

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN HASTANESİNDE 2004-
2012 YILLARI ARASINDA KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN
ENTEROBACTERIACEAE ÜYELERİNİN GENİŞLETİLMİŞ
SPEKTRUMLU BETALAKTAMAZ VE KARBAPENEMAZ
POZİTİFLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özant Helvacı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat Akova

ANKARA

2014

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ ERİŞKİN HASTANESİNDE 2004-
2012 YILLARI ARASINDA KAN KÜLTÜRLERİNDE ÜREYEN
ENTEROBACTERIACEAE ÜYELERİNİN GENİŞLETİLMİŞ
SPEKTRUMLU BETALAKTAMAZ VE KARBAPENEMAZ
POZİTİFLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özant Helvacı

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat Akova

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasındaki katkıları sebebiyle tez danışmanım Prof. Dr. Murat Akova'ya,

Mikrobiyolojik verilerin temininde bana yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Yakut Akyön Yılmaz'a,

Karbapenemaz belirlenmesi için gerekli çalışmalarını yürüten Prof. Dr. I. Pınar Zarakolu Köşker'e,

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tanıdığım günden bu yana aştığım her zorlukta yanıbaşımdaya yer alan müstakbel eşim Berrak Barutcu'ya

Tüm hayatım boyunca sevgilerini, emeklerini benden esirgemeyen aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Özant Helvacı

ÖZET

Helvacı Özent, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen *Enterobacteriaceae* üyelerinin genişletilmiş spektrumlu betalaktamaz ve karbapenemaz pozitifliklerinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2014.

Amaç: Bu çalışmada, 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üremiş *Enterobacteriaceae* üyelerinin genişletilmiş spektrumlu betalaktamaz ve karbapenemaz pozitifliklerinin saptanması ve karbapenemaz pozitif üreme saptanan hastaların klinik özelliklerinin saptanması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen *E.coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ve diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL pozitifliği oranları incelendi. Bir hastanın aynı infeksiyon epizodundan alınan çok sayıdaki kan kültürleri bir üreme olarak sayılarak “düzeltilmiş üreme sayısı” hesaplandı. CLSI 2010 kılavuzuna göre karbapenemaz pozitifliği için belirgin risk taşıyan 50 hastanın suşları karbapenemaz için PCR yöntemi ile “VIM, IMP, KPC, NDM, OXA” karbapenemazları araştırıldı.

Bulgular: 1138 *E. coli* üremesinin 382’si (%31.8), 703 *Klebsiella* spp. üremesinin 175 (%24.8) ve 237 *Enterobacter* spp. üremesinin 46’sı (%24.8) GSBL pozitifliği. PCR yapılan 11 *E. coli* suşundan 7’sinde (%63.6) ve 36 *Klebsiella* spp. Suşundan 28’inde (%77) karbapenemaz saptandı. Karbapenemaz alt tipleri incelendiğinde *Klebsiella* spp. ’lerin 22’sinde OXA, 3’ünde VIM, 2’sinde IMP ve bir suşta OXA ve VIM eş zamanlı pozitif olduğu saptandı. *E.coli* suşlarından ise 5’i OXA, 2’si ise OXA ve VIM eş zamanlı pozitifliği. NDM ve KPC alt tipleri saptanmadı.

Sonuç: Hastanemizdeki GSBL ve/veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* sıklığı Türkiye ve Avrupa ile benzer değerlerdedir. Bazı yıllarda muhtemelen lokal veya ülke geneli salgınlara bağlı olarak bu değerlerde ani yükselişler olmaktadır. Artmış antibiyotik direnci tedaviyi zorlaştırmakta ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bu bakteriler ile bulaşın engellenmesi için uluslararası infeksiyon kontrol merkezlerinin önerilerine uyulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Betalaktamaz, GSBL, karbapenemaz, *Enterobacteriaceae*, Hastane kaynaklı infeksiyon

ABSTRACT

Helvacı Özent, Evaluation of extended spectrum beta lactamase and carbapenemase positivity rates of *Enterobacteriaceae* causing bacteremia between years 2004-2012 in Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara 2014.

Aim: The aim of this study was to determine ESBL and carbapenemase positivity of *Enterobacteriaceae* that grew in blood cultures and define the clinical properties of patients infected with carbapenemase positive strains. .

Material and method: *E.coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.* and other *Enterobacteriaceae* in blood cultures between years 2004-2012 in Hacettepe University Faculty of Medicine were evaluated for ESBL and carbapenemase positivity. ESBL was defined with standart phenotypic method and carbapenemase with PCR for “VIM, IMP, KPC, NDM, OXA” carbapenemases..

Findings: 382 of 1138 *E. coli* bacteremias (%31.8), 175 of 703 *Klebsiella spp.* bacteremias (%24.8) and 46 of 237 *Enterobacter spp.* bacteremias (%24.8) were ESBL positive. PCR was performed on 11 *E. coli* strains and 36 *Klebsiella spp.* strains. 7 of *E. coli* strains (%63.6) and 28 of *Klebsiella spp.strains* (%77) were carbapenemase positive. *Klebsiella spp.* subgroup analysis showed that 22 strains were OXA, 3 were VIM, 2 were IMP and one strain was OXA+VIM pozitive. For *E.coli* strains; 5 were OXA, 2 were OXA+VIM pozitive. NDM and KPC subtypes were detected.

Results: Our hospitals ESBL and/or carbapenemase positive *Enterobacteriaceae* frequency is similar with Europe and Turkey. In some years, there were sharp rises in ESBL producing bacteria rates , probably due to local epidemias Resistance to antibiotics, increased mortality can be caused by these species. Since treatment options are limited, every precaution necessary should be taken to avoid spreading of resistant *Enterobacteriaceae*.

Key words:: Betalaktamase, ESBL, carbapenemase, *Enterobacteriaceae*, healthcareassociated infeciton

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TESEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2-10
3. YÖNTEM	11
4. BULGULAR	12-19
5. TARTIŞMA	20-24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	25
KAYNAKLAR	26-33
EKLER	
Ek-1 Etik Kurul Onay Formu	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

CDC: Centre for Disease Control

GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz

PBP: Penisilin bağlayan protein

Opr: Outer membrane protein', dış membran protein

IRT: İnhibitörlere Rezistan TEM

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Spp. : Species, türleri

VIM: "Verona İntegron Coded" metallobetalaktamaz

IMP: İmipenemaz

KPC: *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz

NDM: New Delhi Metallobetalactamase

OXA: Oksasilinaz

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Betalaktamazların sınıflandırılması

8

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa no
1. Tablo 1: Gram negatif kan kültürü üremelerinin türe göre dağılımı	12
2. Tablo 2: <i>Klebsiella</i> spp. üremelerinin türlere göre dağılımı	12
3. Tablo 3: <i>Enterobacter</i> spp. üremelerinin türlere göre dağılımı	13
4. Tablo 4: Düzeltme sonrası üremelerinin bakterilere göre dağılımı	13
5. Tablo 5: Bakterilerin GSBL pozitifliği oranları	14
6. Tablo 6: <i>E.coli</i> yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği oranı	14
7. Tablo 7: <i>Klebsiella</i> spp. yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği oranı	15
8. Tablo 8: <i>Enterobacter</i> spp. yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği	15
9. Tablo 9: Karbapenemaz şüphesi taşıyan suşlar ve PCR yapılanlar	16
10. Tablo 10: PCR sonuçları	16
11. Tablo 11: Karbapenemaz alt tipleri	17
12. Tablo 12: Dosya bulunma yüzdesi	17
13. Tablo 13: Dosyasında yeterli veri bulunan hastalar	18
14. Tablo 14: Dosyası incelenen hastaların betalaktamaz özellikleri	18
15. Tablo 15: Dosyası incelenen hastaların klinik özellikleri	19

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Enterobacteriaceae üyeleri klinik örneklerden sıklıkla izole edilen bakterilerdir. *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella dysenteriae*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Kluyvera spp.*, *Morganella morgagnii*, *Proteus spp*, *Serratia marcescens*, *Yersinia spp.* gibi birçok ünlü patojen bu ailenin üyesidir. (1) Gerek toplum kaynaklı gerekse hastane kaynaklı birçok infeksiyonun etkeni olarak karşımıza çıkmaktadırlar. (2) Son yıllarda bu ailenin başta *E. coli* ve *K. pneumonia* türlerinde gözlenen antimikrobiyal direnç önemli bir tedavi sorunu yaratmaktadır. Bu suşlarla gelişen infeksiyonlarda yüksek mortalite gözlenmektedir. Bu ailede geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı gelişen direncin iki önemli mekanizması GSBL ve karbapenemaz üretimidir. (3) Birçok alt tipi saptanan GSBL ve karbapenemaz enzimleri bu bakterileri karboksipenisilinler (tikarsilin, karbenisilin), üreidopenisilinler (piperasilin) ve karbapenemlere (imipenem, meropenem, ertapenem vb) dirençli veya toleran kılmaktadır. (4–6)

Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışmalarda *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'lerde %30 civarı GSBL pozitifliği saptanmıştır. (7,8) Karbapenemaz üreten bakteriler de son yıllarda giderek artan sıklıkları dolayısı ile önemli bir problem haline gelmişlerdir. Ülkemizde OXA-48 isimli karbapenemaz en önemli karbapenem hidrolize eden enzim olarak görülmektedir. (9,10) Bu iki mekanizmanın yarattığı antibiyotik direnci infeksiyon hastalıklarının tedavisini zorlaştırmakta ve mortalitesini yükseltmektedir. (11–13)

Bu veriler ışığında, bu halk sağlığı sorununa karşı gerekli önlemlerin alınabilmesi ve uzun vadeli bir mücadele planı çizilebilmek amacıyla, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen *Enterobacteriaceae* üyelerinin GSBL ve karbapenemaz pozitiflik sıklıklarını ortaya koymayı ve karbapenemaz üreten bakteriler ile infekte olan hastaların klinik özelliklerini irdelemeyi amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 MİKROBİYOLOJİ

Enterobacteriaceae spp. normal intestinal florada bulunduğu gibi, içme suyunda, toprakta ve çürümekte olan sebzelerde de bulunabilen “enterik bakteriler” olarak da adlandırılan geniş bir bakteri ailesidir. Bazıları insanlar için daima patojendir. (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp.) Bazıları ise başka vücut lokalizasyonlarında fırsatçı infeksiyonlara neden olmaktadır (*Klebsiella* spp., *Escherichia* spp.). *Enterobacteriaceae*’nın tüm üyeleri aerob veya fakültatif anaerob, hareketli veya hareketsiz, glukozu sıklıkla fermente eden, oksidaz negatif, katalaz pozitif, nitratı nitrite indirgeyen, sporsuz, MacConkey agarında üreyen gram negatif basillerdir. (14)

Enterobacteriaceae üyeleri sağlık hizmeti ilişkili infeksiyon etkenleri arasında epidemiyolojik olarak önemli bir konumda almaktadır. Sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem infeksiyonlarının yaklaşık yarısından, pnömonilerin %30’undan, bakteriyemilerin %25’inden, cerrahi alan infeksiyonlarının %25’inden, menenjitlerin ise %50’sinden *Enterobacteriaceae*’nın sorumlu olduğu bildirilmiştir. (15)

Enterobacteriaceae içerisinde en sık infeksiyon etkeni *E.coli*’dir. *E.coli* gram-negatif, glukozu ve laktozu fermente eden, triptofandan indol oluşturan, üreaz ve oksidaz enzimi negatif, hidrojen sülfür oluşturmeyen kapsüllü, hareketli basillerdir. Çocuklarda ishale neden olan enteropatogenik *E.coli* (EPEC), turist ishaline neden olan enterotoksijenik *E.coli* (ETEC), hemolitik üremik sendroma neden olabilen verotoksin üreten enterohemorajik *E.coli* (EHEC), *Shigella* benzeri ishale neden olan enteroinvazif *E.coli* (EIEC) ve akut/kronik ishal ile besin zehirlenmelerine neden olabilen enteroagregatif *E.coli* (EAEC), diğer *E.coli* alt türleridir Toplum kökenli ve sağlık hizmeti ilişkili üriner sistem infeksiyonlarının en sık etkeni olmakla birlikte, neonatal menenjit, sepsis ve peritonite de neden olmaktadır. (16) *Klebsiella* cinsi, üreaz enzim pozitifliği, hareketsiz oluşu ve fagositozdan korunmasını sağlayan mukoid koloniler oluşturmaya neden olan polisakkarit kapsülü olması ile *Escherichia*’dan ayrılır. *Klebsiella* spp. içerisinde en sık infeksiyon etkeni *K. pneumoniae* türüdür. *K. pneumoniae*, *E.coli* gibi üriner sistem infeksiyonu ve sepsis etkeni olmakla birlikte özellikle immünsüprese hastalarda pnömoniye de neden olabilmektedir. (17)

2.2. BAKTERİLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Bakteriler, birçok farklı mekanizma ile direnç geliştirebilmektedir.

- Mikroorganizmanın aktif ilacı etkisiz hale getiren enzim üretmesi: Stafilokoklarda penisilini parçalayan beta-laktamaz üretimi vb.
- Mikroorganizmanın ilaca olan geçirgenliğini değiştirmesi: Mikroorganizmanın yüzeyindeki elektrikselsel yükü veya porinlerdeki geçirgenliği değiştirerek direnç kazanması veya ilacı aktif pompa ile dışarı atması, Stafilokoklarda doğal aminoglikozid direnci ve bazı gram-negatif bakterilerde tetrasiklin ve polimiksin direnci vb.
- Mikroorganizmanın ilacı hedef alan molekülün yapısını değiştirmesi: Streptokoklar ve enterokoklarda penisilin bağlayıcı proteinin yapısal değişiklikleri vb.
- Mikroorganizmanın ilacı hedef aldığı metabolik yolda değişiklik yapması: Paraaminobutirik asit yerine folik asit kullanarak sulfonamid direncinin oluşması vb.
- Mikroorganizmanın hedef enzimin yapısında değişiklik yaparak ilaca daha az duyarlı hale gelmesi: Trimetoprim direnci vb.

Bunların dışında yavaş üreyen bakterilerde genetik olmayan ilaç direnci (*Mycobacterium spp.*), antibakteriyel ajanların kullanılması ile spontan oluşan dirençli suşların seçilmesi (rifampisin), plazmidler aracılığı ile dirençli genlerin aktarılması ve antibakteriyel ilaçlar arasında çapraz reaksiyonlar (aminoglikozidler) diğer bilinen direnç mekanizmalarıdır (14,15)

Bakterilerin replikasyonu sırasında kromozomal genlerde mutasyon oluşması, bu genlerin plazmidler aracılığı ile diğer bakterilere iletilmesi, dışardan alınan genlerde mutasyonlar oluşması; bu direnç mekanizmalarında saptarılan genetik süreçlerdir.

Beta-laktamazlar alfa sarmalı ve beta tabakasından oluşan globuler proteinlerdir. Beta-laktamazları kodlayan genler bakteri kromozomu üzerinde veya plazmid ve transpozon yapılarında olabilirler. (14, 15, (18)

2.3. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

En sık reçete edilen antibakteriyel ajanlardır. Tüm üyeleri beta-laktam halkası içeren 5 gruptan oluşur.

- 1- Penisilinler
- 2- Sefalosporinler
- 3- Monobaktamlar
- 4- Karbapenemler
- 5- Beta-laktam/Beta-laktamaz inhibitörleri

Beta-laktam antibiyotikler sitoplazmik membranda bulunan ve bakteriyel hücre duvarı sentezinde üçüncü basamakta görev alan enzimleri bloke ederler. Bu aşamada penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak karboksipeptidaz ve transpeptidazları inhibe ederek peptidoglikan tabakalar arasında çapraz bağların oluşumunu engelleyerek hücre duvarı sentezini bloke ederler. Bunun sonucunda da bakteriler dış ortamın ozmotik değişikliklerinden daha kolay etkilenerek lizise uğrarlar.

2.3.1. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI

Beta-laktamazlar gram-negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere karşı oluşturdukları majör savunma mekanizmasıdır. Beta-laktam antibiyotiklere üç farklı mekanizma ile direnç gelişebilir.

a) İlacın hedef bölgesinde gelişen değişiklikler: Gram-negatif bakterilerde sitoplazmik membranda bulunan penisilin bağlayan proteinlerin (PBP) yapısında değişiklik oluşmasıyla antibiyotiğin bağlanmasını tamamen engelleme veya afinitesinde azalma şeklinde olur. Örneğin; *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*' da penisiline karşı gözlenen direnç gelişimi. (19)

b) Dış membran geçirgenliğinin bozulması: Gram-negatif bakterilerde antibiyotiğin periplazmik alana taşınmasını sağlayan OMP porinlerinin yapısında değişiklik yapması ile ilacın PBP'lere ulaşmasını engelleme. Örneğin; *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*' da imipeneme karşı gözlenen direnç gelişimi. (19)

c) Beta-laktamaz enzimleri ile ilacın inaktive edilmesi: Gram-negatif bakterilerde dış membran ile sitoplazmik membran arasında bulunurlar. Beta-laktam antibiyotiğin sitoplazmik membranda bulunan PBP'lere bağlanmadan inaktivasyonunu sağlar. *Enterobacteriaceae*'nın

birçok üyesinde penisilinlere, sefalosporinlere ve karbapenemlere karşı gözlenen temel direnç mekanizmasıdır. (19)

2.3.2. BETA-LAKTAMAZLARIN SINIFLAMASI

Beta-laktamazlar biyokimyasal özelliklerine, etkiledikleri substrata, izole edildikleri yer, kişi, suş veya hastaneye göre bir çok şekilde isimlendirilmişlerdir (20). Beta-laktamazlar 2009 yılına kadar protein yapısının aminoasit dizilimlerine göre (moleküler yapısına) A, B, C, D gruplarında sınıflandırılmaktaydılar. Grup A, C, D beta-laktamazlarda enzimin aktif bölgesinde serin, Grup B beta-laktamazlarda (metalloproteinaz) ise enzimin aktif bölgesinde çinko iyonu bulunmaktadır. Ancak günümüzde 890'a varan aminoasit dizilimi tespit edilmesi nedeniyle bu sınıflamayı kullanmak güçleşmiştir. Bu nedenle mikroorganizmanın neden olduğu klinik ile sahip olduğu enzim arasında doğrudan ilişki kurmayı sağlayan fonksiyonel sınıflama daha çok tercih edilir hale gelmiştir. (21) Fonksiyonel sınıflama ilk kez 1989'da Bush tarafından kullanılmaya başlanmış ve 1995'de genişletilmiştir. (20–22)

Fonksiyonel sınıflamaya göre beta-laktamazlar 4 kategoriye ayrılır.

Grup 1 sefalosporinazlar. Birçok *Enterobacteriaceae* spp.'in ürettiği ve moleküler Grup C'ye ait olan sınıftır. Aztreonama afinitesi yüksek, sefalosporinlere penisilinlere göre etkin, klavulanik asit ve tazobaktamla inhibe olmayan beta-laktamazlardır. Birçok enterik bakteride üretimi azdır, ancak ortamda beta-laktam antibiyotik varlığında indüklenir, karbapenem direnci geliştirebilir (özellikle ertapenem). Bu grubun temsili enzimleri; AmpC, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1'dir.

Grup 2 serin beta-laktamazlar. Moleküler Grup A ve D'ye ait olup en geniş beta-laktamaz grubudur ve birçok alt grubu vardır. Son 20 yılda tanımlanan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar bu gruba aittir. Stafilokok ve enterokoklardaki penisilin direnci, *Pseudomonas aeruginosa*'daki genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, *Acinetobacter* spp. ve *Enterobacteriaceae* daki bazı karbapenemazlar serin beta-laktamazlar grubuna aittir. TEM-1, TEM-2, SHV-1 ve OXA türleri tipik enzimleridir.

Grup 3 metallobetalaktamazlar. Aktif bölgelerinde çinko iyonu içermeleri nedeniyle diğer beta-laktamazlardan ayrılırlar. Karbapenemi hidrolize edebilirler (karbapenamaz), klavulonat veya tazobaktamla

inhibe olmazlar ancak serin beta-laktamazlara göre monobaktama daha hassastırlar. Metal şelatörle (EDTA gibi) inhibe olurlar. İlk olarak gram-pozitif mikroorganizmalar, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Bacteroides fragilis*'de tanımlanmış, uzun süre sonrasında transfer edilebilir özellik kazanmış ve klinik pratikte sorun olmaya başlamıştır. Alt grup 3a plazmid aracılığıyla aktarılabilen, sıklıkla *Enterobacteriaceae*'larda bulunan IMI ve VIM (MPL ailesi) enzimlerini içerir. Penisilinleri, sefalosporinleri, karbapenemleri hidrolize eder ancak monobaktamlara duyarlıdırlar. Alt grup 3b MBL enzimlerini içeren karbapenemazlardır.

Grup 4. Yapıları tam olarak anlaşılamadığı için henüz net olarak sınıflandırılmamış, klavulanik asitle inhibe olmayan penisilinazları içerir. (18–22)

2.4. KARBAPENEMLER VE KARBAPENEMLERE KARŞI DİRENÇ GELİŞİM MEKANİZMALARI

Karbapenemler *Streptomyces cattleya*' dan elde edilen "thienamycin" molekülünden üretilen sentetik moleküllerdir. Grubun ilk kullanılan üyesi imipenemdir. Beta-laktam grubu antibiyotiklere dahildir. PBP'lere yüksek afinitesi vardır ve diğer beta-laktamlar gibi hücre duvarı sentezini engellerler. Oldukça geniş gram-negatif etki spektrumu vardır. Bu nedenle genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların ortaya çıkışı ile kullanımları artmıştır. Gram- negatiflerden *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* ve gram-pozitiflerden *Enterococcus faecium* intrinsik dirençlidir. Grubun diğer üyeleri ise meropenem, ertapenem ve doripenemdir (20,23). Karbapenemlere karşı direnç mekanizmaları dört ana başlıkta toplanabilir.

a) Porin değişimleri:

Karbapenemler hücre içerisine dış membranda bulunan porinler aracılığı ile girerler. Porin yapısındaki değişiklik bakterinin karbapeneme (özellikle imipenem) direnç kazanmasında rol oynayabilir. *P. aeruginosa*'daki OprD, *K. oxytoca* ve *K. pneumonia*'daki OmpK35 ve OmpK36 porin kayıpları, AmpC enzim kaybı karbapenem direncine neden olmaktadır. (24,25)

b) Aktif pompalama sistemlerinin indüklenmesi:

Gram-negatif bakterilerde dış membranda bulunan enerji bağımlı kanallarla periplazmik alana giren antibiyotiğin dışarı pompalanmasıdır. *P. aeruginosa*'da MexAB-OprM, MexCD-OprJ, *E. coli*'de AcrA-AcrB-TolC ve *K. pneumoniae*'da Ram A mekanizmaları aktif pompalama ve karbapenem direncinin gelişimine örnektir. (24,25)

c) Hedef PBP değişimleri

Karbapenemlerin hücre içine alınmasını sağlayan hedef protein yapılarındaki değişimle örneğin; *E. coli*'de PBP2 ve PBP3 ile karbapenem direnci gelişebilir. (24,25)

d) Karbapenemazlar

Ambler sınıflamasına göre grup A, B ve D'ye giren genişlemiş spektrumlu B-laktamazlardır. Grup A'da SME, NMC, IMI enzimleri, grup D'de OXA tipi enzimler (çoğunlukla *Acinetobacter spp.*'de bulunur) bulunurken grup B ise metalloproteinazlar olarak adlandırılırlar. En sık görülen formu *K. pneumoniae*'dan izole edilen ve daha sonra bir çok *Enterobacteriaceae* üyesinde tespit edilen *Klebsiella pneumoniae Carbapenemase* (KPC)'dir. (26) Karbapenemazlar tüm karbapenemleri (meropenem, imipenem, doripenem, ertapenem) parçalamanın yanı sıra penisilinleri, sefalosporinleri ve monobaktamları da hidrolize ederler (*K. pneumoniae* ve *E. coli*'deki NDM enzimi). Beta-laktam inhibitörlerinin karbapenemazlar üzerine minimal etkileri olduğu gösterilmiş olsa bile bunun klinikte önemi yoktur. (26)

GSBL ve karbapenemaz tiplerinin güncel sınıflandırılması sunulmuştur.(Şekil 1)

Şekil-1: Betalaktamazların sınıflandırılması(22 no'lu referanstan Türkçe'ye çevrilmiştir.)

Bush-Jacoby grup (2009)	Bush-Jacoby-Medeiros grup (1995)	Molekuler sınıflama (alt grup)	Ayırt edici substrat(lar)	İnhibisyon		Örnek enzim(ler)
				CA or TZB*	EDTA	
1	1	C	Sefalosporinler	-	-	E. coli AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	NI [^]	C	Sefalosporinler	-	-	GC1, CMY-37
2a	2a	A	Penisilinler	+	-	PC1
2b	2b	A	Penisilinler, 1. kuşak sefalosporinler	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	2be	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	+	-	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	2br	A	Penisilinler	-	-	TEM-30, SHV-10
2ber	NI	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	-	-	TEM-50
2c	2c	A	Karbenisilinler	+	-	PSE-1, CARB-3
2ce	NI	A	Karbenisilin, sefepim	+	-	RTG-4
2d	2d	D	Kloksasilin	±	-	OXA-1, OXA-10
2de	NI	D	Geniş spektrumlu sefalosporinler	±	-	OXA-11, OXA-15
2df	NI	D	Karbapenemler	±	-	OXA-23, OXA-48
2e	2e	A	Geniş spektrumlu sefalosporinler	+	-	CepA
2f	2f	A	Karbapenemler	±	-	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	3	B (B1)	Karbapenemler	-	+	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
		B (B3)				L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	3	B (B2)	Karbapenemler	-	+	CphA, Sfh-1
Diğer	4	Bilinmiyor				

*CA, klavulanik asit; TZB, tazobaktam.

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

CDC'nin 2011 yılı verilerine göre Amerika'da HAI gelişme riski %4 civarındadır. Bu rakama dayanarak her yıl Amerika'da 720.000 HAI geliştiği tahmin edilmektedir. Benzer rakamlar Avrupa'dan da bildirilmiştir. (27,28) Son yıllarda birçok *Enterobacteriaceae* üyesi GSBL ve/veya karbapenemazları ile infeksiyon tedavisi ve kontrolünde önemli bir sorun haline gelmişlerdir. (29,30) Karbapenem direnci ilk olarak 1991 yılında Japonya'da *Pseudomonas aeruginosa*'da tespit edilmiştir. (31) Takibinde 1997 yılında *K. pneumoniae*'da, 1999 yılında *E.coli*'de karbapenem direnci bildirilmiştir. (32) Bu tarihten itibaren Kore, Singapur, Tayvan, Hong Kong, Çin, Malezya, Brezilya, İngiltere, İtalya, Kanada, Birleşik Devletler, Avustralya, Yunanistan ve Kolombiya gibi birçok ülkeden karbapenem dirençli suşlar bildirilmiştir. (24,32,33) Günümüzde hava trafiği yoğunluğu nedeniyle karbapenem direncinin hızla yayılacağı tahmin edilmektedir. (34–36) CDC verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde *Klebsiella* türlerinde 2000 yılında %1 olan karbapenem direnci 2011'de %4.2'ye çıkmıştır. (37) Karbapenem dirençli mikroorganizmaların yayılım yolu tam olarak anlaşılammıştır. DNA parmak izini ve jel elektroferezi baz alan kısıtlı bilgi hastaneler arası çapraz geçişi işaret etmektedir. Ayrıca ortam kültürlerinin alındığı bazı çalışmalarda lavabolardan ve steteskoaplardan karbapenem dirençli mikroorganizmalar tespit edilmiştir, ilginç olarak sağlık çalışanlarının ellerinden alınan kültürlerde karbapenem dirençli *E.coli* ve *K. pneumoniae* üremesi saptanmamıştır. (38,39)

Günümüzde Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*'nin kontrolü önemli bir hedef haline gelmiştir. Bu konuda CDC'nin 2012'de yayımladığı öneri seti ve ESCMID'in 2013'te yayımladığı kılavuz güncel iki kaynaktır. Ortak öneriler ise;

1. El hijyeni sağlanması
2. Temas izolasyonu/önlemi alınması
3. Eğer mümkün ise izole hastalara farklı personelin bakım vermesi
4. İnvazif aletlerden elverdiğince kaçınılması
5. Akılcı antibiyotik kullanımı
6. Aktif süreyans olarak tanımlanabilir. (40,41)

2.6. KLİNİK HASTALIK VE TEDAVİ

Karbapenem dirençli mikroorganizmalar pnömoni, idrar yolu infeksiyonu, intraabdominal infeksiyonlar ve bakteriyemilerde sıklıkla izole edilirler. Bir çalışmada bu infeksiyonlarda mortalitenin % 40'a ulaştığı gösterilmiştir. (42) Alet ilişkili infeksiyonlarda da bildirilmişlerdir.(43). Karbapenem dirençli mikroorganizmaların neredeyse tüm beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine, sefalosporinlere hatta aminoglikozidlere ve kinolonlara dirençli olduğu bilinmektedir. Tedavi, kültür sonuçlarındaki antibiyogramlara göre yönlendirilmelidir. Sinerjizm çalışmaları ile bakterinin toleran oldukları antibiyotikler kombine de kullanılabilirler düşünülmektedir. Karbapenem dirençli mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda Polimiksin B ve Tigesiklin tedavide kullanılabilir antibiyotiklerdir. İkili karbapenem tedavisinin kullanılabilirliğine dair bir çalışma da mevcuttur. (13,44,45) Ancak bu tedavilerin her zaman etkin olmadıkları bilinmektedir ve ne kadar etkili oldukları konusunda yeterli veri yoktur.

Karbapenem dirençli mikroorganizmalarla infeksiyonun tedavisi zordur, tedavi seçenekleri azdır. Bu infeksiyonlar hastanede kalış süresini uzatmakta, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. (46,47)

3. YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2012 yılları arasında kan kültürlerinde üreyen Enterobacteriaceae üyelerinin listesi mikrobiyoloji laboratuvarından temin edildi. Yılda 10 ve daha az üremesi olan bakteriler dışlandı.

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde 2004-2012 yılları alınan kan kültürlerinde üreyen *E.coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. ve diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinde GSBL pozitifliği oranları incelendi. GSBL pozitifliği BD Phoenix (BD, Sparks, ABD) otomatize bakteri tanımlama ve antibiyotik duyarlılık sistemiyle tanımlanmıştı. Hastalar 18-98 yaş aralığındaydı. Bir hastanın aynı infeksiyon epizodundan alınan çok sayıdaki kan kültürleri bir üreme olarak sayılarak “düzeltilmiş üreme sayısı” hesaplandı.

Örnekler dahili, cerrahi servisler, yoğun bakımlar, ameliyathane, hemodiyaliz ünitesi, yanık ünitesi ve acil servisten gönderilmişti.

CLSI 2010 kılavuzuna göre karbapenemaz pozitifliği için belirgin risk (imipenem veya meropenem MİK değeri > 4 olan) taşıyan bakteriler listelendi. (48) Bu listedeki hastaların dosyaları için arşiv ile temasa geçildi. Dosyalarına ulaşılabilecek 50 hastanın suşları karbapenemaz için PCR yöntemi ile değerlendirildi. “VIM, IMP, KPC, NDM, OXA” isimli karbapenemazlar araştırıldı.

Karbapenemaz pozitifliği ve alt tipi belirlenen hastalardan dosyalarında yeterli veri (klinik özellikler, fizik muayene, kullanılmış olduğu antibiyotikler ve süresi, tedavi cevabı) bulunanların klinik özellikleri ve antibiyoterapileri incelendi. Üreyen suşların kullanılmış olan antibiyotiklere karşı olan MİK değerleri ortaya kondu. Hastaların Ocak 2014 tarihinde hayatta olup olmadıkları “Ulusal ölüm bildirim sistemi”nden öğrenildi.

4. BULGULAR

Tablo 1. Gram negatif kan kültürü üremelerinin türe göre dağılımı

Bakteriler	Tüm üremeler	Yüzde (%)
<i>E.coli</i>	1517	55.7
<i>Klebsiella spp.</i>	870	31.9
<i>Enterobacter spp.</i>	296	10.8
<i>Proteus spp.</i>	19	0.6
<i>Diğer Y</i>	19	0.6
Toplam	2721	99.6

Y: Diğer *Enterobacteriaceae*: 5 hastada *Serratia marcescens*, 4 hastada *Morganella morganii*, 2 hastada *Citrobacter freundii*, 1 hastada *Citrobacter braakii*, 2 hastada Salmonella grup D, , 1 hastada *Burkholderia cepacia*, 1 hastada *Kluyvera ascorbata* üremesi saptanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2012 yılları arasında 2721 kan kültüründe *Enterobacteriaceae* üyesi üremiştir. Bu üremelerin 1517 (%55.7) *E.coli*, 870 *Klebsiella spp.* (%31.9), 296 (%10.8) *Enterobacter spp.*, 19 (%0.6) *Proteus spp.* ve 19 (%0.6) diğer bakteriler olarak dağılmaktaydılar. (Tablo 1)

Tablo 2. *Klebsiella spp.* üremelerinin türlere göre dağılımı

<i>Klebsiella spp.</i>	Tüm üremeler	Yüzde (%)
<i>K. pneumoniae</i>	732	84.1
<i>K. oxytoca</i>	130	14.8
<i>K. ozaneae</i>	8	0.1
Toplam	870	100

Klebsiella spp. üremeleri (870) ise 732 (%84.1) *K. pneumoniae*, 130 (%14.8) *K. oxytoca*, 8 (%0.1) *K. ozaneae* alt tipi olarak dağılmaktaydılar. (Tablo 2)

Tablo 3. *Enterobacter* spp. üremelerinin türlere göre dağılımı

<i>Enterobacter</i> spp.	Tüm üremeler	Yüzde (%)
<i>E. cloaceae</i>	225	76.7
<i>E. aerogenes</i>	62	21.1
Diğer	9	0.2
Toplam	296	100

Enterobacter spp. üremeleri (296) ise 225 (%76.0) *E. cloaceae*, 62 (%21.1) *E. aerogenes* ve 9 (%0.3) diğer *Enterobacter* alt tipi olarak dağılmaktaydılar. (Tablo 3)

Tablo 4. Düzeltme sonrası üremelerinin bakterilere göre dağılımı

Bakteriler	Tüm üremeler	Düzeltilmiş üreme sayısı	Yüzde(%)
<i>E.coli</i>	1517	1138	53.9
<i>Klebsiella</i>	870	703	33.3
spp.			
<i>Enterobacter</i>	296	237	11.2
spp.			
<i>Proteus spp.</i>	19	15	0.07
Diğer	19	17	0.08
Toplam	2721	2110	100

Bu veriler elde edildikten sonra bir hastanın aynı infeksiyon epizodunda alınan kan kültürleri tek üreme sayılarak GSBL pozitifliği değerleri saptandı. (düzeltilmiş üreme sayısı) Böylece aynı bakterinin birden çok sayılarak oranı yanlış bir şekilde yükseltmesinin önüne geçildi. Düzeltme sonrası toplam üreme sayısı 2110 iken dağılım 1138 (%53.9) *E.coli*, 703 (%33.3) *Klebsiella* spp., 237 (%11.2) *Enterobacter* spp., 15 (%0.7) *Proteus* spp. ve 17 (%0.8) diğer bakteriler olarak sıralandı. (Tablo 4)

Tablo 5. Bakterilerin GSBL pozitifliği oranları

Bakteriler	Düzeltilmiş üreme sayısı	GSBL(+)	Yüzde(%)
<i>E.coli</i>	1138	382	31.8
<i>Klebsiella</i> spp.	703	175	24.8
<i>Enterobacter</i> spp.	237	46	19.4

Düzeltilme yapıldıktan sonra mikrobiyoloji laboratuvarından alınan veriler ışığında GSBL pozitif olan bakteriler saptanarak sıklıkları hesaplandı. 1138 *E. coli* üremesinin 382'si (%31.8), 703 *Klebsiella* spp. üremesinin 175 (%24.8) ve 237 *Enterobacter* spp. üremesinin 46'sı (%24.8) GSBL pozitif. (Tablo 5)

Tablo 6. *E.coli* yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği oranı

Yıl	Düzeltilmiş kültür sayısı	GSBL (+) kültürler	GSBL pozitifliği yüzdesi (%)
2004	132	43	32.6
2005	221	68	30.7
2006	210	87	41.4
2007	163	42	25.7
2008	181	82	45.3
2009	152	58	38.1
2010	151	50	33.1
2011	139	48	34.5
2012	168	48	28.6
Toplam	1138	382	31.8

E. coli üremelerinde yıllara göre GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitif üreme sayısı 42 (2007) ile 87 (2006) arasında değişmekteydi. GSBL pozitifliği yüzdesi ise 25.7 (2007) ile 45.3 (2008) arasında değişmekteydi. Yıllara göre GSBL pozitifliği sıklığında belirgin bir artış saptanmadı. (Tablo 6)

Tablo 7. *Klebsiella* spp. yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği oranı

Yıl	Düzeltilmiş kültür sayısı	GSBL (+) kültürler	GSBL pozitifliği yüzdesi (%)
2004	51	8	15.6
2005	73	8	10.9
2006	63	12	19.0
2007	110	40	36.3
2008	118	18	25.2
2009	72	19	26.3
2010	83	42	50.6
2011	67	15	22.3
2012	66	13	19.6
Toplam	703	175	24.8

Klebsiella spp. üremelerinde yıllara göre GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitif üreme sayısı 8 (2004 ve 2005) ile 42 (2010) arasında değişmekteydi. GSBL pozitifliği yüzdesi ise 10.9 (2007) ile 50.6 (2010) arasında değişmekteydi. 2010 yılındaki belirgin ve ani artıştan sonra daha önceki yılların oranlarına dönüş dikkati çekiyordu. (Tablo 7)

Tablo 8. *Enterobacter* spp. yıllara göre dağılmış GSBL pozitifliği

Yıl	Düzeltilmiş kültür sayısı	GSBL (+) kültürler	GSBL pozitifliği yüzdesi (%)
2004	25	1	4.0
2005	30	1	3.3
2006	23	8	34.7
2007	23	2	8.6
2008	39	10	25.6
2009	33	13	39.3
2010	17	6	35.2
2011	23	1	4.3
2012	24	4	16.6
Toplam	237	46	19.4

Enterobacter spp. üremelerinde yıllara göre GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitif üreme sayısı 1 (2004, 2005 ve 2011) ile 13 (2009) arasında değişmekteydi. GSBL pozitifliği yüzdesi ise 3.3 (2005) ile 39.3 (2009) arasında değişmekteydi. GSBL pozitiflik oranların yıllara göre değişkenliği dikkat çekiciydi. (Tablo 8)

Tablo 9. Karbapenemaz şüphesi taşıyan suşlar ve PCR yapılanlar

Bakteri	Riskli hastalar	PCR yapılanlar
<i>E.coli</i>	25	11
<i>Klebsiella spp.</i>	45	36

İmipenem veya meropenem MİK değeri > 4 olan üremeler karbapenemaz pozitifliği için riskli kabul edildiğinde 25 adet *E. coli* ve 45 adet *Klebsiella spp.* suşu riskli bulundu. Suşların ürettiği hastalardan dosyasına ulaşma imkanı olanlar seçilerek 11 *E. coli* ve 36 *Klebsiella spp.* suşuna PCR yapılmasına karar verildi. (Tablo 9)

Tablo 10. PCR sonuçları

Bakteri	PCR yapılanlar	Karbapenemaz pozitif	Yüzde(%)
<i>E.coli</i>	11	7	63.6
<i>Klebsiella spp.</i>	36	28	77

PCR yapılan 11 *E. coli* suşundan 7'sinde (%63.6) ve 36 *Klebsiella spp.* Suşundan 28'inde (%77) karbapenemaz saptandı. (Tablo 10)

Tablo 11. Karbapenemaz alt tipleri

Karbapenemaz alt tipleri	OX A	VI M	IM P	OXA+VI M	ND M	KP C	Toplam
<i>Klebsiella spp.</i>	22	3	2	1	-	-	28
<i>E.coli</i>	5	-	-	2	-	-	7

Karbapenemaz alt tipleri incelendiğinde *Klebsiella spp.* 'lerin 22'sinde OXA, 3'ünde VIM, 2'sinde IMP ve bir suşta OXA ve VIM eş zamanlı pozitif olduğu saptandı. *E.coli* suşlarından ise 5'i OXA, 2'si ise OXA ve VIM eş zamanlı pozitif. NDM ve KPC alt tipleri saptanmadı. (Tablo 11)

Tablo 12. Dosya bulunma yüzdesi

Bakteri	İstenen Dosya	Erişilen Dosya Sayısı	Erişilen dosya Yüzdesi(%)
<i>E. coli</i>	7	3	42.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28	19	67.8

Karbapenemaz pozitif suşlar üreyen hastaların dosyaları istendiğinde *E. coli* üremesi olan 7 hastadan 3'ünün ve *Klebsiella spp.* üremesi olan 28 hastadan 19 hastanın dosyasına ulaşıldı. Dosyasına ulaşılabilinen tüm *Klebsiella spp.* üremelerinin *Klebsiella pneumoniae* olduğu görüldü. (Tablo 12)

Tablo 13. Dosyasında yeterli veri bulunan hastalar

Bakteri	İncelenen dosya sayısı	Yeterli veri olan dosya sayısı	Yeterli veri olan dosya yüzdesi (%)
<i>E. coli</i>	3	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	10	52.6

İncelenen dosyalar içerisinde yeterli veri olan dosya sayısı *Klebsiella pneumoniae* suşları için 10 (%52.6) iken *E. coli* suşlarında yeterli veri içeren dosya bulunmuyordu. (Tablo 13)

Tablo 14. Dosyası incelenen hastaların betalaktamaz özellikleri

Hasta no	Üreyen bakteri	GSBL	Karbapenemaz alt tipi
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif	OXA
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif	OXA
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pozitif	OXA
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pozitif	VIM
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pozitif	OXA
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pozitif	OXA
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif	OXA + VIM
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif	OXA
9	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif	OXA
10	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Negatif	OXA

İncelenen 10 *Klebsiella pneumoniae* suşundan 4'ü GSBL pozitif iken 6'sı negatif idi. 8 hastada OXA, bir hastada VIM ve bir hastada OXA + VIM tipinde karbapenemaz saptandı. (Tablo 14)

Tablo 15. Dosyası incelenen hastaların klinik özellikleri

Hasta no	Demog.	Tanı	Odak	Ampirik ab.	Yanıt	MİK	2. ab	MİK	H. S.	Oc 2014
1	55 y E	ALL	AC	P/T	Ex	>64	-	-	Ex	-
2	28 y E	AML	GİS	P/T	Ex	>64	-	-	Ex	-
3	55 y E	Lenfoma	NPA	Mero	Şifa	-	-	-	Şifa	Ex
4	81 y E	BPH	GİS	P/T	Yok	>64	İmi	2	Şifa	Ex
5	63 y K	SVO	AC	P/T	Yok	>64	Dori	4	Ex	-
6*	58 y K	AML	AC	P/T	Yok	>64	*	>64	Ex	-
7	63 y K	AML	NPA	P/T	Yok	>64	İmi	8	Ex	-
8	73 y K	ALL	NPA	İmi	Ex	>4	-	-	Ex	-
9	25 y K	Lenfoma	NPA	P/T	Yok	>64	İmi	2	Şifa	Sağ
10	70 y K	ALS	AC	P/T	Yok	>16	Cip	1	Şifa	Ex

Demog.: Demografik bilgiler, K: Kadın E: Erkek Y: Yaş , MİK: Minimal inhibisyon konsantrasyonu, Ab: Antibiyotik, Hosp. Sonu: Hospitalizasyon sonucu, ALL: Akut lenfoid lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, GİS: gastrointestinal sistem, BPH: Benign prostat hiperplazisi, SVO: Serebrovasküler olay, ALS: Amyotrofik lateral skleroz, AC: Akciğer, NPA: Nötropenik ateş, Mero: Meropenem, P/T: Piperasilin tazobaktam, İmi: İmipenem, Dori: Doripenem, Cip: Siprofloksasin, Ex: Exitus, Oc 2014: Ocak 2014 tarihinde ulusal ölüm bildirim sisteminden edinilen verilere göre sağkalm

* 6 no'lu hastada panrezistan bir *Klebsiella pneumoniae* suşu üremiş olup kolistin ve tigesikline dirençlidir. Hasta kısmi duyarlı olduğu amikasin ile kombine edilen çok sayıda antibiyotikle tedavi edilmesine rağmen kaybedilmiştir.

Dosyasında yeterli veri bulunan 10 hasta incelenmiştir. Yaş aralığı 28 ile 81 arasında değişmektedir. (Ortalama: 56) 7 hastada hematolojik malignite mevcuttur. Diğer 3 hastanın ikisi (hasta no: 5 ve 10) uzun süredir nöroloji yoğun bakım servisinde yatmakta olan hastalardır. Hematolojik malignitesi olmayan diğer hasta ise (hasta no: 4) prostat biyopsisi sonrası gelişen bir bakteriyemi olgusudur. (Hasta daha sonra prostat ca tanısı almıştır.) Hastalardan 4'ünde odak akciğer infeksiyonu iken 4 hastada nötropenik ateş, 2 hastada GİS odak olarak saptanmıştır. Antibiyoterapisine piperasilin tazobaktam ile başlanan 8 hastadan 2'si başka bir tedavi alamadan ölmüş, diğer 6 hastada antibiyoterapi değişimi gerekmiş ve bu hastalardan 3 vefat etmiştir. Tedavisine karbapenem ile başlanan 2 hastadan biri 1 günlük tedavi ardından vefat etmiş, diğer hasta şifa ile taburcu olup daha sonra altta yatan hastalığın progresyonu ile kaybedilmiştir. (Tablo 15)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kan kültürlerinde üreyen Enterobacteriaceae üyelerinin epidemiyolojisini, GSBL ve karbapenemaz sıklıklarını ve karbapenemaz üreten bir suş ile infekte olan hastaların klinik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık.

Kan kültürlerinde üreyen *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* ve diğer Enterobacteriaceae sıklık dağılımına baktığımızda *E. coli* ve *Klebsiella spp.* hakimiyeti göze çarpmaktadır. Bu durum Amerika, Avrupa ve Türkiye verileri ile uyumludur. (49–51)

Klebsiella oxytoca son yıllarda giderek önem kazanmakta olan bir bakteridir. *Clostridium difficile*’den bağımsız antibiyotik ilişkili hemorajik kolittin sık sebeplerinden biridir. (52) Çalışmamızda saptadığımız %14.8 üreme sıklığı ile nadir bir etken olmadığı görülmektedir. Ülkemizde yapılmış üç GSBL ve karbapenemaz araştırılması amaçlı çalışmada daha düşük sayıda *K. oxytoca* suşu saptanmıştır. (53–55) Bu fark yıllar içerisinde meydana gelmiş hastane salgınlarının üreme sayısını çok arttırıyor olmasına bağlanabilir. Bu konuda daha ileri epidemiyolojik çalışmalar ile ülkemizdeki *K. oxytoca* sıklığı belirlenmelidir.

Enterobacter spp. üremeleri incelendiğinde *E. cloaceae*’nin %76 *E. aerogenes*’in ise %24 oranında üremiş olduğu saptanmıştır. Bu uluslararası literature ile uyumludur. (56)

Bir hastanın aynı infeksiyon epizodunda alınan kan kültürleri tek üreme sayılarak GSBL pozitifliği değerleri saptandığında (düzeltilmiş üreme sayısı) bahsi geçen bakterilerin üreme sıklığının değişmediği

gözlendi. Üreme sayıları *E. coli* için 1517'den 1138'e, *Klebsiella spp.* için 870'den 703'e, *Enterobacter spp.* için ise 196'dan 237'ye inmekteydi.

Düzeltilme yapıldıktan sonra mikrobiyoloji laboratuvarından alınan veriler ışığında GSBL pozitif olan bakteriler saptanarak sıklıkları hesaplandı. 1138 *E. coli* üremesinin 382'si (%31.8), 703 *Klebsiella spp.* üremesinin 175 (%24.8) ve 237 *Enterobacter spp.* üremesinin 46'sı (%24.8) GSBL pozitif. HİTİT-I çalışması Haziran 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında çok merkezli olarak yürütülmüş ve 457 *Escherichia coli*, 390 *Klebsiella pneumoniae*, 194 *Pseudomonas aeruginosa* ve 155 *Acinetobacterbaumannii* olmak üzere toplam 1196 gram-negatif hastane izolatında GSBL varlığının araştırılmıştır. Antibiyotiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değerleri ve GSBL üretimi E-test (AB Biodisk, Solna) yöntemiyle saptandığı bu çalışmada, *E.coli* suşlarının %26'sında, *K.pneumoniae* suşlarının ise %32'sinde GSBL pozitifliği saptanmış; bu oranlar kan izolatı olan *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sırasıyla %31.7 ve %33.3 olarak izlenmiştir. (8) *Enterobacteriaceae* türleri arasında GSBL üretiminin hızı tüm dünyada hızla artmaktadır. Artmakta olan antibiyotik direnci Avrupa'da önemli sorunlara neden olmaktadır. (57) *Klebsiella spp.* için Latin Amerika'dan %60 varan oranlar bildirilmektedir. (58) Bu çalışmaların ışığı altında hastanemizde %30'lara varan *E. coli* GSBL pozitifliği ve %25'lere varan *Klebsiella spp.* GSBL pozitifliğinin Avrupa ve Türkiye için benzer oranlarda olduğu söylenebilir.

Bu da bizlere problemin global ölçekte ne kadar ciddi boyutlara ulaştığını göstermektedir. Ülkeler arası serbest seyahat ile her ülke diğer bir ülkenin antibiyotik dirençli bakteri prevalansından etkilenme riski

taşımaktadır. (59) Bu nedenle dirençli mikroplar ile mücadele dünya/kıta çapında yapılmalıdır.

E. coli üremelerinde yıllara göre GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitif üreme sayısı 42 (2007) ile 87 (2006) arasında değişmekteydi. GSBL pozitifliği yüzdesi ise 25.7 (2007) ile 45.3 (2008) arasında değişmekteydi. Yıllara göre GSBL pozitifliği sıklığında belirgin bir artış saptanmadı. 2006 ve 2008 yıllarında GSBL pozitifliğinin %40'ı aşması düşündürücüdür. Bu veri o yıllarda lokal bir hastane salgını yaşandığını düşündürmektedir. Son yıllarda GSBL sıklığının bu değerlerin altına inmesi sevindiricidir.

Klebsiella spp. üremelerinde yıllara göre GSBL pozitifliği incelendiğinde, GSBL pozitifliği yüzdesi 10.9 (2007) ile 50.6 (2010) arasında değişmekteydi. 2010 yılındaki belirgin ve ani artıştan lokal bir salgının sorumlu olabileceği düşünüldü. Daha sonraki iki yılda oranın hastanemiz ve ülke ortalamalarına dönmesi sevindiricidir. (7,8)

İmipenem veya meropenem MİK değeri > 4 olan üremeler karbapenemaz pozitifliği için riskli kabul edildiğinde 25 adet *E. coli* ve 45 adet *Klebsiella spp.* suşu riskli bulundu. Suşların ürettiği hastalardan dosyasına ulaşma imkanı olanlar seçilerek 11 *E. coli* ve 36 *Klebsiella spp.* suşuna PCR yapılmasına karar verildi. PCR yapılan 11 *E. coli* suşundan 7'sinde (%63.6) ve 36 *Klebsiella spp.* Suşundan 28'inde (%77) karbapenemaz saptandı. Karbapenemaz alt tipleri incelendiğinde *Klebsiella spp.* 'lerin 22'sinde OXA, 3'ünde VIM, 2'sinde IMP ve bir suşta OXA ve VIM eş zamanlı pozitif olduğu saptandı. *E.coli* suşlarından ise 5'i OXA, 2'si ise OXA ve VIM eş zamanlı pozitif. NDM ve KPC alt tipleri saptanmadı. OXA grubu karbapenemazların

hepsi OXA-48 al tipiydi. OXA-48 ilk defa ülkemizde bir *Klebsiella pneumoniae* suşunda tanımlandıktan (60) sonra bir çok ülkede daha saptanmış. Birçok yerli ve yabancı çalışmada ülkemizde en sık görülen karbapenem hidrolize eden enzimdir. (61–64) VIM ve IMP alt tipleri ülkemizde daha önce bildirilmiştir. (65–68) Sıklıkları konusunda yeterli çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda saptanmayan NDM alt tipi ile yakın zamanda İstanbul’da bir yenidoğan servisinde salgın bildirilmiştir. (69) KPC alt tipi ise Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi’nden elde edilen örnekler ile yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi saptanmamıştır. (70)

Karbapenemaz pozitif suşlar üreyen hastaların dosyaları istendiğinde *E. coli* üremesi olan 7 hastadan 3’ünün (%42) ve *Klebsiella spp.* üremesi olan 28 hastadan 19 (%67.8) hastanın dosyasına ulaşıldı. Dosyasına ulaşılabilen tüm *Klebsiella spp.* üremelerinin *Klebsiella pneumoniae* olduğu anlaşıldı. Bu dosyalara ulaşamamış olması ve muhtemelen dosyasına ulaşılan hastaların hayatta olan hastalar olması nedeni ile çalışmamızın mortaliteyi bir miktar daha yüksek göstereceği öngörülebilir.

İncelenen dosyalar içerisinde yeterli veri olan dosya sayısı *Klebsiella pneumoniae* suşları için 10 (%52.6) iken *E. coli* suşlarında yeterli veri içeren dosya bulunmuyordu. Bu bulgu ise hekimler olarak bizlerin hastaların klinik bilgilerini daha titiz bir şekilde kaydetmemiz gerektiğine dair bir uyarı olarak kabul edilmelidir.

Hastaların klinik bilgileri incelendiğinde literatürde GSBL veya karbapenemaz üreten bir suş ile infekte olmak için bilinen risk faktörleri olan hematolojik malignite, uzun süreli yatış, yoğun bakım ünitesi yatışı

faktörlerinin mevcut olduğunu görmekteyiz.(71,72) 10 hastadan 6'sının (%60) bu infeksiyonlara bağı olarak kaybedilmesi mortalitenin ne kadar yüksek olabileceğini bir kez daha gözler önüne sermektedir. Literatürde bildirilen %50'ye varan mortalite oranlarından daha yüksek bir değer bulunmuş olmasını hasta seçim biasına bağlamaktayız. (11,12,47,73) (dosya bulunabilirliği) Ocak 2014 itibarı ile 10 hastadan 9'unun ölmüş olması ise hastaların altta yatan durumlarının kötü prognozlu olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hastanemizdeki GSBL ve/veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* sıklığı Türkiye ve Avrupa ile benzer değerlerdedir. Bazı yıllarda muhtemelen lokal veya ülke geneli salgınlara bağlı olarak bu değerlerde ani yükselişler olmaktadır.

Hastanemizde saptanan en önemli karbapenemaz OXA-48'dir. Çalışmamızda VIM ve IMP gibi daha önce ülkemizden bildirilmiş alt tipler de saptanmıştır. Karbapenemlere karşı MİK değeri yüksek bir bakteri ile karşılaşıldığında bu bilginin göz önünde tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

GSBL ve/veya karbapenemaz pozitif bakterilerin kurbanları altta yatan ciddi immünoşüpresyonu olan, uzun süredir hastanelerin nozokomiyal infeksiyon açısından en riskli bölgesi olan yoğun bakım ünitelerinde yatan bireylerdir. Elimizdeki tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı göz önüne alınırsa bu ajanların bulaşından primer korunmanın ne kadar hayati bir önem arz ettiği ortadadır. Bu konuda CDC ve ESCMID'in *karbapenem rezistan Enterobacteriaceae*'dan korunmak için sunduğu genel önerilere uyulması gerektiğini düşünüyoruz.

Bu öneriler;

1. El hijyeni sağlanması
2. Temas izolasyonu/önlemi alınması
3. Eğer mümkün ise izole hastalara farklı personelin bakım vermesi
4. İnvazif aletlerden elverdiğince kaçınılması
5. Akılcı antibiyotik kullanımı
6. Aktif sürveyans olarak tanımlanabilir.

REFERANSLAR

1. Garrity GM. Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology, Volume 2, Part 3. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2005.
2. Williams KP, Gillespie JJ, Sobral BWS, Nordberg EK, Snyder EE, Shallom JM, et al. Phylogeny of gammaproteobacteria. J Bacteriol. 2010;192:2305–14.
3. Denton M. Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2007 May [cited 2014 Mar 21];29 Suppl 3:S9–S22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659212>
4. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. The Lancet Infectious Diseases. 2008. p. 159–66.
5. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. Drugs. 2003;63:353–65.
6. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis [Internet]. 2011;17:1791–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3310682&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Gur D, Hascelik G, Aydin N, Telli M, Gültekin M, Oğulnç D, et al. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. J Chemother. 2009;21:383–9.
8. Gür D, Gülay Z, Akan OA, Aktaş Z, Kayacan CB, Cakici O, et al. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. Mikrobiyol Bul. 2008;42:537–44.
9. Carrër A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2950–4.
10. Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:1369–73.
11. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing E. coli compared to non-ESBL producing E. coli. J Infect. 2007;55:254–9.

12. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012;55:943–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752516>
13. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2012;18:439–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507111>
14. G.F. B, K.C. C, J.S. B, S.A. M, T.A. M, (eds). Chapter 13 . The Staphylococci THE STAPHYLOCOCCI : [Internet]. Jawetz, Melnick, & Adelberg’s Medical Microbiology, 25e. 2010. Available from: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6427764>
15. Chan DL, Rozanski EA, Freeman LM, Rush JE. COP in health & disease. *Compendium*. 2001;23:896–904.
16. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002;137:791–7.
17. Linares L, Cervera C, Hoyo I, Sanclemente G, Marco F, Cofán F, et al. *Klebsiella pneumoniae* infection in solid organ transplant recipients: Epidemiology and antibiotic resistance. *Transplant Proc*. 2010;42:2941–3.
18. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American journal of medicine*. 2006. p. S3–S10; discussion S62–S70.
19. Babic M, Hujer AM, Bonomo RA. What’s new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. *Drug Resist Updat*. 2006;9:142–56.
20. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352:380–91.
21. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969–76.
22. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β MINIREVIEW Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2010;54:969–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2825993&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

23. Kattan JN, Villegas M V, Quinn JP. New developments in carbapenems. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14:1102–11.
24. Chen L rong, Zhou H w., Cai J chang, Zhang R, Chen G xiang. Combination of IMP-4 metallo- β -lactamase production and porin deficiency causes carbapenem resistance in a *Klebsiella oxytoca* clinical isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65:163–7.
25. Farra A, Islam S, Strålfors A, Sörberg M, Wretling B. Role of outer membrane protein OprD and penicillin-binding proteins in resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem and meropenem. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31:427–33.
26. Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Activity, Epidemiology, and Laboratory Detection. *Clin Microbiol Newsl*. 2009;31:55–62.
27. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, et al. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill* [Internet]. 2012;17. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20316>
28. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2014 Mar 26;370(13):1198–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>
29. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm! *Trends in Molecular Medicine*. 2012. p. 263–72.
30. Frieden T. Antibiotic resistance threats. CDC. 2013.
31. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;258:72–7.
32. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009. p. 228–36.
33. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Current Opinion in Microbiology*. 2009. p. 476–81.

34. Carattoli A, Miriagou V, Bertini A, Loli A, Colinson C, Villa L, et al. Replicon typing of plasmids encoding resistance to newer beta-lactams. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1145–8.
35. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control.* 2006;34.
36. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1–12.
37. CDC. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2013;62:165–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466433>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466435>
38. Borgmann S, Wolz C, Gröbner S, Autenrieth IB, Heeg P, Goerke C, et al. Metallo- β -lactamase expressing multi-resistant *Acinetobacter baumannii* transmitted in the operation area. *J Hosp Infect.* 2004;57:308–15.
39. Crespo MP, Woodford N, Sinclair A, Kaufmann ME, Turton J, Glover J, et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-8, a novel metallo-beta-lactamase, in a tertiary care center in Cali, Colombia. *J Clin Microbiol.* 2004;42:5094–101.
40. (CDC) C for DC and P. Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae 2012 CRE Toolkit. 2012 [cited 2014 Apr 27]; Available from: [http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guidance+or+Control+of+Carbapenem-resistant+Enterobacteriaceae+\(+CRE+\)+2012+CRE+Toolkit#0](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Guidance+or+Control+of+Carbapenem-resistant+Enterobacteriaceae+(+CRE+)+2012+CRE+Toolkit#0)
41. Tacconelli E, Cataldo M a, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. [Internet]. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329732>
42. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012;55:943–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752516>
43. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005;41:848–54.

44. Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3002–4.
45. Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:570–3.
46. Neuner EA, Yeh JY, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69:357–62.
47. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:1099–106.
48. Hombach M, Bloemberg G V, Böttger EC. Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012;67:622–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167240>
49. Eser OK, Altun Uludağ H, Ergin A, Boral B, Sener B, Hasçelik G. [Carbapenem resistance in ESBL positive *Enterobacteriaceae* isolates causing invasive infections]. *Mikrobiyol Bul* [Internet]. 2014;48:59–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506716>
50. Marchaim D, Zaidenstein R, Lazarovitch T, Karpuch Y, Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotics resistance, and patient age. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:1045–51.
51. Marschall J, Doherty J, Warren DK. The epidemiology of recurrent Gram-negative bacteremia in a tertiary-care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66:456–9.
52. Högenauer C, Langner C, Beubler E, Lippe IT, Schicho R, Gorkiewicz G, et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2418–26.
53. Yilmaz E, Uraz G. KOMBİNE DİSK YÖNTEMİ İLE GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA LAKTAMAZİN BELİRLENMESİ DETECTION OF EXTENDED-SPECTRUM BETA LACTAMASE IN KLEBSIELLA

PNEUMONIAE AND KLEBSIELLA OXYTOCA BACTERIA WITH
COMBINED DISC METHOD. 2011;41–5.

54. Yavuz MT, Ersan G, Erel MSİ, Devlet D, Hastanesi İ. Enterobacteriaceae Kökenlerinde Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üretimini İki Farklı Yöntemle Araştırılmışı Investigation of Extended Spectrum Beta-Laktamase Activity of Enterobacteriaceae Strains by Using Two Different Methods. 2005;10–3.
55. Ncanci MF, Eren G. KLEBSIELLA PNEUMONIAE , KLEBSIELLA OXYTOCA VE ESCHERICHIA COLI KÖKENLERİNDE GENİŞLEMİŞ SİNTEZİLMİŞ BETA-LAKTAMAZLARIN ARAŞTIRILMASINDA KULLANILAN ÇEŞİTLİ YÖNTEMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI COMPARISON OF DIFFERENT METHODS FOR DETECTING BETA. 2003;17(1):55–60.
56. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM, Carmeli Y. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among Enterobacter spp. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:2628–30.
57. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. Euro Surveill. 2008;13.
58. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: Results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73:354–60.
59. Van der Bij AK, Pitout JDD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2012;67:2090–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22678728>
60. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:15–22.
61. Gülmez D, Woodford N, Palepou MFI, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents. 2008;31:523–6.
62. Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2950–4.

63. Akta Z, Kayacan ??i??dem Bal, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. *Chemotherapy*. 2008;54:101–6.
64. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antibiotic resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;59:453–7.
65. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006 Jul [cited 2014 May 1];12(7):695–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16774573>
66. Ozgumus OB, Caylan R, Tosun I, Sandalli C, Aydin K, Koksall I. Molecular epidemiology of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates carrying IMP-1 metallo-beta-lactamase gene in a University Hospital in Turkey. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 May 1];13(3):191–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949306>
67. Iraz M, Duzgun AO, Cicek AC, Bonnin RA, Ceylan A, Saral A, et al. Characterization of novel VIM carbapenemase, VIM-38, and first detection of GES-5 carbapenem-hydrolyzing β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* in Turkey. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 May 1];78(3):292–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428980>
68. Yildirim I, Ceyhan M, Gur D, Mugnaioli C, Rossolini GM. First detection of VIM-1 type metallo-beta-lactamase in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate from Turkey also producing the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase. *J Chemother* [Internet]. 2007 Aug [cited 2014 May 1];19(4):467–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855196>
69. Poirel L, Yilmaz M, Istanbulu A, Arslan F, Mert A, Bernabeu S, et al. Spread of NDM-1-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 May [cited 2014 May 1];58(5):2929–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550328>
70. Baykal A, Cöplü N, Simşek H, Esen B, Gür D. [The presence of extended spectrum beta-lactamase, KPC-type carbapenemase and plasmid-mediated AmpC beta-lactamase in *E.coli* and *K.pneumoniae* strains isolated from blood cultures]. *Mikrobiyol Bul* [Internet]. 2012 Apr [cited 2014 May 1];46(2):159–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22639305>
71. Hsieh CJ, Shen YH, Hwang KP. Clinical Implications, Risk Factors and Mortality Following Community-onset Bacteremia Caused by Extended-

spectrum β -lactamase (ESBL) and non-ESBL Producing *Escherichia coli*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43:240–8.

72. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:333–41.
73. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: Here is the storm! *Trends in Molecular Medicine.* 2012. p. 263–72.

Etik kurul onamı

08100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 - Faks: 0 (312) 310 0580
E-posta: etik@hacettepe.edu.tr

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

21 Mayıs 2013

Sayı: 16969557 -572

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 24.04.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/08
Proje No : GO 13/128 (Değerlendirme Tarihi (27.02.2013)
Karar No : GO 13/128 - 50

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi öğretim üyelerinden Prof.Dr. Murat Akova'nın sorumlu araştırmacı olduğu Arş.Hemş. Arife Şahin ve Arş.Gör.Özantı Helvacı ile birlikte çalışacakları GO 13/128 kayıt numaralı ve "Geniş Spektrumlu Beta-Laktamaz veya Karbapenemaz Üreten Enterik Gram-Negatif Bakterilerin Neden Olduğu Bakteremilerin Tedavisinde Antibiyotiklerin ve MIC Değerlerinin Rolü: Çok Ulaşılabilir, Gözlemsel Çalışma" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)	9. Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Büken (Üye)	10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yedürüm Sara (Üye)	11. Doç. Dr. R. Koksall Özgül (Üye)
4. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu (Üye)	12. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)
İZİNLİ	İZİNLİ
5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)	13. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)	14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)
7. Prof. Dr. Songül Vaizoglu (Üye)	GÖREVLİ
KATILMADI	15. Av. Meltem Omurlu (Üye)
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye)	