

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *ESCHERİCHİA COLİ* VE
KLEBSİELLA PNEUMONİAE İLE İNFEKSİYON VEYA
KOLONİZASYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Volkan ATMİŞ

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2011

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARBAPENEM DİRENÇLİ *ESCHERİCHİA COLİ* VE
KLEBSİELLA PNEUMONİAE İLE İNFEKSİYON VEYA
KOLONİZASYON İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. Volkan ATMIŞ

**UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. N. Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN**

**ANKARA
2011**

TEŞEKKÜR

Bu süreç içerisinde başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'nde görev yapan tüm öğretim üyelerine öncelikle doktor olmayı öğretmekle kalmayıp bu konuda örnek oldukları için teşekkür ederim. Öğrencilik ve asistanlık hayatımda desteklerini arkamda hissettiğim aileme ve Dr. Canset AYDIN'a teşekkür ederim. Birinci sınıftan günümüze, bizlerde emeği geçen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin tüm öğretim üyelerine, özellikle de İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim. Son olarak Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanesi infeksiyon kontrol hemşirelerine teşekkür ederim.

ÖZET

ATMIŞ V. Karbapenem Dirençli *Escherichia Coli* ve *Klebsiella Pneumoniae* ile İnfeksiyon veya Kolonizasyon İçin Risk Faktörleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2011

Karbapenem direnci 1991 yılından bu yana dünya genelinde giderek artan sıklıkta bildirilmektedir. Karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* klinik infeksiyon veya kolonizasyona sebep olabilir. Bu mikroorganizmaların etken infeksiyonların morbidite ve mortalitesi yüksek, tedavi seçenekleri ise son derece kısıtlıdır. Bu durum mortalite ve morbiditelerini arttırmaktadır. Erişkin Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi'nin kararıyla Haziran 2009'da Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde yatan erişkin hastalarda (≥ 18 yaş) karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* sürveyansına başlanmıştır. Yüksek risk grubuna giren hastalardan infeksiyon kontrol hemşireleri tarafından haftada bir kez perianal sürüntü kültürü alınmıştır. Sürveyans kapsamına alınan ünitelerde 01.06.2009-31.12.2010 tarihleri arasında > 72 saat süreyle yatan ve en az bir perianal sürüntü kültüründe veya klinik örneklerinden birinde karbapenem dirençli *E. coli* veya *K. pneumoniae* üremesi olan erişkin hastalar (≥ 18 yaş) vaka olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu, vakalarla aynı dönemde, aynı servislerde > 72 saat süreyle yatan ve perianal sürüntü örneklerinde ve klinik örneklerinde karbapenem dirençli *E. coli* veya *K. pneumoniae* üremesi olmayan erişkin hastalar arasından rastgele seçilmiştir. Her vaka için iki kontrol hastası belirlenmiştir. Çalışma sonucunda çok değişkenli analizde dahili serviste yatıyor olmak, diabetes mellitus, immünsüpresyon, yanık, santral venöz kateter kullanımı, arteriyel kateter kullanımı, beslenme tüpü veya nazogastrik tüp kullanımı, sulbaktam-ampisilin, kullanımı, glikopeptid kullanımı ve karbapenem veya piperasilin/tazobaktam kullanımı karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* infeksiyonu/kolonizasyonu için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur

Anahtar kelimeler: Karbapenem dirençli *E.coli* ve *K.pneumonia*, kolonizasyon veya infeksiyon, risk faktörleri

ABSTRACT

ATMIŞ V, Risk factors for colonisation or infection with carbapenem resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, Hacettepe University School of Medicine, Thesis of Internal Medicine, Ankara, 2011

Since 1991, carbapenem resistance is being reported in an increasing fashion worldwide. Carbapenem-resistant *E. coli* and *K. pneumoniae* can cause colonisation or clinical infection. Morbidity and mortality rates of these infections are high and there are very limited therapeutic options. An active surveillance program has started for adult patients (≥ 18 years of age) admitted to Hacettepe University Hospitals since June 2009. Perianal swab cultures were taken from high risk patients by infection control nurses. Cases were defined as adult patients (≥ 18 years of age), who were hospitalised for more than 72 hours in the wards included in the surveillance program between 01.06.2009-31.12.2010 and from whom carbapenem resistant *E. coli* or *K. Pneumoniae* was isolated in at least one of the perianal swab cultures or one of the clinical specimens. Control patients were chosen randomly among adult patients who were hospitalised for more than 72 hours during the same time period and in the same wards as cases but from whom carbapenem resistant *E. coli* or *K. Pneumoniae* was not detected. Two control patients were selected for each case patient. Multivariate analysis revealed that being hospitalised in a medical ward, diabetes mellitus, immunosuppression, presence of a central venous catheter, presence of an arterial line, presence of a feeding tube or nazogastric tube, sulbactam/ampisillin use, glycopeptide use, and carbapenem or piperacillin/tazobactam use were independent risk factors for colonization/infection with carbapenem resistant *E. coli* or *K. Pneumoniae*.

Key Words: Carbapenem resistant *E. coli* and *K. pneumoniae*, colonisation or infection, risk factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mikrobiyoloji	3
2.2. β -laktam grubu antibiyotikler	4
2.3. Bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları	5
2.3.1. Bakterilerde β -laktam antibiyotiklere direnç mekanizmaları	6
2.4. Karbapenemlere direnç mekanizmaları	13
2.4.1. İlacın hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmaması	13
2.4.2. Hedef PBP değişimleri	14
2.4.3. Karbapenemleri hidroliz eden enzimlerin varlığı (karbapenemazlar)	14
2.5. Epidemiyoloji	19
2.6. Klinik hastalık ve tedavi	21
3. MATERYAL ve METOD	23
3.1. Karbapenem dirençli <i>e. coli</i> ve <i>k. pneumoniae</i> sürveyansı	23
3.2. Mikrobiyoloji	23
3.3 Vaka-kontrol çalışması	24
3.4 İstatistiksel analiz	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
7. KAYNAKLAR	42
8.EK-1	52

KISALTMALAR

PBP: Penisilin bağlayan proteinler

OMP: Outer Membrane Protein

DNA: Deoksiribonükleik asit

GSBL: Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz

CARB: Karbenisilin

IMP: İmipenem

OXA: Oksasilin

SHV: Sülfidril hiper variabl

AER: Aeromonas

PSE: Pseudomonas

TEM: Temioniera

BIL: Bilal

MIR: Miriau Hospital in Providence

DHA: Dhahran Hospital in Saudi Arabia

EDTA: Ethylene diamine tetraacetic acid

NMC: Not metalloenzyme carbapenemase

IMI: İmipenem-hydrolyzing

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

GES: Guiana extended spectrum

MBL: Metallo-beta-laktamaz

NDM-1: New Delhi metallo-beta-laktamaz

VIM: Verona integronunda kodlanmış bir MBL

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

SAM: Sulbaktam/ampisilin

TABLULAR

Tablo 2.1. β-laktamaz grupları ve genel özellikleri	10
Tablo 2.2. Güncellenmiş β-laktamaz grupları ve genel özellikleri	11
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki karbapenem dirençli <i>K.pneumoniae/E.coli</i> üremelerinin örnek türlerine göre dağılımı	27
Tablo 4.2. Vakaların servislere göre dağılımı	28
Tablo 4.3. Tek değişkenli analiz sonuçları	32
Tablo 4.4. Çok değişkenli analiz sonuçları	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gram-negatif bakteriler, hem toplum kökenli, hem de sağlık hizmeti ilişkili infeksiyonların önemli etkenleri arasında yerini korumaktadır. İkinci Dünya savaşı sonrasında etkin ve güvenli çok sayıda antibiyotik geliştirilmiştir. Ancak bu ilaçların yaygın ve uygunsuz kullanımı beraberinde giderek büyüyen antimikrobiyal direnç sorununu getirmiştir. Günümüzde hem toplum kökenli, hem de sağlık hizmeti ilişkili infeksiyon etkeni olan gram-negatif basillerde çoklu antibiyotik direnci insan sağlığını tehdit eden boyutlara ulaşmıştır. Karbapenem grubu antibiyotikler uzun yıllar dirençli gram-negatif basillerin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili infeksiyonların tedavisi için klinisyenlerin elindeki en güçlü silah olma özelliğini korumuştur (1). Son birkaç yıla kadar son derece nadir olarak bilinen karbapenem direnci maalesef dünya genelinde *Enterobacteriaceae* ailesinde özellikle de *Klebsiella pneumoniae*'da (2-6) giderek artmaktadır. Karbapenem duyarlı olmayan (orta dirençli veya dirençli) *Escherichia coli*'nin ortaya çıkışı ve yayılımı da son yıllarda önemli bir klinik sorun haline gelmektedir (2,6-10).

Karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının üçüncü basamak hastanelerde ve devlet hastanelerinde kan dolaşımı infeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni ve üriner sistem infeksiyonu gibi klinik infeksiyonlara veya asemptomatik kolonizasyona neden olduğu bildirilmiştir (11-23). Bu infeksiyonların bir kısmı sporadik sağlık hizmeti ilişkili infeksiyonlar şeklinde, bir kısmı ise klonal salgınlar şeklinde ortaya çıkmıştır. Karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının etken olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçenekleri son derece kısıtlıdır ve yakın gelecekte bu sorunun çözüleceğine dair bir umut ışığı yoktur. Bu nedenle bir yandan antibiyotikleri doğru endikasyonda, akılcı bir şekilde kullanarak direnç gelişimini yavaşlatmaya çalışırken, öte yandan bu suşların hastane içinde ve hastaneler arası yayılımını önlemek büyük önem taşımaktadır.

Ülkemizde birçok merkezde *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnci bildirilmiş olmasına rağmen bu mikroorganizmalarla kolonizasyon / infeksiyon için risk faktörlerini saptamaya yönelik epidemiyolojik çalışma yapılmamıştır. "Centers for Disease Control and Prevention" tarafından Mart 2009'da hastanelerde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin kontrolüne yönelik öneriler yayınlanmıştır (24). Bu öneriler dikkate alınarak Hacettepe

Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde yatan ve karbapenem dirençli *E. coli* veya *K. pneumoniae* ile infekte veya kolonize olan erişkin hastaları saptamaya yönelik aktif bir sürveyans programı başlatılmıştır. Bu çalışmada yukarıda belirtilen sürveyans programı kapsamında saptanan vakaları uygun kontrol hastaları ile karşılaştırarak Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde yatan erişkin hastalarda karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* infeksiyonu/kolonizasyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİKROBİYOLOJİ

Gram-negatif bakterilerden *Enterobacteriaceae* ailesine ait mikroorganizmalar klinik örneklerden en sık izole edilen bakteri grubunu oluşturmaktadırlar. Bu bakteriler tüm üriner sistem infeksiyonlarının %70'inden, tüm sepsislerin de %30-35'inden sorumludur (25). *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde bazı türler insan için her zaman patojendir (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia pestis*), bazıları ise florada yer alır ve ancak buldukları normal vücut bölgelerinden ayrıldıklarında fırsatçı infeksiyonlara neden olurlar (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*). Bakterilerin bulaşması hayvanlardan insanlara veya insanlardan insanlara olabilir. Bazen de insanın kendi florasında bulunan mikroorganizmalar endojen infeksiyonlara yol açarlar (Örneğin *E. coli*).

Tüm üyeler aerob ve fakültatif anaerob, sporsuz, glikozu fermente eden, nitratları nitritlere indirgeyen, katalaz enzimi pozitif, sitokrom oksidaz enzimi negatif gram-negatif basillerdir.

Escherichia içindeki beş tür içinde insanda en sık hastalık oluşturan tür *E. coli*'dir. *Enterobacteriaceae*'ya bağlı infeksiyonların yaklaşık %20'sinden sorumludurlar (25). İnsanlardaki bütün doku ve organları tutan her infeksiyon hastalığından sorumlu olabilir ve bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık soyutlanan bakteridir. Gram-negatif, glikozu fermente eden, oksidaz enzimi negatif basillerdir. Ayrıca pertirik kirpikleri ile hareketlidirler. Birçok suşta polisakkarit yapısında bir kapsül bulunur. Bakteri laktozu asit ve gaz oluşturarak fermente eder, üreaz enzimi ve hidrojen sülfür oluşumu negatif, triptofandan indol oluşumu ise pozitiftir. Neonatal menenjit ve gastroenterit dışındaki infeksiyonları genellikle endojen kaynaklıdır. *E. coli* *Enterobacteriaceae* içinde en sık üriner sistem infeksiyonu, neonatal menenjit, sepsis ve turist diyaresi oluşturan bakteridir. Yara yeri infeksiyonları, immünsüprese hastalarda sağlık hizmeti ilişkili pnömoniler ve peritonitler, sık karşılaşılan infeksiyonları arasındadır. *E. coli* sağlık hizmeti ilişkili gram-negatif bakteremilerde etken olarak ilk sırayı alır (26).

Klebsiella cinsi, *Enterobacteriaceae*'nin genel özelliklerine sahiptir. Geniş polisakkarit kapsülleri vardır, buna bağlı olarak besiyerlerinde M kolonileri

oluştururlar ve tümü hareketsizdir. Triptofandan indol oluşumu negatif, laktoz fermantasyonu ve üreaz enzimi pozitifdir. En sık infeksiyon etkeni olan tür *K. pneumoniae*'dir. Bu bakteri normalde %5-38 oranında sağlıklı insanların barsak ve solunum yolu floralarında bulunur (27). Oluşturduğu en önemli hastalık alkoliklerde, akciğer fonksiyonları bozuk olan kişilerde pnömonidir. Tüm pnömonilerin %2'sinden sorumludur.

E. coli'nin ve *K. pneumoniae*'nin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde yakın tarihe kadar ilk seçenek β -laktam antibiyotiklerdir.

2.2. β -LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

β -laktam grubu antibiyotikler bakteride hücre duvar yapımını engellemektedirler. Bu antibiyotikler başlıca beş grupta toplanmaktadır;

- 1-Penisilinler
- 2-Sefalosporinler
- 3-Monobaktamlar
- 4-Karbapenemler
- 5- β -laktamaz inhibitörleri

Bu antibiyotiklerin hedefi peptidoglikan sentezinde görevli olan transpeptidaz ve karboksipeptidazların inhibisyonu ve hücre duvar sentezinin durdurulmasıdır. Hücre duvar sentezinin transpeptidasyon evresini katalize eden "penisilin bağlayan proteinler(PBP)"dir. β -laktam antibiyotikler bu enzimlere bağlanınca enzimin kendi substratına bağlanmasını engellemekte, böylece duvar sentezi inhibe olmakta ve bakteri lizise uğramaktadır. β -laktam antibiyotiklerin hedeflerine bağlanmaları ve etkinlik göstermeleri için gram-negatif bakterilerde porin (Outer Membrane Protein, OMP) adı verilen içi su dolu protein kanalcıklarından geçmeleri, sitoplazmik membranla dış membran arasındaki periplazmik boşlukta yer alan β -laktamazlardan etkilenmemeleri gerekmektedir (28). Gram-pozitif bakterilerde dış membran bulunmayıp, sitoplazmik membranın üzerinde kalın bir peptidoglikan tabakası bulunmaktadır. β -laktamazlar bu tabakaya yapışık veya bakteri hücresi etrafında serbest olarak yer almaktadır (29). Ancak pek çok antibiyotiğe olduğu gibi bu antibiyotiklere karşı da direnç giderek artmaktadır.

2.3.BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

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

- **Kromozomal genlerde mutasyon oluşması:** DNA replikasyonu sırasında her gende mutasyon oluşabilmektedir. Çoğunlukla antibiyotiklerin bakteri hücreindeki hedefleri, hücrenin üremesi ve devamı için yaşamsal önemi olan proteinlerdir. Direnç mutasyonları, antibiyotiğin hedefinden başka, bakteride düzenleyici genlerde de oluşabilmektedir. *Enterobacter spp.*'de kromozomal Amp C β -laktamaz üretiminin artışı bu dirence örnektir. Mutasyon ile oluşan direncin kalıcı olması bakterinin buna ne kadar dayanabildiğine bağlıdır. Eğer mutasyon ile gelişen direnç bakteriye zarar vermeden yüksek sıklıkta ortaya çıkıyorsa, o antibiyotik kullanıldığında kısa bir süre içinde direnç gözlenecektir.

-**Direnç genlerinin dışarıdan alınması:** Direnç genlerinin duyarlı bakterilere geçişinde en sık gözlenen mekanizma konjugatif plazmidlerin geçişidir. Bu kromozom dışı replikatif DNA şekilleri, birçok geni kodlamaktadır. Bazı plazmidler konak açısından çok özgül olmasına karşın, bazıları birçok tür bakteriye girip replike olabilmektedir. Plazmidler arasında direnç genleri çoğunlukla transpozonlar tarafından taşınmaktadır. Bunlar direnç genlerini, bir plazmidten başka bir plazmide veya kromozoma ya da kromozomdan plazmide taşıyabilmektedir. Bazı transpozonlar bakteriden bakteriye de geçebilmektedir. Ancak bunlar çoğunlukla gram-pozitif bakterilerde gözlenmektedir. İntegronlar direnç determinantlarının alınmasını ve ifadesini kolaylaştıran doğal rekombinasyon sistemleridir. Gram-negatif bakterilerde, çoğunlukla plazmid ve transpozonlarda çok yaygın olarak bulunmakta ve özellikle sülfonamid ve streptomisine direncin yayılmasında önemli rol oynamaktadırlar. Çeşitli β -laktamazlar ve aminoglikozid değiştirici enzimlere ait genler integronlarda bulunmaktadır. İntegronların direnç genlerinin yayılımı ve ifadesi için önemli bir kapasiteleri olmalarına karşın gram-negatif bakterilerde daha yaygın olan genlerin integronlardan çok transpozonlarda taşındığı gözlenmektedir.

- **Dışarıdan alınan genlerde mutasyon oluşması:** Bu mekanizmaya en iyi örnek, gram-negatif bakterilerde son yıllarda sayıları artmış olan genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) enzimleridir. GSBL'lerin plazmid kontrolünde

sentezlenen TEM-1 β -laktamazından 1-2 nokta mutasyonu sonucu türediği saptanmıştır (17).

β -laktam antibiyotiklerin etki gösterebilmeleri için dış zardan ve periplazmik aralıktan geçerek PBP'lere etkin konsantrasyonda ulaşması ve bağlanması gerekmektedir. Bakteriler bu basamakların her birinde direnç geliştirebilirler. Bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç üç yolla gelişebilmektedir.

2.3.1.BAKTERİLERDE β -LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

a) İlacın hedef bölgesinde gelişen değişiklikler: β -laktam antibiyotiklerin hedef bölgesi olan PBP, membrana bağlı proteinlerdir. PBP'lerdeki değişiklikler; kromozomal mutasyonlar sonucu PBP'lerin β -laktam antibiyotiğe afinitesinin azalması, PBP sayısında azalma olması veya β -laktam antibiyotiklere düşük afinite gösteren yeni PBP'lerin sentezlenmesi sonucu oluşabilmektedir (30,31). Bu tür direnç gram-negatif bakterilerde nadirdir. Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'ta gözlenen β -laktam direnci bu tür dirence örnek olarak verilebilir (32).

b) Dış membran geçirgenliğinin bozulması: Hücre zarının geçirgenliğinin azalması gram-negatif bakteriler için özellikle önem taşır. Bu bakterilerin membranları gram-pozitif bakterilerin membranlarına nazaran daha komplike bir yapıya sahiptir. Gram-negatif bakterilerde β -laktam antibiyotikler, dış membrandaki OMP adı verilen porlar yolu ile hücreye girmektedir. β -laktam antibiyotikler dış membrandan porin F ve porin C adı verilen başlıca iki kanal aracılığıyla geçerler. İmipenem dış membrandan ayrıca D2 proteini adı verilen özel bir porini kullanarak da geçer. Dolayısıyla bir gram-negatif bakteri porin F ve porin C proteinlerini mutasyona uğratarak tüm β -laktamlara karşı direnç geliştirebilirken, imipeneme duyarlı kalır. Öte yandan, özellikle *P.aeruginosa* ve *Enterobacter* suşlarında dış membrandan D2 proteinin kaybolması bakteriyi imipeneme dirençli hale getirebilir. Ancak bu tipte direnç geliştiren bakteri, diğer β -laktam antibiyotiklere karşı direnç geliştiremez (33). Porinlerin özellikleri ve sayıları ile antibiyotiğin özellikleri (yük, çözünürlük, büyüklük) hücre içine giriş hızını belirlemektedir (34). Çoğu sefalosporin ve geniş spektrumlu penisilinler moleküler yapılarındaki uzun yan

zincirler nedeniyle porinlerden nispeten yavaş geçerler. İmipenem, diğer β -laktam antibiyotiklere kıyasla daha küçük olduğundan porinlerden daha hızlı bir geçiş göstermektedir. Geçirgenliğin azalmasına bağlı olan direnç enzimatik direnç ile birlikte ise yüksek düzeyde dirence yol açmaktadır. Bu tip direnç özellikle *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında bildirilmiştir (32). Genel olarak günümüzde dış membran geçirgenliğinden çok gram-negatif bakterilerde pompa mekanizmaları daha önemli kabul edilmektedir. Geçirgenliği bozulması ve pompa mekanizmaları genellikle birlikte çalışmaktadır (35).

c) β -laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi: β -laktam antibiyotiklere karşı en çok gözlenen direnç, bakterilerin bu antibiyotikleri inaktive eden β -laktamaz enzimlerini sentezlemesi ile oluşmaktadır (36). β -laktamaz genleri bakteri kromozomunda veya plazmid, transpozon, integron gibi hareketli genetik elemanlarda bulunabilir (37). Gram-pozitif türlerde doğrudan dış ortama salınırken gram-negatif bakterilerde β -laktamazlar, dış membran ile sitoplazmik membran arasındaki periplazmik boşlukta bulunmaktadır. Bu nedenle gram-negatif bakteri türlerinde β -laktamazlara bağlı dirençte sıklıkla ilaç geçirgenliği ile ilgili mekanizmalar da rol oynamaktadır (38). β -laktamazlar, β -laktam halkasındaki siklik amid bağlarını parçalayarak β -laktam ajanların etkinliğini ortadan kaldıran enzimlerdir. β -laktamazlar; gram-pozitif, gram-negatif ve anaerob bakteriler tarafından sentezlenir. Gram-pozitif bakteriler arasında β -laktamaz üreten en önemli patojen stafilokoklardır. Anaeroblardan *Clostridium* ve *Fusobacterium*'ların β -laktamazları esas olarak penisilini parçalarken *Bacteriodes*'ler tarafından üretilenler ise sıklıkla sefalosporinaz etkinliği göstermektedir. Gram-negatif bakteriler daha çok sayıda β -laktamaz üretirler. Başta *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri olmak üzere gram-negatif bakterilerin β -laktam direncindeki en önemli mekanizma β -laktamaz üretimidir (39). β -laktamazları daha detaylı incelemek gerekirse:

β -laktam antibiyotiklerin β -laktam halkasının amid bağını parçalayarak antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlere β -laktamaz adı verilir. Bakteriler tarafından ya kromozomlar veya plazmidler ya da transpozon adı verilen transfer edilebilir genetik elemanlar aracılığıyla sentez edilirler. 1960'ların sonlarında ampisilin ve diğer aminopenisilinlere karşı *E. coli*'nin direnç geliştirmesi hastane infeksiyonlarında büyük bir problem oluşturmaya başlamıştır. Gram-negatif

bakterilerde çok daha fazla çeşitte β -laktamaz bulunması ve plazmid kontrolünde sentezlenmesi kısa sürede dirençte artışa yol açmıştır.

Antibiyotik direnç tarihine bakıldığında ilk defa Anderson ve Datta 1965 yılında *Salmonella typhimurium*'da ampisilin direncini bildirmişlerdir (40). Bu direnç çok çabuk bir şekilde *E. coli* suşlarına yayılmış ve *E. coli*'de bu dirence neden olan β -laktamaza TEM adı verilmiştir. Gram-negatif basillerde ortaya çıkan β -laktamazlar 25 yıl boyunca birkaç çeşit ile sınırlı kalırken, 1978'den sonra pek çok yeni β -laktam antibiyotiğin (sefamisinler, karbapenemler, sulfonlar ve monobaktamlar) kullanıma girmesi ve tanımlama yöntemlerindeki gelişme ile birlikte β -laktamazların sayısı ve çeşidinde hızlı bir artış gözlenmiştir (41). 1980'lerin başında Pitton tarafından *Klebsiella*'larda plazmid kaynaklı bir β -laktamaz tanımlanmış ve adına SHV-1 (sülfidril hiper variabl) denmiştir. 1983 yılında Almanya'da *K. pneumoniae* suşlarında, daha sonra diğer *Enterobacter*'lerde üçüncü kuşak sefalosporinleri de parçalayan plazmid kaynaklı bir β -laktamaz bulunmuştur. Bu yeni β -laktamaz *Klebsiella spp*' lerde sık bulunan SHV-1 β -laktamazından mutasyonla oluşan SHV-2 enzimi olarak adlandırılmıştır (40).

β -laktamazlar çeşitli şekillerde isimlendirilmiştir:

-Etkiledikleri substratlara göre: CARB (karbenisilin), IMP (imipenem), OXA (oksasilin)

-Biyokimyasal özelliklerine göre: SHV (sülfidril hiper variabl) (SHV enzimi: aktif bölgede serin vardır).

-İlk izole edildikleri bakterilere göre: AER (Aeromonas), PSE (Pseudomonas)

-İlk izole edildikleri suşlara göre: P99

-İlk izole edildikleri hasta isimlerine göre: TEM (Temioniera), BIL (Bilal)

-İlk izole edildikleri eyaletlere göre: OHIO

-İlk izole edildikleri hastaneye göre: MIR (Miriau Hospital in Providence), DHA (Dhahran Hospital in Saudi Arabia)

-Lokale oldukları genler ve ilk defa bulan kişiye göre

Günümüzde 500'den fazla β -laktamaz enzimi tanımlanmıştır. β -laktamazlar, hidrolitik etki spektrumlarına, inhibitörlere karşı duyarlılıklarına, aminoasit ve nükleotid dizilimine, kromozom veya plazmid aracılı olarak kodlanmalarına, biyokimyasal özelliklerine, izoelektrik noktalarına göre sınıflandırılmışlardır (36).

Günümüzde bu sınıflandırmalardan en çok ikisi kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi, 1980'de Ambler tarafından moleküler yapılarına enzimleri kodlayan aminoasit ve nükleotid dizilerine dayanan sınıflandırmadır (42). Buna göre β -laktamazlar dört sınıfa ayrılmışlardır. Bu sınıflandırmada 4 grup mevcuttur Sınıf A, B, C ve D. Bu gruplandırmaya karbapenemazlardan bahsedilirken değinilecektir.

1995 yılında Bush, Jacoby ve Medeiros tarafından geliştirilmiş olan ikinci sınıflandırma ise substrat profilleri ve β -laktamaz inhibitörlerine duyarlılık gibi biyokimyasal özellikleri esas kriter alınarak yapılan sınıflandırmadır. Bugün için en geçerli sınıflandırma olarak kabul edilmektedir (43). Sınıflandırma dört grupta yapılmıştır (Tablo 2.1). 2010 yılında güncellenen bu sınıflama Tablo 2.2.'de verilmiştir. Metin içinde 1995 yılındaki sınıflandırma referans alınmıştır.

Grup 1: Moleküler sınıflamada sınıf C'de yer alan bu serin β -laktamazların birçoğu kromozomal olarak kodlanan sefalosporinazlardır. Kromozomal Amp C enzimleri yanında plazmid kontrolündeki FOX-1, LAT-1, MIR-1, BIL-1 gibi β -laktamazlar da bu grupta yer almaktadır (36).

Grup 2: Bu serin β -laktamazlar en geniş kategoriyi oluşturmaktadır. Tümü moleküler sınıflandırmaya göre sınıf A ve D'de yer almaktadır. Bu β -laktamazlar penisilinleri, sefalosporinleri, kloksasilini, karbenisilini, karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize etmelerine göre alt gruplara ayrılır (44). Bunların en büyük grubu türler arasında kolayca yayılabilen genişlemiş spektrumlu β -laktamazlardır. Gram-negatif bakterilerde β -laktam antibiyotiklere karşı gelişen direnç büyük oranda plazmid kontrolündeki β -laktamazlara bağlıdır (45).

Grup 3: Metallo- β -laktamazlar. Moleküler sınıflandırmada sınıf B'de yer alan bu enzimler, penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemleri hidrolize ederler. Aktif merkezlerinde çinko içeren Grup 3 enzimler β -laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezken, EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid) ile inaktive olurlar (53).

Grup 4: Bu grup klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazları içerir. Yapıları tam olarak saptanamamış olan bu enzimler henüz moleküler olarak sınıflandırılmamışlardır. *Burkholderia cepacia*'daki β -laktamazlar bu gruba dahildir (50).

Tablo 2.1. β -laktamaz grupları ve genel özellikleri

Beta-laktamaz grubu	Alt grup	Molekül sınıfı	Özellik
1		C	Çoğunlukla gram-negatif bakterilerdeki kromozomal enzimler (ancak plazmidde de kodlanabilir) Klavulanik asitle inhibe olmaz.
2		A, D	Birçoğu klavulanik asitle inhibe olur.
	2a	A	Stafilokok ve enterokoklardaki penisilinazlar
	2b	A	Çoğunlukla gram-negatif bakterilerdeki geniş spektrumlu beta-laktamazlar (TEM-1, TEM-2, SHV-1)
	2be	A	Oksiiminosefalosporin ve monobaktamlara direnç oluşturan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (ESBL)
	2br	A	İnhibitörlere dirençli TEM (IRT) beta-laktamazlar bir tane SHV türevidir
	2c	A	Karbenisilini hidroliz eden enzimler
	2d	D	Oksasilini hidroliz eden enzimler Klavulanik asit ile az inhibe olurlar.
	2e	A	Klavulanik asit ile inhibe olan sefalosporinazlar
	2f	A	Karbapenemleri hidroliz eden, aktif bölgede serin içeren ve klavulanik asit ile inhibe olan enzimler
3	3a, 3b, 3c	B	Metallo-beta-laktamazlar. Klavulanik asit ile inhibe olmazlar.
4		?	Diğer gruplara girmeyen dizileri belirlenmemiş

Tablo 2.2. Güncellenmiş β -laktamaz grupları ve genel özellikleri

Bush-Jacoby grubu (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros grubu (1995)	Moleküler sınıf (alt sınıf)	Ayrılcı substratlar	Şunlar ile <u>inhibe olurlar</u>		Tanımlayıcı özellikler	Tipik enzimler
1	1	C	Sefalosporinler	KA/TZB H	EDTA H	Sefalosporinler benzilpenisilinlerden daha fazla hidrolize olur	<i>E. coli</i> Amp C, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	DE	C	Sefalosporinler	H	H	Seftazidime ve sıklıkla diğer oksimino- β -laktamların artmış hidrolizi	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penisilinler	E	H	Benzilpenisilinlerin sefalosporinlerden daha fazla hidrolizi	PC1
2b	2b	A	Penisilin, erken sefalosporinler	E	H	Benzilpenisilin ve sefalosporinlerin benzer hidrolizi	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	E	H	Oksimino- β -laktamların (sefotaksim,seftazidim , seftriakson, sefepim, aztreonam) artmış hidrolizi	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	H	H	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama direnç	TEM-30, SHV-10
2ber	DE	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	H	H	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama dirençle beraber oksimino- β -aktamların artmış hidrolizi	TEM-50
2c	2c	A	Karbenisilin	E	H	Karbenisilin artmış hidrolizi	PSE-1, CARB-3
2ce	DE	A	Karbenisilin,sefepim	E	H	Karbenisilin, sefepim ve sefpiromun artmış hidrolizi	RTG-4

Bush-Jacoby grubu (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros grubu (1995)	Moleküler sınıf (alt sınıf)	Ayırıcı substratlar	Şunlar ile <u>inhibe olurlar</u>	Tanımlayıcı özellikler	Tipik enzimler
2d	2d	D	Kloksasilini	De H	Kloksasilini ve oksasilinin artmış hidrolizi	OXA-1, OXA-10
2de	DE	D	Geniş spektrumlu sefalosporin	V H	Kloksasilini veya oksasilin ve oksimino-β-laktamları hidrolize eder	OXA-11, OXA-15
2df	DE	D	Karbapenemler	V H	Kloksasilini veya oksasilin ve karbapenemleri hidrolize eder	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler	E H	Sefalosporinleri hidrolize eder. Klavulanik asit ile inhibe olur ama aztreonam ile olmaz	CepA
2f	2f	A	Karbapenemler	De H	Karbapenemler, oksimino-β-laktamlar ve sefamisinlerin artmış hidrolizi	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B(B1)	Karbapenemler	H E	Karbapenemleri içeren ancak monobaktamları içermeyen geniş spektrumlu hidroliz	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
		B(B3)				L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B2	Karbapenemler	H E	Karbapenem hidrolizine yakınlık	CphA, Sfh-1
DE	4	Bilinmeyen				

KA: Klavulanik Asit, TZB: Tazobaktam, DE: Dahi Edilmemiştir, H: Hayır, E:Evet, De: Değişken

2.4.KARBAPENEMLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Karbapenemler antibakteriyel spektrumlarının genişliği, bakteriyel membranlardan hızla geçebilmeleri, Amp C ve ESBL enzimlerine dayanıklı olma gibi özellikleri nedeniyle özellikle çoklu dirençli gram-negatif bakterilerin etken olduğu infeksiyonlarında ilk tedavi seçenekleri arasında yer alır. Ancak, karbapenemlerin özellikle empirik tedavide yaygın olarak kullanılması, karbapenemlere direnç gelişmesine neden olmuştur.

Karbapenemlere karşı bilinen 3 etki mekanizması ile direnç gelişebilmektedir.

2.4.1.İlacın hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmaması

A: Porin değişimleri: Bu özellikle *P.aeruginosa* suşlarındaki temel direnç mekanizmasıdır. Bu suştaki OprD'nin kaybı direnç gelişimine yol açmaktadır. Bir haftalık imipenem tedavisi sonrası %50'sinde OprD geninde mutasyon saptanmıştır (16). Bu suştaki duyarsızlık ayrıca çoklu ilaç eflüks pompasının (MexA-MexB-OprM) mutasyonel sayı artışına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu mekanizma meropenem, penisilin, sefalosporin, kinolon, tetrasiklin ve kloramfenikol için geçerli fakat imipenem için geçersizdir (46). *P.aeruginosa*'da Opr kaybı ile oluşan imipenem direnci sadece kromozomal Amp C β -laktamazı korunduğunda ve tanımlandığında fonksiyon görür. Porin kaybıyla ve kromozomal Amp C β -laktamazlarının aşırı üretimi ile oluşan imipenem direnci *Enterobacter spp.*'de tanımlanmıştır (47). *K. pneumoniae*'da ise porin kaybına bağlı ve plazmid aracılıklı Amp C β -laktamazın (ACT-1) varlığıyla direnç oluşur (48). *Klebsiella spp.*'de porin kaybıyla birlikte SHV ESBL'leri ile ilişkili karbapenem direncine ait birkaç rapor da bildirilmiştir (49).

B: Aktif pompalama sistemlerinin indüklenmesi: Yeni çalışmalar aktif pompalama sistemlerinin *Pseudomonas aeruginosa* ve birçok başka gram-negatif bakterinin çoklu ilaç direncinde belirgin rol oynadığını göstermektedir. *P. aeruginosa*'da dört tane çoklu ilaç aktif pompa sistemi iyi karakterize edilmiştir: MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN, ve MexX-MexY-OprM. Bu aktif pompaların farklı substrat özgüllükleri mevcuttur ve üretim ve aktiviteleri infeksiyonlarda sık görülen faktörlerle arttırılabilirler (örneğin: bakteri inokulumunun büyük olması, düşük pH ve büyümenin durağan fazı). Daha da ötesi,

florokinolon antibiyotikler sıklıkla Mex-Opr aktif pompa sistemini yüksek oranda üreten bakterilerin seçilimine sebep olurlar. Aktif pompaları yüksek oranda üreten bakterilerle kaynaklanan infeksiyonların tedavisi bilinmemektedir, ancak antibiyotiklerin farmakolojik olarak optimizasyonu ve farklı pompa sistemleri için substrat olan antibiyotiklerin kombinasyonlarının kullanılması şu an için gerekli görülmektedir(50). *E. coli*'de AcrA-AcrB-TolC, *K. pneumoniae*'da Ram A aktif pompolama sistemine örnektir.

2.4.2.Hedef PBP değişimleri

Tek başına nadir görülür, genellikle diğer mekanizmalar ile birlikte.

2.4.3.Karbapenemleri hidroliz eden enzimlerin varlığı (karbapenemazlar)

Karbapenemazlar, karbapenem direnci ile sonuçlanan karbapenem hidrolize edici β -laktamazlardır. Bu enzimlerin çoğu yalnız karbapeneme değil diğer ajanlara da etkilidirler. Bu nedenle sadece karbapenem grubu β -laktamaz ajanlara afinitesi diğer β -laktamlara kıyasla daha fazla olan metalloenzimler “karbapenemaz” olarak adlandırılmaktadır. Karbapenemazı olan bir suşun ve porin mutasyonlu bir suşun duyarlılık paternleri eş olabilmesine rağmen, bu mekanizma porin mutasyonuna bağlı bozulmuş geçirgenlik mekanizmasından farklıdır. 1990 öncesinde tanımlanan karbapenem hidroliz eden enzimlerin tümü kromozomal olarak bilinmesine rağmen yakın geçmişte Japonya'dan plazmid aracılıklı metallo- β -laktamazlar bildirilmiştir (51,52). Karbapenemazlar intrinsik (kromozomal) veya ekstrinsik (kazanılmış) olabilirler. İntrensik (kromozomal) karbapenemazlar arasında *B.cereus* II, *B.fragilis*'in CcrA, *B.cepacia*'nın PCM-1, *S.maltophilia*'nın L1, *C.indologens*'in IND-1-4, *C.meningosepticum*'un BlaB enzimleri sayılabilir. Bunların tümü Bush sınıflandırılmasında Grup 3'te yer alan metallo- β -laktamazlardır. Karbapenem hidrolize eden β -laktamaz genlerinin çoğu kromozomal olarak kodlanır. Bu durum bu enzimlerin yavaş yayılmasını ve böylece karbapeneme karşı β -laktamaz aracılıklı direncin artmasının yavaş olmasını sağlamıştır. Yine de direnç paternleri değişebilir. Birçok yıldır nadir olarak bilinen enzimler, β -laktam kemoterapinin kullanımına gerçek ve artan oranda tehdit oluşturabilir. Düşük düzey direncin ne kadar β -

laktamaz aracılıklı olduğu bilinmemektedir. Fakat yüksek düzey direnç β -laktamaz ile ilgilidir.

Ambler moleküler sınıflandırma sisteminde karbapenemazlar amino asit homolojisine göre sınıflandırılmışlardır. Sınıf A, C ve D β -laktamazlar aktif bölgelerinde bir serin rezidüsü taşırlar, ancak Sınıf B enzimleri aktivite için çinkoya ihtiyaç duyarlar (bu sebeple metallo- β -laktamaz olarak adlandırılırlar). Nozokomiyal patojenler arasında Sınıf A, B ve D en büyük öneme sahiptir.

Sınıf A β -laktamazlar: Sınıf A β -laktamazlar aktif bölgelerinin 70 pozisyonunda serine ihtiyaç göstermeleri ile karakterize, öncelikle penisilinleri hidroliz eden β -laktamazlardır (53). Bunlar, imipenem, meropenem, penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonoma direnç gelişmesine neden olan ve tazobaktam başta olmak üzere β -laktamaz inhibitörlerine duyarlı olan enzimlerdir. Bu grupta gram-negatif bakterilerde en sık bulunan TEM; SHV ve CTX-M tipi (karbapenemi hidrolize etmeyen) penisilinaz ve sefalosporinazlara ek olarak Sınıf A β -laktamaz etkinlik gösteren (karbapenemaz dahil) ek β -laktamazlar mevcuttur (54,55). NMC (not metalloenzyme carbapenemase) ve IMI (imipenem-hydrolyzing) β -laktamazlar bu gruba dahildir. SME az sayıda bir grup *S.marcencens* izolatında tespit edilmiştir, IMI ve NMC *Enterobacter* izolatlarında tespit edilmiştir, bunlar Bush 2f grubu olan ve Sınıf A atında sınıflandırılmış enzimlerdir (56-58). Bu grup ayrıca plazmidde kodlanmış olan enzimler KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) ve GES (Guiana extended spectrum) enzimlerini içerir. GES *P.aeruginosa* ve *K. pneumoniae*'da tanımlanmıştır (55,59-61).

Klinik olarak en önemli Sınıf A karbapenemaz, 1990'ların sonunda Kuzey Karolina'da *K. pneumoniae*'nın klinik bir izolatında tanımlanmış olan, KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz) grubudur (37,59,62,63). Bundan çok kısa bir süre sonra, Amerika'nın kuzeydoğusunda KPC-2, daha sonra ilk tanımlanan KPC ile aynı olduğu anlaşılan, taşıyan *K. pneumoniae* ile hastane salgınları bildirilmiştir (59,64-66). Takibinde, KPC-3 (KPC-1/KPC-2'den tek bir aminoasit ile farklı olan) taşıyan *K. pneumoniae* ile New York şehrinde bir salgın bildirilmiştir (67). Bu enzimler aktarılabılır bir plazmid üzerinde bulunmaktadır ve tüm β -laktamlara direnç göstermektedir (59).

KPC dünya genelinde ilerleyici bir biçimde yayılmıştır; KPC üretimi olan izolatlar Avrupa'da (68), Asya'da (11,69,70) ve Güney Amerika'da (71,72) tespit edilmiştir. KPC *Klebsiella*'dan, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Serratia* ve *Enterobacter spp* gibi başka türlere de aktarılabilir (69,72,73).

Sınıf A karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*'ların laboratuvar ortamında tespit edilmesi zor olabilir. Üçüncü jenerasyon sefalosporinlere hassas ancak imipenem dirençli izolatların elde edilmesi altta yatan SME (*Serratia marcescens*'te), NMC veya IMI (*Enterobacter* türlerinde) β -laktamaz üretimi olasılığını akla getirmelidir(56-58). 2010 yılından önce önerilmiş olan duyarlılık kırılım noktaları kullanıldığında, KPC üreten birçok *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* duyarlılık aralığında imipenem ve meropenem (ertapenem değil) minimal inhibitör konsantrasyonuna sahipti. Bu özellikle otomatize sistemler açısından problem oluşturuyordu (74-76). Bir raporda, KPC üreten *Klebsiella pneumoniae*'ların %87'si karbapeneme duyarlı olduğu bildirilmiştir (74). Sonuç olarak, karbapenemaz varlığından şüphe edilmemişti.

Sınıf B β -laktamazlar: Sınıf B β -laktamazlar metallo-beta-laktamaz (MBL) olarak da bilinirler, bu isim β -laktamazın etkin hidrolizi için çinkoya ihtiyaç duymaları sebebiyle verilmiştir. Sonuç olarak MBL'ler tazobaktam, klavulonat ve sulbaktam ile inhibe edilemezken EDTA (iyon şelatörü) inhibe edilebilmektedir. İlk MBL, IMP-1; 1991 yılında Japonya'dan bildirilmiştir (77). Takibinde, edinilmiş MBL'lerin ek grupları tespit edilmiştir; IMP, VIM, GIM, SPM ve SIM. Her MBL grubunda birkaç adet varyant mevcuttur (örneğin, IMP grubunda 19 varyant vardır)(78,79). *K. pneumoniae*, çoğu geniş spektrumlu serin β -laktamazın orijinal suşu olmasına rağmen metallobaktamazların *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyeleri arasında yayılımına katkısı olduğu görülmektedir (45).

Hem doğal olarak mevcut olan hem de edinilmiş MBL'ler mevcuttur. Doğal olarak mevcut olan MBL'ler kromozomaldır ve *Aeromonas hydrophilia*, *Chryseobacterium spp* ve *Stenotrophomonas maltophilia* türlerinde tespit edilmiştir (78). Edinilmiş olan MBL'ler türler ve cinsler arasında transfer edilebilen büyük plazmidlerin integronlarında kodlanmış genlerden oluşmaktadır (15,16,65,80-83). 62 hastayı kapsayan, bir hastane salgınında (40 yoğun bakım ünitesi hastasını kapsayan)

bir MBL geni (bla IMP-4) yedi farklı gram-negatif cins arasında (*Serratia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* ve *Enterobacter*) yayılmıştır(15,20,21,63,81,82,84).

Yeni bir MBL geni, New Delhi metallo-beta-laktamaz (NDM-1), taşıyan *Enterobacteriaceae* izolatları ilk olarak 2009 yılında *Klebsiella pneumoniae* kaynaklı bir infeksiyon sebebiyle hospitalize edilmiş bir hastada Hindistan'da tanımlanmıştır (85). Takip eden raporlar Pakistan ve Hindistan arasında gezmiş olan ve tıbbi prosedür uygulanmış olan (medikal turizm) hastalarda da bildirilmiştir (86). Takip eden vakalar Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan bildirilmiştir; yayılım etkin plazmid transferine bağlı olabilir (87). İzolatlar *E. coli* ve *Enterobacter cloacae*'yi de içermektedir (86). Risk faktörleri yakın zamanda karbapenem ile tedaviyi, invazif üriner ve venöz kateter kullanımını ve ağır hastalığı içermektedir (88).

Başka bir MBL, Verona integronunda kodlanmış bir MBL (VIM), 2010 yılında karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşu ile infekte bakteremik bir hastada tanımlanmıştır. İzolat *Klebsiella*'yı tedavi etmek için kullanılan birçok antimikrobiyale dirençliydi. Dirençli suşa rağmen, hasta 26 gün sonra hastaneden taburcu edilmiştir (89).

MBL üreten organizmaların laboratuvar olarak tespit edilmesi özellikle zor olabilir; bu izolatların çoğu 2010 yılı öncesi duyarlılık tanımlarına göre karbapenemlere duyarlıdır (20,22,90-93). Ek olarak, MBL-E testi (ticari olarak bulunabilen bir test) karbapenemlere gerçekten dirençli olan MBL üreten organizmaları tutarlı olarak tespit edememektedir (78). Bu sebeple, MBL üreten organizmalar karbapenem duyarlılık sonuçlarından bağımsız olarak karbapenem dirençli kabul edilmelidir (68).

Diğer tespit metodları çinkoyu şelate eden EDTA'yı kullanarak MBL'lerin çinko bağımlılığının avantajını kullanılırlar. İmipenem ve EDTA disklerini veya iki karbapenem diskini (birine EDTA konulmuş şekilde) kullanan kombinasyon disk testleri rapor edilmiştir (18,94-96). Ancak, bu metodlar belirgin karbapenem duyarlılığı olan organizmalarda MBL tespiti için her zaman güvenilir değildir (97).

Daha duyarlı bir MBL tespit metodu 3 bileşenli bir besiyer kullanır: imipenem ve EDTA ile ikili disk sinerji testi, iki imipenem diskini içeren kombine bir disk (bir diskte ayrıca EDTA var) ve aztreonam duyarlılığını tespit etmek için bir

aztreonam diski. Bu metod hem karbapenem duyarlı hem de karbapenem dirençli izolatlarda MBL varlığını tespit edebilmekteydi ve metodun genotipik geçerliliğinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %98'di (90). Raporların otoriteleri hem seftazidime hem de tıcarsilin klavulonata dirençli karbapenem duyarlı izolatların MBL testi açısından değerlendirilmesini önermektedir.

MBL genleri (örn; blaVIM veya blaIMP) için özgül primerlerle PCR amplifikasyonunu kullanan genotipik belirleme MBL üreten organizmalar için kesin bir metoddur (56,92). Ancak bu metodlar klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmamaktadırlar.

Sınıf C β -laktamazlar: Aktif bölgelerinde serin aminoasit taşıyan, öncelikle sefalosporinazlardan oluşan, kromozomal Amp C geni tarafından kodlanması nedeniyle Amp C enzimleri olarak da adlandırılan enzimlerdir. Kromozomal Amp C enzimlerinin aşırı üretiminin özellikle dış membran porin değişimi ile birleştiğinde karbapenem direncine yol açması daha büyük olasılıkla en yaygın direnç mekanizmasıdır. Bu durum *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *P. rettgeri*, *C. freundii*, *E. coli*, *P. aeruginosa* gibi birçok türde gösterilmiştir. İmipenem yüksek düzey direnç gösteren deprese bir *E. aerogenes* mutantında hücre genomunda amp D geni sokulduğunda imipenem MİK değerlerinin normale dönmesi Amp C tipi enzimlerinin karbapenemlere dirençteki önemini vurgulamaktadır.

Sınıf D β -laktamazlar: Sınıf D β -laktamazlar aynı zamanda oksasilini de (penisilinden ziyade) hidrolize etmeleri sebebiyle OXA-tip enzimler olarak anılmaktadırlar(98) . Bu gruptaki enzimler klavulonat, sulbaktam veya tazobaktam gibi beta laktamaz inhibitörlerinden değişik oranlarda etkilenmektedirler. OXA karbapenemaz taşıyan klinik izolatlardan çoğunluğu *Acinetobacter baumannii* suşlarıdır ve bu enzimlere sahip olan *A.baumannii* suşları tüm dünyadan bildirilmiştir (19,98-107).

Heterojen OXA grubu arasında (100'den fazla enzim içeren) farklı derecelerde karbapenem hidrolize eden aktivitelerine göre 4 alt grup tanımlanmıştır; OXA-23, OXA-24, OXA-58 ve OXA-51. İlk 3 grup aktarılabılır plazmidler üzerinde kodlanmıştır, son grup, OXA-51, ise kromozomlar üzerinde kodlanmıştır ve *A.baumannii* türlerinde mevcuttur. OXA-23, -24 veya -58 tip karbapenemaz taşıyan *A.baumannii* izolatlarının çoğu karbapenemlere dirençlidir. OXA-23 ve OXA-

51'de Promoter sokulum grubunun varlığı (ISAba1) karbapenem direncine katkıda bulunur (19).

OXA tipi karbapenemazların laboratuvar ortamında tespiti çok güçtür, OXA tipi karbapenemaz tespitinde klinik laboratuvarlar için uygun olan herhangi bir tarama metodu mevcut değildir. Tarama amacıyla kullanılacak bir PCR metodu geliştirilmiştir (92).

2.5.EPIDEMİYOLOJİ

Karbapenem direnci ilk olarak 1991 yılında Japonya'da *Pseudomonas aeruginosa*'da tespit edilmiştir (19). Takibinde 1997 yılında *K. pneumoniae*'da, 1999 yılında *Escherichia coli*'de karbapenem direnci bildirilmiştir (2,108). Bu tarihten itibaren karbapenem direnci Kore, Singapur, Tayvan, Hong Kong, Çin, Malezya, Brezilya, İngiltere, İtalya, Kanada, Birleşik Devletler, Avustralya ve Kolombiya gibi birçok ülkeden karbapenem dirençli suşlar bildirilmiştir (22,98,109). Hastaların hastaneler arasındaki transferinin ve uluslararası seyahatteki artışın karbapenem direnç genlerinin coğrafi dağılımındaki önemli risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir (78,81,110,111).

Karbapenem dirençli mikroorganizmalar solunum yolu örnekleri, abdominal sürüntüler, kateterler, abseler, kan kültürleri, idrar ve cerrahi yara gibi farklı klinik örneklerden izole edilmişlerdir (11,13-15,18,21,37). Karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının üçüncü basamak hastanelerde ve devlet hastanelerinde kan dolaşımı enfeksiyonları, ventilatör ilişkili pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonu gibi klinik enfeksiyonlara veya asemptomatik kolonizasyona neden olduğu bilinmektedir. Bu enfeksiyonların bir kısmı sporadik sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar şeklinde bir kısmı ise klonal salgınlar şeklinde ortaya çıkmıştır (4,6,20-23,29,53). Bu bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik seçenekleri son derece kısıtlıdır ve yakın gelecekte bu sorunun çözüleceğine dair bir umut ışığı yoktur. Karbapenemler ve β -laktam/ β -laktamaz inhibitörleri, duyarlılık sonuçlarından bağımsız olarak karbapenemaz üreten mikroorganizmalara karşı kullanılmamalıdır (20,83).

Karbapenem dirençli mikroorganizmalar daha önce dirençli olmayan suşlardan gelişebilir (62). Geniş spektrumlu sefalosporin ve/veya karbapenem

kullanımı bu patojenlerle kolonizasyon ve infeksiyon gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Ancak daha önce karbapenem kullanımı mutlak gereklilik değildir (21,110,112). Çeşitli çalışmalarda MBL izolasyonundan önce karbapenem kullanımının %15-75 arasında değiştiği bildirilmiştir (11,70).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda Karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile kolonizasyon/infeksiyon için saptanan bağımsız risk faktörleri mekanik ventilasyon, diyabetes mellitus, travma, kanser, organ nakli, yoğun bakım ünitesinde kalmış olmak, santral venöz kateter kullanımı, karbapenem, vankomisin, kinolon, kolistin, klindamisin veya metronidazol kullanımı, biliyer diren varlığı, üremi, kronik karaciğer hastalığı, ileri yaş, nazogastrik tüp kullanımı, APACHE II skorunun yüksek olması ve genel durum bozukluğunu içermektedir (1,7,8,12,64,70,73,84,109,113-115). Hindistan ve Pakistan'da tıbbi destek almış kişilerde NDM-1 üreten *Enterobacteriaceae* varlığı akılda tutulmalıdır (87).

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların yayılım yolu tam olarak anlaşılammıştır. DNA parmak izini ve jel elektroferezi baz alan kısıtlı bilgi hastaneler arası çapraz geçişi işaret etmektedir (17). Ayrıca ortam kültürlerinin alındığı bazı çalışmalarda lavabolardan ve stetoskoplardan karbapenem dirençli mikroorganizmalar tespit edilmiştir, ilginç olarak sağlık çalışanlarının ellerinden alınan kültürlerde karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* üremesi saptanmamıştır (22,114).

Hastanelerde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin kontrolüne yönelik olarak alınması gereken önlemler çoğul dirençli gram-pozitif kokların kontrolündeki kadar iyi tanımlanmamıştır (28,62,116). CDC tarafından Mart 2009'da yayınlanan ve tüm akut bakım hastanelerinde uygulanması istenen öneriler aşağıda sıralanmıştır (24):

- Karbapenem dirençli mikroorganizmaların laboratuvar ortamında tanımlanabilmesi için "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) kılavuzlarına uyulmalıdır.

- Her hastane bir önceki 6-12 aylık döneme ait Mikrobiyoloji Laboratuvarı raporlarını o dönemde karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izole edilip edilmediği yönünden gözden geçirmelidir. Eğer karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izole edilmiş ise yüksek riskli ünitelerde yatan hastalardan

sürveyans kültürü alınarak bir nokta prevalans çalışması yapılmalı ve yeni vakaların varlığı araştırılmalıdır. Yeni vaka saptanması durumunda periyodik olarak aktif sürveyansa devam edilmelidir.

- Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ile kolonize veya infekte olduğu saptanan hastalar temas izolasyonuna alınmalıdır.

Literatürde çok yönlü müdahale programları ile (aktif sürveyans, izolasyon önlemleri, eğitim, antibiyotik kullanım politikalarının gözden geçirilmesi, kohort uygulaması, ortam temizliği-dezenfeksiyonu, vb.) ile hastanelerde çoğul dirençli mikroorganizmaların kontrolünde başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (22).

2.6. KLİNİK HASTALIK VE TEDAVİ

Karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* klinik infeksiyon veya kolonizasyona sebep olabilirler (11,12). 2011 yılında Tayvan'da yapılan bir çalışmada karbapenem duyarlı *E. coli* grubu ile kıyaslandığında karbapenem dirençli *E. coli* ile infekte grupta hastanede kalış süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (sırasıyla 68.4 ve 35.8 gün, p=0,04). Ayrıca karbapenem dirençli *E. coli* ile infekte grupta hastalık ciddiyetini gösteren Pittsburgh bakteremi skorunun yüksek (≥ 4) bulunma oranının diğer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %5.6 ve %2.5; p=0.015). Karbapenem dirençli *E. coli* bakteremisi olan hastalarda hastanedeki mortalite de anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %94.12 ve %50.00; p=0.002), ancak iki grup arasında 28 günlük mortalite arasında fark bulunmamıştır (1). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ile yapılan bir çalışmada ise tigesiklin veya başka antibiyotikle tedavi edilmiş olmaktan bağımsız olarak daha yüksek mortalite ve morbidite oranları bildirilmiştir (117).

Karbapenem dirençli mikroorganizmaların etken olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılacak seçenekler kısıtlıdır. Karbapenemler ve β -laktam/ β -laktamaz inhibitörleri, karbapenemaz üreten bakterilerin tedavisinde duyarlılık sonuçları ne olursa olsun kullanılmamalıdır (20,83). Bazı karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyeleri (özellikle *K. pneumoniae*) duyarlılık aralığında minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerine sahip olabilir. Ancak MİK değerleri duyarlılık testinde kullanılan yöntemle göre değişebilir ve inokulum boyutu attıkça

MİK değeri yükselebilir (118). β -laktamaz inhibitörleri KPC üreten suşların karbapenem duyarlılığı üzerinde sadece minimal bir etkiye sahiptir ve *A. baumannii*'nin çoklu dirençli izolatları sulbaktama karşı azalmış duyarlılık gösterirler (67,101,119,120).

Ek olarak, aminoglikozid ve florokinolon antibiyotikleri de içeren antibiyotiklere karşı direnç genleri, karbapenemaz üreten suşlarda sıklıkla tespit edilmektedir (15,78). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'da florokinolonlar için %98'e, gentamisin ve amikasin %50'ye varan direnç bildirilmiştir (119). Antibiyotik tedavisinin seçimi β -laktam ve karbapenem dışı antibiyotiklerin duyarlılık sonuçlarına göre ayarlanmalıdır.

- Tigesiklin karbapenemaz üreten mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek seçeneklerden biridir, ancak çoklu ilaç direnci gösteren gram-negatif bakteriler için bu ajanla klinik deneyim kısıtlıdır (11,20,64,67). Tedavi öncesi MİK'ler klinik olarak başarıyı işaret ederken bile tigesiklin tedavisine yanıtızlığın bildirildiği olmuştur (121). Ayrıca serum düzeyleri düşük olduğu için bakteremik seyreden ağır infeksiyonlarda tigesiklin kullanımından kaçınılmalıdır.

- Polimiksinler çoğul dirençli gram-negatif organizmalara karşı etkinliklerini korumaktadırlar, ancak bu konuda da klinik deneyim kısıtlıdır (78,122). MBL üreten polimiksin dirençli *K. pneumoniae* bildirilmiştir (123). Polimiksin B ile diğer antimikrobiyal ajanların (karbapenem veya rifampin) kombine edilmesi in vitro etkinliği arttırmasına rağmen, kombinasyon tedavisinin klinik etkinliği konusunda yeterli veri yoktur (124-128)

3. MATERYAL ve METOD:

3.1.KARBAPENEM DİRENÇLİ *E. COLİ* VE *K.PNEUMONİAE* SÜRVEYANSI

Erişkin Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi'nin kararıyla Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde yatan erişkin hastalarda (≥ 18 yaş) karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* sürveyansına Haziran 2009'da başlanmıştır. Erişkin Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde (İç Hastalıkları, Genel Cerrahi, Beyin Cerrahisi, Nöroloji, Yanık, Anestezi ve Anestezi Sonrası Yoğun Bakım Üniteleri) yatan tüm hastalar, İç Hastalıkları Servislerindeki nötropenik hastalar, kemik iliği ve solid organ nakli yapılan hastalar bu sürveyans kapsamına alınmıştır. Erişkin Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Hemşireleri tarafından sürveyans kapsamına alınan hastalardan haftada bir kez perianal sürüntü kültürü alınmıştır. Bir servis/yoğun bakım ünitesinden alınan sürveyans kültürlerinden karbapenem dirençli *E. coli* veya *K. pneumoniae* izole edilmiş ise perianal kültür alma işlemine birer hafta ara ile devam edilmiştir. Bir servis/yoğun bakım ünitesinden alınan kültürlerde dört hafta üst üste hiç karbapenem dirençli *E. coli* veya *K. pneumoniae* izole edilmemesi durumunda sürveyans programına ayda bir kez perianal kültür alınarak devam edilmiştir. Sürveyans kültürleri Erişkin ve Onkoloji Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Hemşireleri tarafından alınmış, kültürlerle ilgili mikrobiyolojik çalışmalar İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. MİKROBİYOLOJİ

Hastalardan steril eküvyonla alınan perianal örnekleri, içerisinde 10 µg ertapenem diski (Oxoid, UK) bulunan 5 ml triptik soy broth (Oxoid, UK) içeren tüplerde İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Araştırma Laboratuvarı'na yollanmıştır. Bu şekilde 37°C'de 6-7 saat inkübe edilen sıvı besiyerinden bu sürenin sonunda Mac Conkey agara (Oxoid, UK) pasaj yapılmış ve bu besiyerleri 37°C'de bir gece inkübe edilmiştir. Ertesi gün *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* olabilecek tipik koloniler API 20E (Bio Merieux, France) ile tanımlanmış, karbapenem duyarlılığı imipenem Etest (AB Biodisk, UK) ile

belirlenmiştir. MİK değeri >8 µg/ml olan suşlar karbapenem-dirençli *K. pneumoniae* veya *E. coli* olarak tanımlanmıştır.

3.3. VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI

Sürveyans kapsamına alınan ünitelerde 01.06.2009-31.12.2010 tarihleri arasında > 72 saat süreyle yatan ve en az bir perianal sürüntü kültüründe veya klinik örneklerinden birinde karbapenem dirençli *E. coli* veya *K. pneumoniae* üremesi olan erişkin hastalar (≥18 yaş) vaka olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu, vakalarla aynı dönemde, aynı servislerde > 72 saat süreyle yatan ve perianal sürüntü örneklerinde ve klinik örneklerinde karbapenem dirençli *E. coli* veya *K. pneumoniae* üremesi olmayan erişkin hastalar arasından rastgele seçilmiştir. Her vaka için iki kontrol hastası belirlenmiştir.

Vakalar ve kontrol grubundaki hastaların dosyaları incelenerek demografik bilgiler ve muhtemel risk faktörlerine ilişkin bilgiler standart bir forma kaydedilmiştir (Ek 1). Vakalar için ilk karbapenem dirençli *E. coli* veya *K. pneumoniae* üremesinin saptandığı tarihe kadar, kontrol hastaları için tüm yatış süresine dair veri toplanmıştır.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelenmiştir. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle değerlendirilmiştir.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenler Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon modeline dahil edilmiştir. Kontrol ve vaka gruplarını birbirinden ayırt etmede en fazla belirleyiciliğe sahip olan etkenleri tespit etmek amacıyla Geriye Dönük

Adımsal Eleme yöntemi kullanılmıştır. Her bir değişkene ait odds oranı, %95 güven aralığı, wald istatistikleri ve önemlilik düzeyleri hesaplanmıştır.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

01.06.2009-31.12.2010 tarihleri arasında sürveyans kapsamına alınan ünitelerde 38.372'si Erişkin Hastanesi'nde, 5.040'ı Onkoloji Hastanesi'nde olmak üzere toplam 43.312 perianal kültür alınmıştır. Bu süre içinde yukarıda belirtilen vaka tanımına uyan toplam 137 hasta (100 hastada karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, 37 hastada karbapenem dirençli *E. coli*) saptanmıştır. Vakaların 81'i (25 karbapenem dirençli *E. coli*, 56 karbapenem dirençli *K. pneumoniae*) 2009 yılında, 56'sı (12 karbapenem dirençli *E. coli*, 44 karbapenem dirençli *K. pneumoniae*) 2010 yılında tespit edilmiştir. Vakalardan yedi tanesinin dosya kayıtlarına ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Dosya kayıtlarına ulaşılan 130 vakadan 93'ünde karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, 37'sinde karbapenem dirençli *E. coli* üremesi saptanmıştır. Vakaların 118'inde (%90,7) sadece perianal kültürde, dokuzunda (%7) sadece klinik örnekte, üçünde (%2,3) ise perianal kültürde ve klinik örnekte üreme olmuştur (Tablo 4.1.) Sadece iki vakada *K. pneumoniae* ile klinik infeksiyon gelişmiştir.

Vakaların servislere göre dağılımı Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalardaki Karbapenem Dirençli *K. pneumoniae*/E. coli Üremelerinin Örnek Türlerine Göre Dağılımı

İzolatlar	<i>KD</i> <i>K. pneumoniae</i> (%)	<i>KD E. coli</i> (%)	Toplam (%)
Perianal kültür	83 (%63)	35 (%26)	118 (%90)
Kan kültürü	0 (%0)	1 (%0,7)	1 (%0,7)
Kan + kateter kültürü	0 (%0)	1 (%0,7)	1 (%0,7)
İdrar kültürü	4 (%3)	0 (%0)	4 (%3)
Püy kültürü	1 (%0,7)	0 (%0)	1 (%0,7)
DTA kültürü	2 (%1,5)	0 (%0)	2 (%1,5)
Püy + Perianal kültür	2 (%1,5)	0 (%0)	2 (%1,5)
Kan+ Perianal kültür	1 (%0,7)	0 (%0)	1 (%0,7)
Toplam	93 (%71)	37 (%29)	130 (%100)

DTA: Derin Trakeal Aspirasyon, KDKP: Karbapenem Dirençli

Tablo 4.2. Vakaların Servislere Göre Dağılımı

Servis	KD	KD	Toplam (%)
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	
Bölüm 76	0	14	14 (%10,7)
Bölüm 76 (enfeksiyon Hastalıkları)	1	1	2 (%1,5)
Bölüm 75 (Üroloji)	2	0	2 (%1,5)
NYBÜ	5	30	35 (%26,9)
Bölüm 64 - transplantasyon	2	1	3 (%2,2)
Yanık Ünitesi	1	6	7 (%5,3)
AYBÜ	1	4	5 (%3,8)
GCYBÜ	7	12	19 (%14)
DYBÜ	2	7	9 (%6,6)
BCYBÜ	2	7	9 (%6,6)
Bölüm 95	3	5	8 (%6,1)
Bölüm 94	5	3	8 (%6,1)
Bölüm 93	2	1	3 (%2,2)
Bölüm 91	4	2	6 (%4,6)
Toplam	37	93	130 (%100)

KD: Karbapenem Dirençli, NYBÜ: Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi, TKDC: Toraks Kalp Damar Cerrahisi, GCYBÜ: Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi, DYBÜ: Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi, BCYBÜ: Beyin Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesi

Çalışmada 130'u vaka 274'ü kontrol olmak üzere toplam 404 hasta hastanın dosya bilgileri risk faktörleri yönünden incelenmiştir. Tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.3'de sunulmuştur. Buna göre karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile enfeksiyon/kolonizasyon için risk faktörü olarak belirlenen değişkenler aşağıda sıralanmıştır:

- Yaş [Vaka grubunun ortanca yaşı 59, kontrol grubunun ortanca yaşı 49; $p<0.001$].

- Dahili serviste yatmış olmak [Vaka grubunda 82 hasta (%63.1), kontrol grubunda 58 hasta (%21,2); $p<0,001$].
- Diabetes mellitus [Vaka grubunda 39 hastada (%30), kontrol grubunda 31 hastada (%11,3); $p<0,001$].
- Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon [Vaka grubunda 65 hastada (%50), kontrol grubunda 84 hastada (%30.7); $p<0.001$].
- Kronik böbrek hastalığı [Vaka grubunda 21 hastada (%16.2), kontrol grubunda 13 hastada (%4,7); $p<0,001$]
- Kronik akciğer hastalığı [Vaka grubunda 13 hastada (%10), kontrol grubunda 11 hastada (%4,0); $p=0,017$].
- Kronik karaciğer hastalığı [Vaka grubunda dört hastada (%3.1), kontrol grubunda yok; $p=0,01$].
- Kanser [Vaka grubunda 46 hastada (%35.4), kontrol grubunda 51 hastada (%18.6); $p<0.001$].
- İmmünsüpresyon (transplantasyon, nötropeni, kemoterapi, HIV veya steroid kullanımı) [Vaka grubunda 72 hastada (%55,4), kontrol grubunda 37 hastada (%13,5); $p<0.001$].
- Transplantasyon [Vaka grubunda dokuz hastada (%6,9), kontrol grubunda iki hastada (%0,7); $p<0.001$].
- Nötropeni [Vaka grubunda 11 hastada (%8,5), kontrol grubunda üç hastada (%1,1); $p<0.001$].
- Kemoterapi [Vaka grubunda 17 hastada (%13,1), kontrol grubunda 11 hastada (%4,0); $p<0.001$].
- Steroid kullanımı [Vaka grubunda 47 hastada (%36,2), kontrol grubunda 26 hastada (%9,5); $p<0.001$]
- Daha önce hastanede yatış öyküsü [Vaka grubunda 52 hastada (%40,0), kontrol grubunda 28 hastada (%10,2); $p<0.001$].
- Daha önce yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı hikayesi [Vaka grubunda sekiz hastada (%6,2), kontrol grubunda bir hastada (%0,4); $p<0.001$].
- Bakımevinde kalma öyküsü [Vaka grubunda üç hastada (%2,3), kontrol grubunda yok; $p=0.033$].

- Yanık hikayesi [Vaka grubunda beş hastada (%3,8), kontrol grubunda bir hastada (%0,4); p=0.015].
- Santral kateter öyküsü [Vaka grubunda 80 hastada (%61,5), kontrol grubunda 17 hastada (%6,2); p<0.001].
- Arteriyel kateter öyküsü [Vaka grubunda 38 hastada (%29,2), kontrol grubunda yedi hastada (%2,6); p<0.001].
- Üriner kateter öyküsü [Vaka grubunda 70 hastada (%53,8) , kontrol grubunda 58 hastada (%21,2); p<0.001].
- Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı [Vaka grubunda 105 hastada (%80,8), kontrol grubunda 95 hastada (%34,7); p<0.001].
- Beslenme tüpü veya nazogastrik tüp kullanma [Vaka grubunda 71 hastada (%54,6), kontrol grubunda 14 hastada (%5,1); p<0.001].
- Gastrostomi [Vaka grubunda 21 hastada (%16,2), kontrol grubunda bir hastada (%0,4); p<0.001].
- Enterostomi [Vaka grubunda beş hastada (%3,8), kontrol grubunda yok; p=0.003].
- Kolostomi [Vaka grubunda beş hastada (%3,8), kontrol grubunda iki hastada (%0,7); p=0.038].
- Trakeotomi [Vaka grubunda 22 hastada (%16,9), kontrol grubunda iki hastada (%0,7); p<0.001]
- Diyare [Vaka grubunda yedi hastada (%5,4), kontrol grubunda üç hastada (%1,1); p=0.015].
- Total parenteral nütrisyon (TPN) [Vaka grubunda 28 hastada (%21,5), kontrol grubunda iki hastada (%0,7); p<0.001].
- Elektif cerrahi [Vaka grubunda 45 hastada (%34,4), kontrol grubunda 171 hastada (%62,4); p<0.001].
- Akut organ hasarı [Vaka grubunda 46 hastada (%35,4), kontrol grubunda 18 hastada (%6,6); p<0.001].
- Sulbaktam ampisilin (SAM) kullanımı [Vaka grubunda 56 hastada (%43,1), kontrol grubunda 52 hastada (%19,0); p<0.001].
- Sefazolin kullanımı [Vaka grubunda iki hastada (%1,5), kontrol grubunda 49 hastada (%17,9); p<0.001].

- Sefepim kullanımı [Vaka grubunda beş hastada (%3,8), kontrol grubunda yok; p=0.003].
- Siprofloksasin kullanımı [Vaka grubunda 20 hastada (%15,4), kontrol grubunda altı hastada (%2,2); p<0.001].
- Levofloksasin kullanımı [Vaka grubunda dokuz hastada (%6,9), kontrol grubunda dört hastada (%1,5); p=0.006].
- Moksifloksasin kullanımı [Vaka grubunda altı hastada (%4,6), kontrol grubunda üç hastada (%1,1); p=0.034].
- Amikasin kullanımı [Vaka grubunda sekiz hastada (%6,2), kontrol grubunda dört hastada (%1,5); p=0.022].
- Gentamisin kullanımı [Vaka grubunda dört hastada (%3,1), kontrol grubunda yok; p=0.01].
- Netilmisin kullanımı [Vaka grubunda dört hastada (%3,1), kontrol grubunda yok; p=0.01].
- Klaritromisin kullanımı [Vaka grubunda 11 hastada (%8,5), kontrol grubunda yok; p<0.001].
- Piperasilin/Tazobaktam kullanımı [Vaka grubunda 54 hastada (%41,6), kontrol grubunda altı hastada (%2,2); p<0.001].
- Sulperazon kullanımı [Vaka grubunda 34 hastada (%26,2), kontrol grubunda yok; p<0.001].
- Metronidazol kullanımı [Vaka grubunda 14 hastada (%10,8), kontrol grubunda yok; p<0.001].
- Rifampisin kullanımı [Vaka grubunda altı hastada (%4,6), kontrol grubunda yok; p<0.001].
- Kolistin kullanımı [Vaka grubunda 14 hastada (%10,8), kontrol grubunda yok; p<0.001].
- Vankomisin kullanımı [Vaka grubunda 56 hastada (%43,1), kontrol grubunda üç hastada (%1,1); p<0.001].
- Teikoplanin kullanımı [Vaka grubunda 12 hastada (%9,2), kontrol grubunda iki hastada (%0,7); p<0.001].
- Linezolid kullanımı [Vaka grubunda beş hastada (%3,8), kontrol grubunda yok; p=0.003].

- Tigesiklin kullanımı [Vaka grubunda dört hastada (%3,1), kontrol grubunda bir hastada (%0,4); p=0.039].

- Karbapenem kullanımı [Vaka grubunda 66 hastada (%50,8), kontrol grubunda altı hastada (%2,2); p<0.001].

- Flukonazol kullanımı [Vaka grubunda 30 hastada (%23,1), kontrol grubunda yok; p<0.001].

- Vorikonazol kullanımı [Vaka grubunda beş (%3,8), kontrol grubunda yok; p=0.003].

- Amfoterisin B (Amf B) kullanımı [Vaka grubunda dört hastada (%3,1), kontrol grubunda yok; p=0.01].

- Kaspofungin kullanımı [Vaka grubunda yedi hastada (%5,4), kontrol grubunda yok; p<0.001]. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Tek değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri
Ortanca yaş	59	49	<0,001
Cinsiyet			
<i>Kadın</i>	55 (%42,3)	140 (%51,1)	-
<i>Erkek</i>	75 (%57,7)	134 (%48,9)	0,099
Kaldığı servis			
<i>Cerrahi</i>	48 (%36,9)	216 (%78,8)	-
<i>Dahili</i>	82 (%63,1)	58 (%21,2)	<0,001
Diabetes mellitus	39 (%30,0)	31 (%11,3)	<0,001
KAH, KKY, HT	65 (%50,0)	84 (%30,7)	<0,001
Kronik böbrek hastalığı	21 (%16,2)	13 (%4,7)	<0,001
Kronik akciğer hastalığı	13 (%10,0)	11 (%4,0)	0,017
Kronik karaciğer hastalığı	4 (%3,1)	0 (%0)	0,010
Kanser	46 (%35,4)	51 (%18,6)	<0,001
İmmünsüpresyon	72 (%55,4)	37 (%13,5)	<0,001
Transplantasyon	9 (%6,9)	2 (%0,7)	<0,001
Nötropeni	11 (%8,5)	3 (%1,1)	<0,001
Kemoterapi	17 (%13,1)	11 (%4,0)	<0,001
Steroid	47 (%36,2)	26 (%9,5)	<0,001
Hastanede yatış *	52 (%40,0)	28 (%10,2)	<0,001
Hastanede ortanca yatış süresi	38	4	0,723
YBÜ yatış	8 (%6,2)	1 (%0,4)	<0,001
Bakımevinde kalma	3 (%2,3)	0 (%0)	0,033
Yanık	5 (%3,8)	1 (%0,4)	0,015
Travma	2 (%1,5)	0 (%0)	0,103

Tablo 4.3. devamı

Değişkenler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri
Santral venöz kateter	80 (%61,5)	17 (%6,2)	<0,001
Arteriyel kateter	38 (%29,2)	7 (%2,6)	<0,001
Üriner kateter	70 (%53,8)	58 (%21,2)	<0,001
İOMV	2 (%1,5)	1 (%0,4)	0,243
İMV	71 (%54,6)	166 (%60,8)	0,255
PPI	105 (%80,8)	95 (%34,7)	<0,001
H₂ bloker	49 (%37,7)	87 (%31,8)	0,238
Sukralfat	3 (%2,3)	2 (%0,7)	0,334
Beslenme tüpü/nazogastrik tüp			
Gastrostomi	21 (%16,2)	1 (%0,4)	<0,001
Enterostomi	5 (%3,8)	0 (%0)	0,003
Kolostomi	5 (%3,8)	2 (%0,7)	0,038
Trakeotomi	22 (%16,9)	2 (%0,7)	<0,001
Direnaj kateteri	15 (%11,5)	42 (%15,3)	0,307
Romatolojik hastalık	3 (%2,3)	3 (%1,1)	0,392
Diyare	7 (%5,4)	3 (%1,1)	0,015
Total parenteral nütrisyon	28 (%21,5)	2 (%0,7)	<0,001
Cerrahi girişim			
<i>Acil</i>	11 (%8,5)	10 (%3,6)	0,485
<i>Elektif</i>	45 (%34,6)	171 (%62,4)	<0,001
Akut organ hasarı	46 (%35,4)	18 (%6,6)	<0,001
Sulbaktam/ampisilin	56 (%43,1)	52 (%19,0)	<0,001
Sefazolin	2 (%1,5)	49 (%17,9)	<0,001
Sefuroksim	1 (%0,8)	0 (%0,0)	0,322
Seftazidim	1 (%0,8)	1 (%0,4)	0,541
Seftriakson	4 (%3,1)	6 (%2,2)	0,733

Tablo 4.3. devamı

Değişkenler	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	p-değeri
Sefepim	5 (%3,8)	0 (%0,0)	0,003
Siprofloksasin	20 (%15,4)	6 (%2,2)	<0,001
Levofloksasin	9 (%6,9)	4 (%1,5)	0,006
Moksifloksasin	6 (%4,6)	3 (%1,1)	0,034
Amikasin	8 (%6,2)	4 (%1,5)	0,022
Gentamisin	4 (%3,1)	0 (%0)	0,010
Netilmisin	4 (%3,1)	0 (%0)	0,010
Klaritromisin	11 (%8,5)	0 (%0)	<0,001
Eritromisin	1 (%0,8)	0 (%0)	0,322
Piperasilin/tazobaktam	54 (%41,5)	6 (%2,2)	<0,001
Sulperazon	34 (%26,2)	0 (%0)	<0,001
Metronidazol	14 (%10,8)	0 (%0)	<0,001
Rifampisin	6 (%4,6)	0 (%0)	<0,001
Kolistin	14 (%10,8)	0 (%0)	<0,001
TMP-SMX	5 (%3,8)	3 (%1,1)	0,118
Vankomisin	56 (%43,1)	3 (%1,1)	<0,001
Teikoplanin	12 (%9,2)	2 (%0,7)	<0,001
Linezolid	5 (%3,8)	0 (%0)	0,003
Tigesiklin	4 (%3,1)	1 (%0,4)	0,039
Karbapenem	66 (%50,8)	6 (%2,2)	<0,001
Flukonazol	30 (23,1)	0 (%0)	<0,001
Vorikonazol	5 (%3,8)	0 (%0)	0,003
İtrakonazol	1 (%0,8)	0 (%0)	0,322
Amfoterisin B	4 (%3,1)	0 (%0)	0,010
Kasprofungin	7 (%5,4)	0 (%0)	<0,001

KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yemezliği, HT: hipertansiyon, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, İOMV: invazif olmayan mekanik ventilasyon, İMV: invazif mekanik ventilasyon, PPI: proton pompa inhibitörü, TMP-SMX: trimetoprim sulfametoksazol * : son 6 ay içerisinde

Çoklu değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.4.'de sunulmuştur. Çok değişkenli analiz sonucunda dahili serviste yatmış olma, diabetes mellitus, immünsüpresyon, yanık, santral venöz kateter takılması, arteriyel kateter takılması, beslenme tüpü veya nazogastrik tüp takılması, sulbaktam-ampisilin kullanımı, glikopeptid (teikoplanin veya vankomisin) kullanımı piperasilin tazobaktam veya karbapenem kullanımı karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile kolonizasyon/infeksiyon için bağımsız risk faktörü olarak bulunurken, elektif cerrahi öyküsünün koruyucu bir faktör olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.4. Çoklu Değişkenli Analiz Sonuçları

Değişkenler	Odd's Oranı	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Dahili serviste yatmış olma	3,38	1,30-8,80	0,012
Diabetes mellitus	3,61	1,29-10,07	0,014
İmmünsüpresyon	4,91	2,02-11,93	<0,001
Yanık	85,07	3,41-2121,96	0,007
Beslenme tüpü veya nazogastrik tüp	8,43	2,66-26,63	<0,001
Elektif cerrahi girişim	0,23	0,07-0,69	0,009
Santral venöz kateter	3,63	1,34-9,82	0,011
Arteriyel kateter	7,12	1,42-35,68	0,017
Sulbaktam/ampisilin	6,13	2,37-15,85	<0,001
Glikopeptid	10,75	2,19-52,73	0,003
Piperasilin/tazobaktam veya karbapenem	9,69	3,43-27,37	<0,001

5. TARTIŞMA

Literatürde karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* kolonizasyonu/infeksiyonu için risk faktörlerini araştıran çalışmalarda genellikle birbirine benzer risk faktörleri bulunmuştur. Sonuçlar arasındaki minimal farklar sıklıkla ilgili risk faktörünün değerlendirilmemiş olmasına, vaka sayısının yetersizliğine veya coğrafi farklılığa bağlı görünmektedir (8,129,130).

Çalışmamız sonucunda dahili serviste yatmış olma, diabetes mellitus, immünsüpresyon, yanık, santral venöz kateter takılması, arteriyel kateter takılması, beslenme tüpü veya nazogastrik tüp takılması, sulbaktam-ampisilin kullanımı, glikopeptid kullanımı piperasilin tazobaktam veya karbapenem kullanımı karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile kolonizasyon/infeksiyon için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar diğer ülkelerde yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Ülkemizde henüz bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Hyle ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada santral venöz kateter kullanımı bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (131). Falagas ve arkadaşlarının Yunanistan'da yaptıkları bir çalışmada ise nazogastrik tüp kullanımının bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (8). Çalışmamızın sonuçları bu bulguları destekler niteliktedir. Santral venöz kateter ve/veya nazogastrik tüp/beslenme tüpü genellikle daha ağır hastalara takılmaktadır. Bu değişkenlerin karbapenem direnci için bağımsız risk faktörü olarak bulunması altta yatan hastalığın ağırlığının yeterince kontrol edilememesi ile ilişkili olabilir. Öte yandan santral venöz kateter ve/veya nazogastrik tüp/beslenme tüpü takılan hastalar sağlık personelinin bakım veya tedavi vermek amacıyla çok sık temas ettiği hastalardır. Başta temas öncesinde el hijyeni olmak üzere, infeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması nedeniyle bu hastalara karbapenem dirençli mikroorganizmalar daha kolay bulaştığı ve bu değişkenlerin gerçekten bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda arteriyel kateter varlığı da bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (Odds Oranı=7,12, %95 Güven Aralığı=1,42-35,68, p=0,017) ve bu sonuç da benzer şekilde yorumlanabilir.

Dahili serviste (Dahiliye servisleri, Dahiliye YBÜ, Nöroloji YBÜ) yatmış olma çalışmamızda karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile

infeksiyon/kolonizasyon riskini en az 1,3 kat arttıran bir risk faktörü olarak bulunmuştur (Odds Oranı=3,38, %95 Güven Aralığı=1,30-8,80). Bu sonuç vakaların saptandığı dahili servislerde daha ağır hastaların yatması ve hastalık ağırlığının yeterinde kontrol edilmemesi ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile infeksiyon/kolonizasyon için bağımsız risk faktörü olarak bulunan bir diğer değişken diabetes mellitustur (Odds Oranı=3,61, %95 Güven Aralığı=1,30-10,07). Diabetes mellituslu hastaların infeksiyona yatkın oldukları bilinmektedir. Bunun en önemli sebebi hücresel immünite ve fagosit fonksiyonlarında hiperglisemiye bağlı tam olarak anlaşılammış mekanizmalarla gelişen bozukluklardır, ayrıca hastalık seyri sırasında gelişen dolaşım bozuklukları da buna katkı sağlamaktadır. Hiperglisemi kendi başına bazı mikroorganizmaların kolonizasyon ve infeksiyonuna sebep olmaktadır. Pnömoni, üriner sistem infeksiyonu, cilt ve yumuşak doku infeksiyonu gibi birçok infeksiyon diabetik hastalarda daha sık görülmektedir. Hiperglisemi derecesi arttıkça infeksiyonların sıklığı ve şiddeti de artmaktadır. Hastanede herhangi bir sebeple yatmış hastalarda ek risk faktörleri sebebiyle stresin de hiperglisemiye arttıracığı düşünüldüğünde, diabetes mellitus varlığının bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkması olası görünmektedir.

Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre Hastanelerimize yatan erişkin hastalarda karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile infeksiyon/kolonizasyon için diğer bağımsız risk faktörleri yanık (Odd's Oranı= %95 Güven Aralığı=) ve immünsüpresyondur (Odd's Oranı= %95 Güven Aralığı=). Yanık hastalarında hem cilt örtüsünün kaybı, hem de travma sonrası gelişen ve infeksiyon riskini arttıran durumların varlığı (örn; akut böbrek yetmezliği, inhalasyon hasarı, disemine intravasküler koagülasyon v.s.) sebebiyle hastalarda infeksiyona yatkınlık artmıştır. Hastaların infeksiyonlara karşı lokal savunma mekanizmalarının bozulduğu da ortadadır. Literatürde yanığın bağımsız olarak bir risk faktörü olup olmadığını araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda immünsüpresyon başlığı altında transplantasyon, nötropeni, kemoterapi, HIV ve steroid incelenmiştir İmmünsüpresyonun karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile infeksiyon/kolonizasyon riskini en az iki kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızın ilginç bir sonucu elektif cerrahi öyküsünün karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile infeksiyon/kolonizasyonu için koruyucu bir faktör olarak bulunmasıdır (Odd's oranı: 0,23; Güven Aralığı: 0,07-0,69; p=0,009). Bu durumunun elektif cerrahi için hastaneye yatan hastaların daha az altta yatan hastalığının bulunması, daha genç olmaları, daha az invaziv girişim uygulanması daha az antibiyotik kullanılması ve hastanede daha kısa süre yatmaları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda sulbaktam/ampisilin (Odd's oranı= 6,13; Güven Aralığı= 2,37-15,85; p<0,001)), glikopeptid antibiyotik (vankomisin veya teikoplanin) (Odd's oranı= 10,75; Güven Aralığı= 2,19-52,73; p=0,003) ve piperasilin/tazobaktam veya karbapenem kullanımı (Odd's Oranı=9,69; Güven Aralığı= 3,43-27,37; p<0,001) çoklu değişkenli analizde bir bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Antibiyotik kullanımının bakterilerin antibiyotik direncini arttırdığı ve kullanılan antibiyotik sayısı/süresi arttıkça direncin de buna paralel olarak arttığı da bilinmektedir. Sulbaktam/ampisilin, glikopeptid antibiyotik, piperasilin/tazobaktam ve karbapenem kullanımının karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile infeksiyon veya kolonizasyon riskini arttırdığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Wu D ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan ve yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada son iki ay içinde YBÜ başvurusu, karbapenem maruziyeti ve glikopeptid kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (132). Çalışmamızda da sulbaktam/ampisilin, glikopeptid antibiyotik ve piperasilin/tazobaktam veya karbapenem kullanımı çoklu değişkenli analizde bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir.

Genellikle ardışık olarak kullanıldığı için (önce piperasilin tazobaktam, ardından karbapenem) çalışmamızda piperasilin-tazobaktam ve karbapenem kullanımı birlikte değerlendirilmiş ve beklendiği gibi karbapenem direnci için en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir (Odd's Oranı=9,70; %95 Güven Aralığı=3,44-27,37; p<0,001). Çalışmamızın sonuçlarına göre piperasilin-tazobaktam veya karbapenem kullanımı karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile infeksiyon/kolonizasyon riskini en az 3,4 kat arttırmaktadır. Glikopeptid kullanımının bağımsız risk faktörü olarak belirlenmesinin bu ilaçların en ağır hastalarda kullanılması ve çalışmamızda hastalık ağırlığının yeterince kontrol

edilememesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak glikopeptid grubu (vankomisin veya teikoplanin) antibiyotiklerin gastrointestinal sistem florasındaki gram-pozitif mikroorganizmaları baskılayarak karbapenem dirençli suşların yerleşmesi için uygun bir ortam oluşturabileceği yönünde de yorum yapılabilir.

Hyle ve arkadaşlarının 2010 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nden yaptıkları yayında da son 30 gün içinde β -laktam antibiyotik kullanımı ve karbapenem kullanımı karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* için risk faktörü olarak bulunmuştur(131). Benzer sonuçlar Khetam ve arkadaşlarının 2009 yılında, Min-hyok ve arkadaşlarının 2008 yılında, Falagas ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları yayınlarda da mevcuttur, bu örnekleri çoğaltmak da mümkündür (8,129,133). Çalışmamız sonucu da bu verilerle örtüşüyor görünmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Hastanelerimizde karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* henüz sık karşılaşılan infeksiyon etkenleri değildir. Ancak çok sayıda hastada bu mikroorganizmalarla asemptomatik kolonizasyon gelişmektedir. Asemptomatik kolonizasyon sayısı arttıkça, klinik infeksiyon sayısında da artış yaşanacaktır.

- Çalışmamız sonucunda Hacettepe Üniversitesi Hastanelerine yatan erişkin hastalarda diabetes mellitus, immünsüpresyon, yanık, dahili serviste yatmış olma, santral venöz kateter takılması, arteriyel kateter takılması, beslenme tüpü veya nazogastrik tüp takılması, sulbaktam-ampisilin kullanımı, glikopeptid kullanımı, piperasilin-tazobaktam veya karbapenem kullanımı karbapenem dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* ile kolonizasyon/infeksiyon için bağımsız risk faktörü, elektif cerrahi öyküsü ise koruyucu bir faktör olarak bulunmuştur.

- Dahili serviste yatış öyküsü, santral venöz kateter takılması, arteriyel kateter takılması, beslenme tüpü veya nazogastrik tüp takılması gerçekten bağımsız bir risk faktörü olabileceği gibi, altta yatan hastalığın ağırlığının bir yansıması da olabilir. Her iki durumda da bu hastalarda karbapenem dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon/infeksiyon riskini azaltmak için hem akılcı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması, hem de başta temas öncesi el hijyeni sağlamak olmak üzere infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması gerekmektedir.

- Diabetes mellitus, yanık ve immünsüpresyon değiştirilmesi mümkün olmayan risk faktörleridir. Diabetik hastalarda iyi kan şekeri kontrolü sağlayarak bu hasta gruplarında da hem antibiyotik kullanımı hem de infeksiyon kontrol önlemlerine uyum konusunda özenli davranarak mevcut risk azaltılabilir.

- Uygunsuz antibiyotik kullanımı antibiyotik direncini tetikleyen en önemli faktördür. Mutlak gereklilikler dışında empirik antibiyotik kullanımından kaçınılmalı, empirik tedavinin spektrumu kültür sonuçları dikkate alınarak daraltılmalı, gereksiz antibiyotik profilaksisinden ve kombinasyon tedavisinde kaçınılmalı ve antibiyotik tedavisi mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Chang, H.J., Hsu, P.C., Yang, C.C., Kuo, A.J., Chia, J.H., Wu, T.L. ve diğerleri. (2011) Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 44 (2), 125-130.
- 2.MacKenzie, F.M., Forbes, K.J., Dorai-John, T., Amyes, S.G.,Gould, I.M. (1997) Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet*, 350 (9080), 783.
- 3.Toye, B., Krajden, S., Fuksa, M., Low, D.E.,Pillai, D.R. (2009) Carbapenem resistance in Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 180 (12), 1225-1226.
- 4.Chia, J.H., Siu, L.K., Su, L.H., Lin, H.S., Kuo, A.J., Lee, M.H. ve diğerleri. (2009) Emergence of carbapenem-resistant *Escherichia coli* in Taiwan: resistance due to combined CMY-2 production and porin deficiency. *Journal of chemotherapy*, 21 (6), 621-626.
- 5.Hrabak, J.,Chudackova, E. (2008) [Carbapenem resistance in enterobacteria]. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie : casopis Spolecnosti pro epidemiologii a mikrobiologii Ceske lekarske spolecnosti J.E. Purkyne*, 57 (4), 125-136.
- 6.Hong, T., Moland, E.S., Abdalhamid, B., Hanson, N.D., Wang, J., Sloan, C. ve diğerleri. (2005) *Escherichia coli*: development of carbapenem resistance during therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40 (10), e84-86.
- 7.Hussein, K., Sprecher, H., Mashlach, T., Oren, I., Kassis, I.,Finkelstein, R. (2009) Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 30 (7), 666-671.
- 8.Falagas, M.E., Rafailidis, P.I., Kofteridis, D., Vrtzili, S., Chelvatzoglou, F.C., Papaioannou, V. ve diğerleri. (2007) Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 60 (5), 1124-1130.
- 9.Hoban, D.J., Bouchillon, S.K., Hawser, S.P.,Badal, R.E. (2010) Trends in the frequency of multiple drug-resistant Enterobacteriaceae and their susceptibility to ertapenem, imipenem, and other antimicrobial agents: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends 2002 to 2007. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 66 (1), 78-86.
- 10.Kwak, Y.G., Choi, S.H., Choo, E.J., Chung, J.W., Jeong, J.Y., Kim, N.J. ve diğerleri. (2005) Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microbial drug resistance*, 11 (2), 165-169.
- 11.Leavitt, A., Navon-Venezia, S., Chmelnitsky, I., Schwaber, M.J.,Carmeli, Y. (2007) Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51 (8), 3026-3029.
- 12.Hossain, A., Ferraro, M.J., Pino, R.M., Dew, R.B., 3rd, Moland, E.S., Lockhart, T.J. ve diğerleri. (2004) Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing

enzyme KPC-2 in an Enterobacter sp. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48 (11), 4438-4440.

13.Marra, A.R., Pereira, C.A., Gales, A.C., Menezes, L.C., Cal, R.G., de Souza, J.M. ve diğerleri. (2006) Bloodstream infections with metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50 (1), 388-390.

14.Souli, M., Kontopidou, F.V., Papadomichelakis, E., Galani, I., Armaganidis, A., Giamarellou, H. (2008) Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase in a Greek University Hospital. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46 (6), 847-854.

15.Hirakata, Y., Izumikawa, K., Yamaguchi, T., Takemura, H., Tanaka, H., Yoshida, R. ve diğerleri. (1998) Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 42 (8), 2006-2011.

16.rew, h. (1989) resistance mechanisms in pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative gram negative bacteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 27 (1), 93-99.

17.d, g. (2004) gram negatif bakterilerde antibakteriyel direnç mekanizmaları. *önemli ve sorunlu gram negatif bakteri infeksiyonları*, 69-83.

18.Pitout, J.D., Gregson, D.B., Poirel, L., McClure, J.A., Le, P., Church, D.L. (2005) Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. *Journal of clinical microbiology*, 43 (7), 3129-3135.

19.Turton, J.F., Ward, M.E., Woodford, N., Kaufmann, M.E., Pike, R., Livermore, D.M. ve diğerleri. (2006) The role of ISAba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS microbiology letters*, 258 (1), 72-77.

20.Peleg, A.Y., Franklin, C., Bell, J.M., Spelman, D.W. (2005) Dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 among gram-negative pathogens in a clinical setting in Australia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41 (11), 1549-1556.

21.Herbert, S., Halvorsen, D.S., Leong, T., Franklin, C., Harrington, G., Spelman, D. (2007) Large outbreak of infection and colonization with gram-negative pathogens carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP-4 at a 320-bed tertiary hospital in Australia. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 28 (1), 98-101.

22.Crespo, M.P., Woodford, N., Sinclair, A., Kaufmann, M.E., Turton, J., Glover, J. ve diğerleri. (2004) Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *Journal of clinical microbiology*, 42 (11), 5094-5101.

23.Koh, T.H., Wang, G.C., Sng, L.H. (2004) Clonal spread of IMP-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* in two hospitals in Singapore. *Journal of clinical microbiology*, 42 (11), 5378-5380.

24.Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. (2009) *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 58 (10), 256-260.

25.PR Murray, K.R., MA Pfaller. (2009) medical microbiology. 6.

- 26.Friedman, N.D., Kaye, K.S., Stout, J.E., McGarry, S.A., Trivette, S.L., Briggs, J.P. ve diğeri. (2002) Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine*, 137 (10), 791-797.
- 27.Podschun, R.,Ullmann, U. (1998) Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical microbiology reviews*, 11 (4), 589-603.
- 28.D, G. (1997) hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram-negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *hastane infeksiyonları*, 1, 38-45.
- 29.Opal SM, M.A. (2005) molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *principles and practice of infectious diseases*, 6, 243-270.
- 30.Malouin, F.,Bryan, L.E. (1986) Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 30 (1), 1-5.
- 31.bg, s. (1989) resistance to beta-lactam antibiotics mediated by alteratins of penicillin-binding proteins. *handbook of experimental pharmacology*, 1-5.
- 32.B, Y. (1999) beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 6 (2), 176-182.
- 33.Sanders, C.C. (1992) beta-Lactamases of gram-negative bacteria: new challenges for new drugs. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 14 (5), 1089-1099.
- 34.Livermore, D.M. (1991) Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. *Scandinavian journal of infectious diseases. Supplementum*, 78, 7-16.
35. (2003) *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51, 9-11.
- 36.Livermore, D.M. (1995) beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical microbiology reviews*, 8 (4), 557-584.
- 37.Bradford, P.A. (2001) Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews*, 14 (4), 933-951, table of contents.
- 38.Cornaglia, G., Mazzariol, A.,Fontana, R. (2000) The astonishing complexity of antibiotic resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 6 Suppl 3, 93-94.
- 39.Poole, K. (2004) Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 61 (17), 2200-2223.
- 40.Özsoy FM, Ö.O., Yildırım A, Pahsa A. (2001) genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar: klinik önemi ve getirdiği sorunlar. *flora dergisi*, 6, 3-21.
- 41.Medeiros, A.A. (2000) Cooperative evolution of mechanisms of beta-lactam resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 6 Suppl 3, 27-33.
- 42.Rpzenfe'd, L.G. (1980) the structure of b-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 289, 321-331.
- 43.Bush, K., Jacoby, G.A.,Medeiros, A.A. (1995) A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 39 (6), 1211-1233.
- 44.Medeiros, A.A. (1997) Evolution and dissemination of beta-lactamases accelerated by generations of beta-lactam antibiotics. *Clinical infectious diseases :*

an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 24 Suppl 1, S19-45.

45.D, G. (1997) hastane infeksiyonlarında önem kazanan gram olumsuz bakterilerde antibiyotiklere direnç mekanizmaları. *Hastane infeksiyonları*, 1, 38-45.

46.Kohler, T., Michea-Hamzeshpour, M., Epp, S.F.,Pechere, J.C. (1999) Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43 (2), 424-427.

47.Lee, E.H., Nicolas, M.H., Kitzis, M.D., Pialoux, G., Collatz, E.,Gutmann, L. (1991) Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of *Enterobacter cloacae* with high-level resistance to imipenem. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35 (6), 1093-1098.

48.Bradford, P.A., Urban, C., Mariano, N., Projan, S.J., Rahal, J.J.,Bush, K. (1997) Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41 (3), 563-569.

49.Rasmussen, B.A.,Bush, K. (1997) Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41 (2), 223-232.

50.Webber, M.A.,Piddock, L.J. (2003) The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 51 (1), 9-11.

51.Nordmann, P.,Poirel, L. (2002) Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 8 (6), 321-331.

52.SGB, A. (1997) carbapenemases. *ANKEM*, 11, 221-225.

53.Shibata, N., Doi, Y., Yamane, K., Yagi, T., Kurokawa, H., Shibayama, K. ve diğerleri. (2003) PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *Journal of clinical microbiology*, 41 (12), 5407-5413.

54.Jacoby, G.A.,Munoz-Price, L.S. (2005) The new beta-lactamases. *The New England journal of medicine*, 352 (4), 380-391.

55.Walther-Rasmussen, J.,Hoiby, N. (2007) Class a carbapenemases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60 (3), 470-482.

56.Queenan, A.M., Shang, W., Schreckenberger, P., Lolans, K., Bush, K.,Quinn, J. (2006) SME-3, a novel member of the *Serratia marcescens* SME family of carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50 (10), 3485-3487.

57.Rasmussen, B.A., Bush, K., Keeney, D., Yang, Y., Hare, R., O'Gara, C. ve diğerleri. (1996) Characterization of IMI-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 40 (9), 2080-2086.

58.Pottumarthy, S., Moland, E.S., Juretschko, S., Swanzy, S.R., Thomson, K.S.,Fritsche, T.R. (2003) NmcA carbapenem-hydrolyzing enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America. *Emerging infectious diseases*, 9 (8), 999-1002.

59.Yigit, H., Queenan, A.M., Anderson, G.J., Domenech-Sanchez, A., Biddle, J.W., Steward, C.D. ve diğerleri. (2001) Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45 (4), 1151-1161.

60. Poirel, L., Weldhagen, G.F., De Champs, C., Nordmann, P. (2002) A nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the extended-spectrum beta-lactamase GES-2 in South Africa. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 49 (3), 561-565.
61. Jeong, S.H., Bae, I.K., Kim, D., Hong, S.G., Song, J.S., Lee, J.H. ve diğerleri. (2005) First outbreak of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates producing GES-5 and SHV-12 extended-spectrum beta-lactamases in Korea. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49 (11), 4809-4810.
62. Lagatolla, C., Edalucci, E., Dolzani, L., Riccio, M.L., De Luca, F., Medessi, E. ve diğerleri. (2006) Molecular evolution of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in a nosocomial setting of high-level endemicity. *Journal of clinical microbiology*, 44 (7), 2348-2353.
63. Nordmann P, C.G., Naas. (2009) the real threat of *klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing bacteria. *lancet infectious disease*, 9, 228.
64. Bratu, S., Landman, D., Haag, R., Recco, R., Eramo, A., Alam, M. ve diğerleri. (2005) Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Archives of internal medicine*, 165 (12), 1430-1435.
65. Khan, A.S., Anscombe, I.W., Cummings, K.K., Pope, M.A., Smith, L.C., Draghia-Akli, R. (2003) Effects of plasmid-mediated growth hormone-releasing hormone supplementation on LL-2 adenocarcinoma in mice. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 8 (3), 459-466.
66. Bradford, P.A., Bratu, S., Urban, C., Visalli, M., Mariano, N., Landman, D. ve diğerleri. (2004) Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class A carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 beta-lactamases in New York City. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 39 (1), 55-60.
67. Woodford, N., Tierno, P.M., Jr., Young, K., Tysall, L., Palepou, M.F., Ward, E. ve diğerleri. (2004) Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48 (12), 4793-4799.
68. Naas, T., Nordmann, P., Vedel, G., Poyart, C. (2005) Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49 (10), 4423-4424.
69. Navon-Venezia, S., Chmelnitsky I, Leavitt A. (2006) plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51, 1553.
70. Wei, Z.Q., Du, X.X., Yu, Y.S., Shen, P., Chen, Y.G., Li, L.J. (2007) Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51 (2), 763-765.
71. Villegas, M.V., Lolans, K., Correa, A., Suarez, C.J., Lopez, J.A., Vallejo, M. ve diğerleri. (2006) First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50 (8), 2880-2882.
72. Villegas, M.V., Lolans, K., Correa, A., Kattan, J.N., Lopez, J.A., Quinn, J.P. (2007) First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51 (4), 1553-1555.

73. Bratu, S., Brooks, S., Burney, S., Kochar, S., Gupta, J., Landman, D. ve diğerleri. (2007) Detection and spread of Escherichia coli possessing the plasmid-borne carbapenemase KPC-2 in Brooklyn, New York. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44 (7), 972-975.
74. Tenover, F.C., Kalsi RK, Williams PP, et al. (2006) Carbapenem resistance in Klebsiella pneumoniae not detected by automated susceptibility testing. *Emerging infectious diseases*, 12 (1209).
75. Bratu S, M.M., Nichani S, et al. (2005) emergence of KPC-possessing Klebsiella pneumoniae in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49 (3018).
76. Anderson KF, L.D., Rasheed JK, et al. (2007) evaluation of methods to identify the klebsiella pneumoniae carbapenemase in Enterobacteriaceae. *journal of clinical microbiology*, 45 (2723).
77. Watanabe, M., Iyobe, S., Inoue, M., Mitsuhashi, S. (1991) Transferable imipenem resistance in Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 35 (1), 147-151.
78. Walsh, T.R., Toleman, M.A., Poirel, L., Nordmann, P. (2005) Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clinical microbiology reviews*, 18 (2), 306-325.
79. Poirel, L., Nordmann, P. (2006) Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12 (9), 826-836.
80. Houang, E.T., Chu, Y.W., Lo, W.S., Chu, K.Y., Cheng, A.F. (2003) Epidemiology of rifampin ADP-ribosyltransferase (arr-2) and metallo-beta-lactamase (blaIMP-4) gene cassettes in class 1 integrons in Acinetobacter strains isolated from blood cultures in 1997 to 2000. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47 (4), 1382-1390.
81. Hawkey, P.M., Xiong, J., Ye, H., Li, H., M'Zali, F.H. (2001) Occurrence of a new metallo-beta-lactamase IMP-4 carried on a conjugative plasmid in Citrobacter youngae from the People's Republic of China. *FEMS microbiology letters*, 194 (1), 53-57.
82. Shiroto, K., Ishii, Y., Kimura, S., Alba, J., Watanabe, K., Matsushima, Y. ve diğerleri. (2005) Metallo-beta-lactamase IMP-1 in Providencia rettgeri from two different hospitals in Japan. *Journal of medical microbiology*, 54 (Pt 11), 1065-1070.
83. Rossolini, G.M. (2005) Acquired metallo-beta-lactamases: an increasing clinical threat. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41 (11), 1557-1558.
84. Toleman, M.A., Biedenbach, D., Bennett, D.M., Jones, R.N., Walsh, T.R. (2005) Italian metallo-beta-lactamases: a national problem? Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 55 (1), 61-70.
85. Yong, D., Toleman, M.A., Giske, C.G., Cho, H.S., Sundman, K., Lee, K. ve diğerleri. (2009) Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in Klebsiella pneumoniae sequence type 14 from India. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 53 (12), 5046-5054.

- 86.Kumarasamy, K.K., Toleman, M.A., Walsh, T.R., Bagaria, J., Butt, F., Balakrishnan, R. ve diğerleri. (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet infectious diseases*, 10 (9), 597-602.
- 87.(CDC), C.f.D.C.a.P. (2010) detection of enterobacteriaceae isolates carrying metallo-beta-lactamase United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59 (750).
- 88.Deshpande, P., Shetty, A., Kapadia, F., Hedge, A., Soman, R.,Rodrigues, C. (2010) New Delhi metallo 1: have carbapenems met their doom? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51 (10), 1222.
- 89.(CDC), C.f.D.c.a.P. (2010) update: detection of a verona integron-encoded metallo-beta-lactamase in klebsiella pneumoniae--- United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59 (1212).
- 90.Franklin, C., Liolios, L.,Peleg, A.Y. (2006) Phenotypic detection of carbapenem-susceptible metallo-beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in the clinical laboratory. *Journal of clinical microbiology*, 44 (9), 3139-3144.
- 91.Yan, J.J., Ko, W.C., Tsai, S.H., Wu, H.M.,Wu, J.J. (2001) Outbreak of infection with multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae carrying bla(IMP-8) in a university medical center in Taiwan. *Journal of clinical microbiology*, 39 (12), 4433-4439.
- 92.Yan, J.J., Hsueh, P.R., Ko, W.C., Luh, K.T., Tsai, S.H., Wu, H.M. ve diğerleri. (2001) Metallo-beta-lactamases in clinical Pseudomonas isolates in Taiwan and identification of VIM-3, a novel variant of the VIM-2 enzyme. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45 (8), 2224-2228.
- 93.Scoulica, E.V., Neonakis, I.K., Gikas, A.I.,Tselentis, Y.J. (2004) Spread of bla(VIM-1)-producing E. coli in a university hospital in Greece. Genetic analysis of the integron carrying the bla(VIM-1) metallo-beta-lactamase gene. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 48 (3), 167-172.
- 94.Lee, S.H., Jeong, S.H.,Lee, K.J. (2001) Evolution of TEM beta--lactamase genes identified by PCR with newly designed primers in Korean clinical isolates. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 7 (2), 98-100.
- 95.Lee, K., Lim, Y.S., Yong, D., Yum, J.H.,Chong, Y. (2003) Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo-beta-lactamase-producing isolates of Pseudomonas spp. and Acinetobacter spp. *Journal of clinical microbiology*, 41 (10), 4623-4629.
- 96.Galani, I., Rekatsina, P.D., Hatzaki, D., Plachouras, D., Souli, M.,Giamarellou, H. (2008) Evaluation of different laboratory tests for the detection of metallo-beta-lactamase production in Enterobacteriaceae. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 61 (3), 548-553.
- 97.Yan, J.J., Wu, J.J., Tsai, S.H.,Chuang, C.L. (2004) Comparison of the double-disk, combined disk, and Etest methods for detecting metallo-beta-lactamases in gram-negative bacilli. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 49 (1), 5-11.
- 98.Walther-Rasmussen, J.,Hoiby, N. (2006) OXA-type carbapenemases. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57 (3), 373-383.

99. Dalla-Costa, L.M., Coelho, J.M., Souza, H.A., Castro, M.E., Stier, C.J., Bragagnolo, K.L. ve diğerleri. (2003) Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *Journal of clinical microbiology*, 41 (7), 3403-3406.
100. Jeon, B.C., Jeong, S.H., Bae, I.K., Kwon, S.B., Lee, K., Young, D. ve diğerleri. (2005) Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 beta-lactamase in Korea. *Journal of clinical microbiology*, 43 (5), 2241-2245.
101. Hujer, K.M., Hujer, A.M., Hulten, E.A., Bajaksouzian, S., Adams, J.M., Donskey, C.J. ve diğerleri. (2006) Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50 (12), 4114-4123.
102. Afzal-Shah, M., Woodford, N., Livermore, D.M. (2001) Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D beta-lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45 (2), 583-588.
103. Bou, G., Oliver, A., Martinez-Beltran, J. (2000) OXA-24, a novel class D beta-lactamase with carbapenemase activity in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44 (6), 1556-1561.
104. Lopez-Otsoa, F., Gallego, L., Towner, K.J., Tysall, L., Woodford, N., Livermore, D.M. (2002) Endemic carbapenem resistance associated with OXA-40 carbapenemase among *Acinetobacter baumannii* isolates from a hospital in northern Spain. *Journal of clinical microbiology*, 40 (12), 4741-4743.
105. Heritier, C., Dubouix, A., Poirel, L., Marty, N., Nordmann, P. (2005) A nosocomial outbreak of *Acinetobacter baumannii* isolates expressing the carbapenem-hydrolysing oxacillinase OXA-58. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 55 (1), 115-118.
106. Vahaboglu, H., Budak, F., Kasap, M., Gacar, G., Torol, S., Karadenizli, A. ve diğerleri. (2006) High prevalence of OXA-51-type class D beta-lactamases among ceftazidime-resistant clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: co-existence with OXA-58 in multiple centres. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 58 (3), 537-542.
107. Heritier, C., Poirel, L., Fournier, P.E., Claverie, J.M., Raoult, D., Nordmann, P. (2005) Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49 (10), 4174-4179.
108. Stapleton, P.D., Shannon, K.P., French, G.L. (1999) Carbapenem resistance in *Escherichia coli* associated with plasmid-determined CMY-4 beta-lactamase production and loss of an outer membrane protein. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 43 (5), 1206-1210.
109. Peleg, A.Y., Franklin, C., Bell, J., Spelman, D.W. (2004) Emergence of IMP-4 metallo-beta-lactamase in a clinical isolate from Australia. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 54 (3), 699-700.
110. Nouer, S.A., Nucci, M., de-Oliveira, M.P., Pellegrino, F.L., Moreira, B.M. (2005) Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49 (9), 3663-3667.

111. Peleg, A.Y., Bell, J.M., Hofmeyr, A., Wiese, P. (2006) Inter-country transfer of Gram-negative organisms carrying the VIM-4 and OXA-58 carbapenem-hydrolysing enzymes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57 (4), 794-795.
112. Schwaber, M.J., Klarfeld-Lidji, S., Navon-Venezia, S., Schwartz, D., Leavitt, A., Carmeli, Y. (2008) Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 52 (3), 1028-1033.
113. Villegas, M.V., Lolans, K., del Rosario Olivera, M., Suarez, C.J., Correa, A., Queenan, A.M. ve diğerleri. (2006) First detection of metallo-beta-lactamase VIM-2 in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Colombia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50 (1), 226-229.
114. Borgmann, S., Wolz, C., Grobner, S., Autenrieth, I.B., Heeg, P., Goerke, C. ve diğerleri. (2004) Metallo-beta-lactamase expressing multi-resistant *Acinetobacter baumannii* transmitted in the operation area. *The Journal of hospital infection*, 57 (4), 308-315.
115. Jeon, M.H., Choi, S.H., Kwak, Y.G., Chung, J.W., Lee, S.O., Jeong, J.Y. ve diğerleri. (2008) Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 62 (4), 402-406.
116. Aubron, C., Poirel, L., Fortineau, N., Nicolas, P., Collet, L., Nordmann, P. (2005) Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microbial drug resistance*, 11 (3), 254-259.
117. Neuner, E.A., Yeh, J.Y., Hall, G.S., Sekeres, J., Endimiani, A., Bonomo, R.A. ve diğerleri. (2011) Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 69 (4), 357-362.
118. Bratu, S., Mooty, M., Nichani, S., Landman, D., Gullans, C., Pettinato, B. ve diğerleri. (2005) Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49 (7), 3018-3020.
119. Bratu, S., Tolaney, P., Karumudi, U., Quale, J., Mooty, M., Nichani, S. ve diğerleri. (2005) Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 56 (1), 128-132.
120. Lolans, K., Rice, T.W., Munoz-Price, L.S., Quinn, J.P. (2006) Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 50 (9), 2941-2945.
121. Anthony, K.B., Fishman, N.O., Linkin, D.R., Gasink, L.B., Edelstein, P.H., Lautenbach, E. (2008) Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46 (4), 567-570.
122. Tognim, M.C., Gales, A.C., Pentead, A.P., Silbert, S., Sader, H.S. (2006) Dissemination of IMP-1 metallo- beta -lactamase-producing *Acinetobacter* species in a Brazilian teaching hospital. *Infection control and hospital epidemiology : the*

official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America, 27 (7), 742-747.

123. Antoniadou, A., Kontopidou, F., Poulakou, G., Koratzanis, E., Galani, I., Papadomichelakis, E. ve diğerleri. (2007) Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 59 (4), 786-790.

124. Falagas, M.E., Kasiakou, S.K. (2005) Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40 (9), 1333-1341.

125. Li, J., Nation, R.L., Turnidge, J.D., Milne, R.W., Coulthard, K., Rayner, C.R. ve diğerleri. (2006) Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet infectious diseases*, 6 (9), 589-601.

126. Yoon, J., Urban, C., Terzian, C., Mariano, N., Rahal, J.J. (2004) In vitro double and triple synergistic activities of Polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48 (3), 753-757.

127. Landman, D., Bratu, S., Alam, M., Quale, J. (2005) Citywide emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains with reduced susceptibility to polymyxin B. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 55 (6), 954-957.

128. Garnacho-Montero, J., Ortiz-Leyba, C., Jimenez-Jimenez, F.J., Barrero-Almodovar, A.E., Garcia-Garmendia, J.L., Bernabeu-Wittel, I.M. ve diğerleri. (2003) Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 36 (9), 1111-1118.

129. Min-hyok. (2007) Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Escherichia coli* among hospitalized patients. *diagnostic microbiology and infectious disease*, 62, 402-406.

130. Wu, U.I., Wang, J.L., Chen, W.C., Chang, S.C., Chen, Y.C. (2011) Risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bacteremia caused by strains that produce CTX-M or non-CTX-M extended-spectrum-beta-lactamases. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 30 (1), 33-39.

131. Hyle, E.P., Ferraro, M.J., Silver, M., Lee, H., Hooper, D.C. (2010) Ertapenem-resistant Enterobacteriaceae: risk factors for acquisition and outcomes. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 31 (12), 1242-1249.

132. Wu, D., Cai, J., Liu, J. (2011) Risk factors for the acquisition of nosocomial infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Southern medical journal*, 104 (2), 106-110.

133. Khetam Hussein, H.S., Tania Mashiach. (2009) carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* Isolates: Risk Factors, Molecular Characteristics, and Susceptibility Patterns. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, 30 (7).

EK-1**Karbapenem dirençli *E. coli-K. pneumoniae* Kolonizasyon/İnfeksiyon Risk Faktörleri Değerlendirme Formu**

VAKA / KONTROL NO:

- Soyad:	Hastanede kaldığı servis:	Oda:
Dosya no:	Kültürün pozitifleştiği servis:	
Doğum tarihi:	Kültürün pozitifleştiği servise yatış tarihi:	
Cinsiyet: E () K ()	Taburculuk:	
HYT:	Sonuç: Tam iyi <input type="checkbox"/> Düz <input type="checkbox"/> D.Yok <input type="checkbox"/> Kötüleşme <input type="checkbox"/> Exitus <input type="checkbox"/> A2 <input type="checkbox"/>	
Transfer:		

Altta Yatan Hastalık

DM	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>	İmmüsupresyon	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
KAH, KKY, HT	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>			
Kronik böbrek H.	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		Transplant <input type="checkbox"/>	
Kronik karaciğer H.	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		KİT <input type="checkbox"/>	
Kronik akciğer H.	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		Solid <input type="checkbox"/>	
Malignansi	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>		Nötropeni <input type="checkbox"/>	
	Lösemi			Kemoterapi <input type="checkbox"/>	
	Lenfoma			HIV <input type="checkbox"/>	
	S.O			Steroid <input type="checkbox"/>	
				Diğer <input type="checkbox"/>	
Diğer					

Risk Faktörü	Başlangıç tarihi	Bitiş Tarihi	Not
Hastanede yatış öyküsü			
YBÜ'de yatış öyküsü			
Bakımevinde kalma			
Yanık			
Travma			
Santral kateter (J) (S.K) (F)			
Arteriyel kateter			
Üriner kateter			
NIMV			
IMV			
PPI			
H2 blokör			
Sukralfat			
NG/Feeding			
Gastrostomi			
Enterostomi			
Kolostomi			

Diyare			
Trakeotomi			
Direnaj kateteri			
Romatolojik hastalık			
TPN			
Diğer			
Cerrahi/Gir. Radyoloji Acil Elektif Tip/Tarih	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Akut organ hasarı	Var <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/>	Tipi :	

Antibiyotik Kullanımı	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Not

Kültürler	Tarih	Sonuç	Klinik infeksiyon	Tipi
Sürveyans kültürleri				
Diğer kültürler				

Nötropeni olarak mutlak nötrofil sayısının 500 mcL altında olması alınmıştır, kemoterapi hikayesinde hastanın son 6 ay içinde kemoterapi almış olması alınmıştır,

steroid kullanımı için hastanın aktif yatışı sırasında steroid kullanıyor olması dikkate alınmıştır.

Hastanede yatış öyküsü, YBÜ yatış öyküsü, bakımevinde kalma, yanık ve travma için yatıştan önceki son 6 ay kabul edilmiştir. Diğer araştırılan olası risk faktörleri hastanın hastanede yattığı süre içerisinde var olup olmamalarına göre kaydedilmiştir.

Karaciğer hastalığının kronikliği açısından Child-Pugh, hastanın biyopsi sonucu veya hastanın kronik hepatit virüsü taşıyıcılığına göre değerlendirilmiştir. Böbrek hastalığı için kronik böbrek hastalığı evreleri kullanılmış, akut böbrek hasarı için RIFLE kriterleri kullanılmıştır.