını risk faktörü olarak saptamışlar. Yine Hussein ve ark. (84) tarafından *K. pneumoniae* bakteriyemilerinde yapılan çalışmada, karbapenem dirençli bakteriyemisi olan grupta antibiyotik kullanım süresi ortalama 26 gün iken, karbapenem duyarlı grupta ortalama 10 gün olarak bulunmuş ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Görülmektedir ki uzun süre antibiyotik tedavisi KDE için risk faktörüdür. Çalışmamızda, genel olarak antibiyotik tedavi süresi değil karbapenem tedavi süresi incelenmiş ve uzun olması KDE için risk faktörü olarak saptandı.

Çalışmamızda çok değişkenli analizde sadece YBÜ’de yatış süresi bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Bu nedenle tedavisi tamamlanan hastaların YBÜ’lerinde uzun süre tutulmamaları uygun olacaktır. Cheng ve ark.nın (82) KÜE kolonizasyonu ile ilgili yaptıkları çalışmada, çok değişkenli analizde sefalosporinler ve proton pompa inhibitörü kullanımı bağımsız risk faktörü olarak saptanmış. Diğer birçok çalışmada çok değişkenli analizde daha önce hastanede veya YBÜ’de yatış, karbapenem kullanımı, beta laktam ve beta laktamaz inhibitör kullanımı, trakeostomi, aynı yatakta yatan önceki hastanın KDE ile kolonize olması, başka bir

kurumdan transfer edilmiş olmak ve mekanik ventilasyon bağımsız risk faktörleri olarak belirtilmiştir (69, 75, 76, 78).

Kochar ve ark. (85) karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'nin yayılımını azaltmak için bir enfeksiyon kontrol programı uygulamışlar. YBÜ'nde kabul sırasında ve haftalık rektal sürveyans kültürü alarak; hasta ve personel eğitimi, geniş çevre temizliği ve alkol bazlı el dezenfektanlarının daha fazla kullanılmasını sağlayarak karbapenemaz üreten suşların endemik olduğu üniteye karbapenem dirençli *K. pneumoniae* insidansını azaltmayı başarmışlar. KDE salgını sırasında Ben-David ve ark. (86), karbapenem dirençli *K. pneumoniae* için aktif sürveyans rolünü araştırmışlar. YBÜ hastalarının kabulünde ve haftalık rektal sürveyans kültürleri alınan ve temas izolasyonu önlemleri uygulamanın karbapenem dirençli *K. pneumoniae* kolonizasyonunun veya enfeksiyonunun nozokomiyal bulaş oranlarını azaltmak için etkili bir strateji olabileceğini bildirmişler. Bu çalışmalarda olduğu gibi KDE yayılımının önlenmesinde aktif sürveyans çok önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlılığı sadece Anestezi YBÜ'nde yapılmış olmasıdır. Diğer YBÜ'lerinde de uzun süre yatan ve çok sayıda antibiyotik kullanılan hastalar mevcuttur. Bu ünitelerde de KDE rektal kolonizasyon taraması yapılabilir. Diğer bir kısıtlılık ise suşların sadece fenotipik yöntemler kullanılarak tanımlanmış olmasıdır. Genotipik yöntemler de kullanılarak ülkemizde baskın olduğu düşünülen OXA-48 genleri ile diğer genler araştırılabilirdi. Ayrıca özellikle YBÜ'lerinde direnç paterni sebebiyle karbapenem grubu antibiyotikler ampirik olarak sıkça kullanılmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda karbapenemi hariç tutarak diğer antibiyotikler kısıtlı olarak irdelenebilmiştir. Ayrıca KDE kolonizasyonunu ve antibiyotik kullanımıyla olan ilişkiyi araştırmayı amaçlayan bu çalışmada, bu suşların neden olduğu enfeksiyonlar değerlendirilmemiştir. KDE sürveyansı amacıyla yapılmadığından çalışmada, enfeksiyon kontrol önlemleri alınması ve sonuçlarının etkisi değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma ile YBÜ'nde KDE rektal kolonizasyonu açısından önemli sonuçlar elde ettik. Kolonize hastalarda en sık izole edilen suşların *K.pneumonia* olması, bu hastalarda karbapenem kullanım süresinin uzun olması ve bağımsız risk faktörü olarak YBÜ'nde yatış süresinin uzun olması bu sonuçlar arasındadır. Elde ettiğimiz sonuçlar, KDE için sürveyans kültürleri alınması ve

sonuçlara göre enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının hastanemiz için gerekli olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu konuda yapılacak başka çalışmalarla ülkemizin durumu daha net olarak ortaya konulabilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda, Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Anestezi YBÜ'nde yatan hastalardan haftalık rektal sürüntü örnekleri alınarak KDE rektal kolonizasyonunun saptanması, antibiyotik kullanımının kolonizasyon üzerine etkisi ve hastalara ait risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır. KDE ile kolonize hastalar vaka grubu, kolonize olmayan hastalar ise kontrol grubu olarak seçildi. Tüm olguların cinsiyet ve yaş oranları düzenli olarak dağılmaktadır ve rektal sürüntülerde üreyen bakterilerin çoğunluğu *K. pneumoniae* (46-%56,7)'dir.

Hastalar APACHE 2 skoru, yoğun bakımda yatılan gün sayısı ortalaması, YBÜ yatışının sonucu, YBÜ'ne nereden geldiği, mekanik ventilasyon durumu, TPN alımı, cerrahi öykü ve dekübit yarası bakımından değerlendirildi. Santral venöz kateter olması, trakeostomi olması ve yoğun bakımda yatılan gün sayısı vaka grubunda daha yüksek oranda idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlara göre hastalara uygulanacak invazif girişimlerin gerekli olup olmadığı sorgulanmalı ve en kısa sürede uygulanan işlemlere son verilmelidir. Hastaların YBÜ'nde uygulanan tedavileri bittiğinde en kısa sürede YBÜ'nden çıkarılması uygun olacaktır.

Vakaların 19'unda (%29,2) YBÜ'ne kabulde rektal sürüntüde KDE pozitifliği mevcuttu. Bu hastaların 18'inin başka bir servisten veya hastaneden geldiği görüldü. Daha önce hastanede yatış öyküsü olan hastaların YBÜ'ne gelişlerinde rektal kültürleri alınarak, negatif olduğu görülene kadar temas izolasyonu önlemleri alınması daha uygun olacaktır. Böylece diğer hastalara yayılması önlenabilir.

Hastalarda kullanılan antibiyotikler incelendiğinde, sadece karbapenem kullanım süresi vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sebeple tedavileri tamamlanan hastaların tedavilerini gereksiz yere uzatmamak akıllıca olacaktır.

Sonuç olarak karbapeneme dirençli suşların hızla yaygınlaşması nedeniyle YBÜ'de yatış süresinin kısa tutulması, invazif aletlerin kontrollü kullanılması ve karbapenem kullanım süresinin uzatılmaması dirençli suşların yayılmasının önlenmesinde etkili olabilir. Ek olarak YBÜ'lerinde rektal sürveyans kültürlerinin alınması uygun olacaktır. Türkiye endemik bir bölge olmasına rağmen ülkemizde bu

konu ile ilgili çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bu nedenle daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Zarakolu IP. Enterobacteriaceae. Us AD, Başustaoğlu A, editors. Tıbbi Mikrobiyoloji: Pelikan Yayıncılık; 2016. p. 258-72.
2. Perez LRR, Rodrigues D, Dias C. Can carbapenem-resistant enterobacteriaceae susceptibility results obtained from surveillance cultures predict the susceptibility of a clinical carbapenem-resistant enterobacteriaceae? American journal of infection control. 2016;44(8):953-5.
3. Bradford PA, Dean CR. Resistance of gram-negative bacilli to antimicrobials. Antimicrobial Resistance and Implications for the Twenty-First Century: Springer; 2008. p. 97-159.
4. 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.
5. Voulgari E, Poulou A, Koumaki V, Tsakris A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: now that the storm is finally here, how will timely detection help us fight back? Future microbiology. 2013;8(1):27-39.
6. 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.
7. Us E, Tekeli A, Arıkan 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. Özinel MA. Enterobacteriaceae. Topcu Willke A, Söyletir G, Doganay M (yazarlar). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 4. baskı. Nobel Tıp Kitap Evi;2017:1853-95.
9. 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.
10. Wu Q, Zhang Y, Han L, Sun J, Ni Y. Plasmid-mediated 16S rRNA methylases in aminoglycoside-resistant Enterobacteriaceae isolates in Shanghai, China. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(1):271-2.
11. Lehman D, Mahon C, Suvarna K. Textbook of Diagnostic Microbiology, 3rd ed St Louis, Saunders Elsevier. 2007:382-409.
12. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Updated Edition, Eighth Edition: Elsevier Saunders; 2015. 2503-17 p.
13. Bilgehan H. Klinik mikrobiyolojik tanı: Fakülteler Kitapevi, Barış yayınları; 2009. 425-55 p.
14. Ustaçelebi Ş. Temel ve klinik mikrobiyoloji: Güneş kitabevi; 1999. 471-517 p.

15. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji: Özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları: İzmir: Şafak Matbaacılık; 2006.
16. Landraud L, Brisse S. Enterobacteriaceae. Cohen J, Powderly W, Opal S (editors). Infectious Diseases. Elsevier Limited; 2010: 1690-1703
17. Gülay Z, Karatuna O. Antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları. Topcu Willke A, Söyletir G, Doganay M (yazarlar). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 4. baskı. Nobel Tıp Kitap Evi;2017:208-26.
18. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition: Elsevier Saunders; 2015. 293-8 p.
19. Kılıç AU. Karbapenemler ve Monobaktam. Topcu AW, Söyletir G, Doganay M (yazarlar). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 4. baskı: Nobel Tıp Kitap Evi; 2017: 270-5 p.
20. 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.
21. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(11):4943-60.
22. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;56(1):20-51.
23. Webber M, Piddock L. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003;51(1):9-11.
24. Gülay Z. Antibiyotiklere direnç mekanizmaları ve çözüm önerileri: Beta laktamlara ve Karbapenemlere direnç. Hastane İnfek Derg,(5). 2001:210-29.
25. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition: Elsevier Saunders; 2015. 235-51 p.
26. Durrani M, Ahmed R, Kumar M, Bakar I. Frequency of class B carbapenemases (MbetaL) in enterobacteriaceae. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association. 2014;64(5):519-23.
27. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerging infectious diseases. 2011;17(10):1791.
28. Budak S, Aktaş Z, Erdem H. Enterik Gram-negatif bakterilerde laboratuvar dan kliniğe karbapenemazlar. Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials. 2012;1:1.
29. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;54(3):969-76.
30. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: types and molecular epidemiology. Enfermedades infecciosas y microbiología clinica. 2014;32:4-9.

31. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(3):440-58.
32. Queenan AM, Torres-Viera C, Gold HS, et al. SME-type carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamases from geographically diverse *Serratia marcescens* strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2000;44(11):3035-9.
33. Queenan AM, Shang W, Schreckenberger P, Lolans K, Bush K, Quinn J. SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing β -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(10):3485-7.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Bradford PA, Bratu S, Urban C, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(1):55-60.
38. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(8):3026-9.
39. 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.
40. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(9):821-30.
41. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(1):147-51.
42. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):306-25.
43. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006;12(9):826-36.

44. Shibata N, Doi Y, Yamane K, et al. PCR typing of genetic determinants for metallo- β -lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(12):5407-13.
45. Güran M. Karbapenemaz Enzimleri: Türkiyedeki Durum Üzerine Bir Derleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2016;36(2):98-105.
46. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, et al. Cloning and characterization of bla VIM, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(7):1584-90.
47. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *BioMed research international*. 2014;2014.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(7):1597-606.
52. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global Spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-1798.
53. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;68(3):487-9.
54. Giske CG, Martinez LM, Canton R, et al. EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu V 2.0 (Temmuz 2017).
55. Centers for Disease Control and Prevention. "Laboratory protocol for detection of carbapenem-resistant or carbapenemase-producing, *Klebsiella* spp. and *E. coli* from rectal swabs." *Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA* (2009).
56. Pasteran F, Mendez T, Guerriero L, Rapoport M, Corso A. Sensitive screening tests for suspected class A carbapenemase production in species of Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(6):1631-9.
57. Kılıç Ü, Demiray T, Altındış M. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarının saptanmasında fenotipik ve genotipik metotlar. *ANKEM Derg*. 2016;30(2):62-75.

58. Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(9):4578-80.
59. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(9):1503.
60. Vasoo S, Lolans K, Li H, Prabaker K, Hayden MK. Comparison of the CHROMagar™ KPC, Remel Spectra™ CRE, and a direct ertapenem disk method for the detection of KPC-producing Enterobacteriaceae from perirectal swabs. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2014;78(4):356-9.
61. Papagiannitsis CC, Študentová V, Izdebski R, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry meropenem hydrolysis assay with NH₄HCO₃, a reliable tool for direct detection of carbapenemase activity. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(5):1731-5.
62. RAPIDEC® CARBA NP Test Instructions: Available from: http://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/18_rapidec-brochure.pdf
63. Cilli FF, Arda B, Uyan A, et al. What is the rectal colonization rate of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)-infected patients? What is the decolonization rate of CRE-colonized patients in the hospital? *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(3):1053-4.
64. Cronin K, Lorenzo YP, Olenski M, et al. Risk factors for KPC-producing Enterobacteriaceae acquisition and infection in a healthcare setting with possible local transmission: a case–control study. *Journal of Hospital Infection*. 2017;96(2):111-5.
65. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, Eckmanns T. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. 2015.
66. Hwang J-H, Park JS, Lee E, et al. Active surveillance for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant enterococci and toxigenic *Clostridium difficile* among patients transferred from long-term care facilities in Korea. *Journal of Hospital Infection*. 2018.
67. Banach DB, Francois J, Blash S, et al. Active surveillance for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae using stool specimens submitted for testing for *Clostridium difficile*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014;35(1):82-4.
68. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(2):153-63.

69. Prasad N, Labaze G, Kopacz J, et al. Asymptomatic rectal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Clostridium difficile* among residents of a long-term care facility in New York City. *American journal of infection control*. 2016;44(5):525-32.
70. Debby B, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in an intensive care unit. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2012;31(8):1811-7.
71. Maseda E, Salgado P, Anillo V, et al. Risk factors for colonization by carbapenemase-producing enterobacteria at admission to a Surgical ICU: a retrospective study. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2017;35(6):333-7.
72. Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, et al., editors. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Transplantation proceedings*; Elsevier 2014;9:3216-18.
73. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(12):1798-803.
74. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(12):1250-6.
75. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2013;77(2):169-73.
76. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. Risk factors for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization upon ICU admission. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(12):2976-81.
77. Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2016;85(4):466-70.
78. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, et al. Factors associated to prevalence and incidence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae fecal carriage: a cohort study in a Mexican tertiary care hospital. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139883.

79. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al. The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clinical infectious diseases*. 2013;57(9):1246-52.
80. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(3):1028-33.
81. McConville TH, Sullivan SB, Gomez-Simmonds A, Whittier S, Uhlemann A-C. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization (CRE) and subsequent risk of infection and 90-day mortality in critically ill patients, an observational study. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186195.
82. Cheng VC, Chen JH, So SY, Wong SC, et al. A novel risk factor associated with colonization by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: use of proton pump inhibitors in addition to antimicrobial treatment. *infection control & hospital epidemiology*. 2016;37(12):1418-25.
83. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, Finkelstein R. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2009;30(7):666-71.
84. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, et al. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Hospital Infection*. 2013;83(4):307-13.
85. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, et al. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2009;30(5):447-52.
86. Ben-David D, Maor Y, Keller N, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31(6):620-6.