

Klebsiella İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi

Hakan TEMİZ*, Erdal ÖZBEK**, Demet GÜR VURAL*, Tuncer ÖZEKİNCİ***

*Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği

**Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği

***Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerinden soyulanan *Klebsiella* izolatlarının antibiyotiklere direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzole edilen *Klebsiella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya, 2012-2014 yılları arasında, çeşitli klinik örneklerde üreyen ve etken olarak kabul edilen 507 adet *Klebsiella* cinsi bakteri alınmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 ID-AST (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmıştır ve sonuçlar "Clinical and Laboratory Standards Institute" standartlarına göre yorumlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 507 *Klebsiella* izolatının 479'unun (%94.5) *Klebsiella pneumoniae*, 28'inin (%5.5) *Klebsiella oxytoca* olduğu saptanmıştır. Elde edilen izolatlar; sıklık sırasıyla 208'i (%41) idrar, 121'i (%23.9) kan, 83'ü (%16.4) trakeal aspirat, 76'sı (%15) yara ve 19'u (%3.7) diğer klinik örneklerinden izole edilmiştir. Beş yüz yedi adet *Klebsiella* izolatların 330'unda (%65.1) GSBL üretimi saptanmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen izolatlarda in-vitro etkili antimikrobiyaller her iki tür için amikasin ve imipenem olarak bulunmuştur. GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında amikasin direnci %18 oranında, imipenem direnci ise %23.5 oranında saptanmıştır.

Sonuç: Tüm merkezler kendi etken ve direnç profilini saptayarak uygun antibiyotik politikalarını oluşturmalı ve profilaktik tedaviler için yol gösterici olan güncel bilgileri takip etmelidirler.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal direnç, GSBL, *Klebsiella* spp.

SUMMARY

Evaluation of Antimicrobial Resistance Rates of Klebsiella Isolates

Objective: The aim of this study was to determine the antimicrobial resistance rates of *Klebsiella* strains which were isolated from various clinical samples sent to the medical microbiology laboratory of our hospital.

Material and Method: The resistance rates of *Klebsiella* strains to various antibiotics were investigated, retrospectively. The study included 507 *Klebsiella* strains that were isolated from various clinical samples and accepted as pathogens during 2012-2014 years. The identification and antibiotic susceptibility tests of the isolated bacteria were performed by VITEK 2 ID-AST (bioMérieux, France) and the results were evaluated according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute.

Results: In this study, 479 (94.5%) of the *Klebsiella* isolates were identified as *Klebsiella pneumoniae* while 28 (5.5%) were identified as *Klebsiella oxytoca*. The strains were isolated from (n=208; 41%) from urine, blood (n=121; 23.9%) tracheal aspirate (n=83; 16.4%), wound sites (n=76; 15%) and other sources (n=19; 3.7%). Of the 507 *Klebsiella* isolates 330 (65.1%) were detected as ESBL-positive. Amikacin and imipenem were found to be the most effective antimicrobials in vitro for ESBL producing and nonproducing isolates. Amikacin, and imipenem resistance rates were 18% and 23.5%, respectively in ESBL-producing *K. pneumoniae* isolates.

Conclusion: All centers should identify their causative infectious agents, and antibiotic resistance profiles, and formulate their antibiotherapy protocols, and investigate guiding current information.

Key words: Antimicrobial resistance, ESBL, *Klebsiella* spp.

Alındığı tarih: 04.09.2015

Kabul tarihi: 16.12.2015

Yazışma adresi: Erdal Özbeke, Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa Bulvarı, Bağlar / Diyarbakır

Tel: (0412) 251 91 25 Faks: (0412) 251 91 28

e-posta: erdalozbek@msn.com

GİRİŞ

Klebsiella türleri *Enterobacteriaceae* ailesine üye olup, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olurlar^(1,2). Florada sınırlı sayıda bulunan *Klebsiella* türlerinin kolonizasyonunun hastanede uzun süre kalma, geçirilmiş operasyon öyküsü, damar içi ve üriner kateter uygulanması ve antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽³⁾. Bu bakterilerde dirençten sorumlu en önemli mekanizma genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) yapımıdır. Karbapenemler, GSBL üreten, özellikle çok ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinde, son seçenek olarak kullanılan önemli bir antibiyotik grubudur. Karbapenemaz üreten izolatlar, ciddi enfeksiyonlara neden olarak hastanede yatış süresini uzatmakta ve mortalite oranlarını artırmaktadır⁽⁴⁾.

Enfeksiyon hastalıklarında etken mikroorganizmaların dağılımları ve antibiyotik duyarlılıkları yıllara göre değişiklikler göstermektedir ve bu nedenle ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında oluşan değişiklikler her merkez tarafından sürekli olarak belirlenmelidir⁽⁵⁻⁷⁾. Uygun tedavi sağlanması ve direnç gelişiminin önlenmesi konusunda antibiyotik seçiminin önem kazandığı günümüzde, bölgemizde *Klebsiella* türleri ile meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde yol gösterici olacağını düşündüğümüz bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen farklı örnek kültürlerinde üreyen *Klebsiella* cinsi bakterilerin pratik uygulamada sıklıkla kullanılan bazı antibiyotiklere karşı direnç durumlarının belirlenmesi ve uygun antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden

1 Ocak 2012 ve 31 Aralık 2014 tarihleri arasında izole edilen *Klebsiella* cinsi bakterilerin çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya, yoğun bakım ünitesi, klinik servislerde yatan ve polikliniklere ayaktan başvuran hastalardan alınan çeşitli kültür örneklerinde üreyen ve etken olarak kabul edilen 507 adet *Klebsiella* cinsi bakteri alınmıştır. Kan kültür örnekleri BacT/ALERT FA plus aerobik şişelerine (bioMérieux, Fransa) alınarak BacT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) tam otomatik kan kültür cihazında takip edilmiştir. Otomatize kan kültür cihazında üreme saptanan şişelerden eozin metilen mavisi (EMB) ve %5 koyun kanlı agarlara pasajları yapılarak inkübe edilmişlerdir. Diğer örnekler ise örnek tipine göre %5 koyun kanlı agar, EMB agar ve çukolata agara ekim yapılarak inkübe edilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 ID-AST (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmıştır ve sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre yorumlanmıştır⁽⁸⁾. Antibiyogram sonucu orta derecede duyarlı olanlar, dirençli olarak kabul edilmiştir ve her hastadan birer izolat çalışmaya alınmıştır. Karbapenemlere dirençli suşlar CLSI önerileri doğrultusunda Modifiye Hodge Testi ile doğrulanmıştır. İzolatlarda GSBL varlığı; kombine disk yöntemiyle BD BBL Sensi Disc® (Becton Dickonson Company New Jersey, ABD) seftazidim (30 µg), seftazidim/klavulonik asit (30/10 µg) ile sefotaksim (30 µg), sefotaksim/klavulonik asit (30/10 µg) diskleri kullanılarak doğrulanmıştır.

Bu çalışmada elde edilen veriler frekans ve yüzde değerleri olarak ifade edilmiş olup, GSBL pozitif ve negatif olan izolatların antibiyotik duyarlılıkları arasındaki farkı karşılaştırmak için verilerin istatistiksel analizleri SPSS 16.0 (Chicago, Illinois, ABD) programı ile ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık

düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 507 *Klebsiella* izolatının 479'unun (%94.5) *Klebsiella pneumoniae*, 28'inin (%5.5) *Klebsiella oxytoca* olduğu saptanmıştır. Elde edilen izolatlar sıklık sırasıyla 208'i (%41) idrar, 121'i (%23.9) kan, 83'ü (%16.4) trakeal aspirat, 76'sı (%15) yara ve 19'ü (%3.7) diğer klinik örneklerinden izole edilmiştir (Tablo 1). Çalışmadaki örneklerin 144'ünün (%28.4) poliklinik hastalarına, 363'ünün (%71.6) yatan hastalara ait olduğu belirlenmiştir. En sık izolasyon; 185 örnek ile (%36.5) yoğun bakım ünitelerinden olmuştur. İzole edilen 507 adet *Klebsiella* izolatların 330'unda (%65.1) GSBL varlığı saptanmıştır. GSBL üreten ve üretmeyen izolatlarda in-vitro etkili antibiyotikler her iki tür için amikasin ve imipenem olarak saptanmıştır. GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında en etkili antibiyotik olarak amikasin saptanmakla

Tablo 1. *Klebsiella* izolatlarının elde edildiği örnek türlerine göre dağılımı.

Örnek türü	Sayı	Yüzde
İdrar	208	41.0
Kan	121	23.9
Trakeal Aspirat	83	16.4
Yara	76	15.0
Diğer	19	3.7
Toplam	507	100

Tablo 2. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında antibiyotiklere direnç oranları [n (%)].

Antibiyotikler	GSBL (+) (n:327)	GSBL (-) (n:152)	p
Seftriksan	327 (100.0)	24 (15.7)	-
Sefepim	327 (100.0)	29 (19.0)	-
Sefuroksim	327 (100.0)	27 (17.7)	-
İmipenem	77 (23.5)	3 (1.9)	<0.001
Meropenem	81 (24.7)	3 (1.9)	<0.001
Gentamisin	158 (48.3)	8 (5.2)	<0.001
Amikasin	59 (18.0)	2 (1.3)	<0.001
Siprofloksasin	167 (51.0)	19 (12.5)	<0.001
Levofloksasin	131 (40.0)	6 (3.9)	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	170 (51.9)	6 (3.9)	<0.001
Sefoperazon-sulbaktam	212 (64.8)	37 (24.3)	<0.001
Trimetoprim-sulfametoksazol	243 (74.3)	30 (19.7)	<0.001

Tablo 3. İzole edilen *Klebsiella oxytoca* suşlarında antibiyotiklere direnç oranları [n (%)].

Antibiyotikler	GSBL (+) (n:3)	GSBL (-) (n:25)	p
Seftriksan	3 (100.0)	7 (28.0)	-
Sefepim	3 (100.0)	6 (24.0)	-
Sefuroksim	3 (100.0)	6 (24.0)	-
İmipenem	0 (0.0)	1 (4.0)	-
Meropenem	0 (0.0)	1 (4.0)	-
Gentamisin	2 (33.3)	2 (8.0)	0.045
Amikasin	0 (0.0)	1 (4.0)	-
Siprofloksasin	2 (66.6)	2 (8.0)	0.045
Levofloksasin	2 (66.6)	1 (4.0)	0.023
Piperasilin-tazobaktam	2 (66.6)	2 (8.0)	0.045
Sefoperazon-sulbaktam	2 (66.6)	2 (8.0)	0.045
Trimetoprim-sulfametoksazol	2 (66.6)	2 (8.0)	0.045

beraber %18 oranında direnç gözlenmiştir. İmipenem ve meropenem direnci, GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* izolatlarında %1.9 oranında bulunmasına rağmen, GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında imipenem direnci %23.5 ve meropenem direnci %24.7 oranında saptanmıştır. Soyutlanan *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* kökenlerinin antibiyotiklere direnç durumları sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Üst solunum yolları ve kolonda yaygın olan ve kommensal olarak yer alan *Klebsiella* cinsi bakterilerin insanlardan en sık izole edilen türleri olan *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*, üriner sistem, safra kesesi, cerrahi alan enfeksiyonu, bakteriyemi, pnömoni, çeşitli organ apseleri gibi enfeksiyonlarda etken olarak saptanmaktadır^(9,10).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, beta-laktam antibiyotiklerdeki amid bağlarını parçalayan, başta *Enterobacteriaceae* üyeleri olmak üzere birçok bakteri türünde yaygın olarak rastlanan enzimlerdir ve bu ailede en sık *K. pneumoniae* ve *Escherichia coli*'de bulunurlar. GSBL üreten suşlar in-vitro rutin duyarlılık testleri ile penisilinlere, geniş spektrumlu sefalosporinlere ve monobaktamlara duyarlı bulunurlar da klinik olarak dirençlidirler ve

kullanılmamalıdır^(8,11,12). Klinik izolatlarda GSBL varlığının saptanması ve antibiyotik direnç paternlerinin izlenmesi, bu suşlarla oluşan hastane ve toplum kökenli enfeksiyonların önlenmesi ve uygun antibiyotik tedavisini yönlendirmede önem taşımaktadır⁽¹³⁾. Bu çalışmada, GSBL saptanan bütün *Klebsiella* izolatları beta-laktamaz inhibitörü içermeyen sefalosporinlere (sefuroksim, seftriakson, sefepim) dirençli saptanmıştır. GSBL üreten bakterilerle olan enfeksiyonlarda birçok antibiyotik etkisiz kalabilmesi; mortalitede artışa ve ciddi ekonomik kayıplara neden olduğu için etkenin GSBL oluşturup oluşturmadığı bilinmelidir. Dünyanın çeşitli yerlerinden GSBL pozitifliğini araştıran farklı çalışmalarda bu suşların sıklığının bölgeler arasında değişkenlik gösterebileceği belirtilmektedir⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Bu çalışmada, izole edilen 479 adet *K. pneumoniae* izolatının 327'sinde (%68.3) ve izole edilen 28 *K. oxytoca* izolatının 3'ünde (%10.7) olmak üzere bütün izolatların 330'unda (%65.1) GSBL üretimi saptanmıştır. Karaayak Uzun ve ark.⁽¹⁴⁾ *K. pneumoniae* izolatlarının GSBL üretme oranı %38, Uyanık ve ark.⁽¹⁹⁾ %44, Terzi ve ark.⁽²⁰⁾ ise %33 ve Parlak ve ark.⁽²¹⁾ ise %67 olarak saptamışlardır. Ülkemizde yapılmış olan çok merkezli HITIT-2 çalışmasında ise GSBL sıklığı hastane kaynaklı *K. pneumoniae* suşlarında ise %41.4 olarak bulunmuştur⁽²²⁾. Hastanemizde *Klebsiella* türleri için %65.1 oranında saptanan GSBL sıklığı yüksektir ve bundan dolayı özellikle yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda ampirik tedaviye başlarken bu durumun göz önüne alınması önemlidir.

GSBL üreten ve üretmeyen izolatlarda in-vitro etkili antimikrobiyaller her iki tür için amikasin ve imipenem olarak bulunmuştur. GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında en etkili antibiyotik olarak amikasin saptanmakla beraber, %18 oranında direnç gözlenmiştir. Amikasin; aminoglikozit modifiye edici enzimlerden daha az etkilendiği için aminoglikozit grubunun diğer üyelerine kıyasla daha ender direnç gelişmekte-

dir⁽²³⁾. GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında amikasin direncini Işık ve ark.⁽¹³⁾ %28, Uyanık ve ark.⁽¹⁹⁾ %13, Karaayak Uzun ve ark.⁽¹⁴⁾ %44 ve Terzi ve ark.⁽²⁰⁾ ise %1 olarak saptamışlardır. Çiçek ve ark.⁽²⁴⁾ ile Görgeç ve ark.⁽²⁵⁾ tarafından yapılan çalışmalarda, izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında amikasin direnç saptanmamıştır. Kuzucu ve ark.⁽²⁶⁾ GSBL üreten izolatlarda amikasin direnciyle karşılaşmazken gentamisine karşı *K. pneumoniae* izolatlarında %53 oranında direnç belirlemişlerdir. Terzi ve ark.⁽²⁰⁾ çalışmalarında ise, gentamisine karşı direnç %15 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ise, benzer şekilde; GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında %48.3 oranında gentamisine karşı direnç saptanmıştır. Ayrıca GSBL üreten bakterilerle oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde aminoglikozidler in-vitro duyarlı bulunsada dahi tedavide bu ilaç grubunun tek başına kullanılması önerilmemektedir⁽²⁷⁾.

GSBL üreten ve GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* izolatlarına karşı amikasinden sonra en etkili antibiyotikler olarak imipenem ve meropenem saptanmıştır. Karbapenemler, GSBL üreten mikroorganizmalarla oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde en etkili ajanlar olmakla beraber, tedavide sık kullanılmalarına bağlı olarak bu ajanlara karşı direnç gelişimi ortaya çıkmaktadır^(25,28-30). Ülkemizde GSBL üreten bakterilere karşı karbapenem ve diğer bazı antibiyotiklerin etkinliğinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda tüm antibiyotik grupları içerisinde karbapenemlerin en etkili antibiyotikler olduğu bildirilmiştir^(19,31). Kuzucu ve ark.⁽²⁶⁾ çalışmasında; GSBL pozitif olan *K. pneumoniae* izolatları imipenem ve meropeneme %5 oranında dirençli bulunmuştur. Eser ve ark.⁽¹⁾ çalışmalarında; GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarının imipenem ve meropeneme olan direnç sıklığını sırasıyla %5.7 ve %1.9 oranında saptamışlardır. Çiçek ve ark.⁽²⁴⁾ çalışmalarında, izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında imipenem ve meropenem direncine rastlamamışlardır. Görgeç ve

ark.⁽²⁵⁾ yaptıkları çalışmada, GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında meropenem direncine rastlamamışlardır. Bu çalışmada ise imipenem ve meropenem direnci, GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* izolatlarında %1.9 oranında bulunmasına rağmen, GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında imipenem direnci %23.5 ve meropenem direnci %24.7 oranında saptanmıştır. Karaayak Uzun ve ark.⁽¹⁴⁾ yaptıkları çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde imipenemi GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* izolatlarına etkili bulunmalarına karşın, GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında %18 oranında direnç saptamışlardır. Karbapenemler hem plazmid kökenli hem de kromozom kökenli beta-laktamazlara dayalıdır. Ancak klinik uygulamada ampirik olarak aşırı ve uygunsuz karbapenem kullanımı ile tedavi maliyeti artmakta ve bakteriler karbapenemlere dirençli hâle gelebilmektedir^(19,28,32,33).

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları tedavi alternatifleri arasında yer almaktadır⁽¹⁴⁾. Bu çalışmada GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında sefoperazon/sulbaktam direnci %64.8, piperasilin/tazobaktam direnci ise %51.9 oranlarında saptanmıştır. HİTİT surveyans çalışmasında, *K. pneumoniae* izolatlarında sefoperazon/sulbaktama karşı direnç oranı %18, piperasilin/tazobaktam için %22 olarak saptanmıştır⁽²²⁾. Kuzucu ve ark.⁽²⁶⁾ GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında sefoperazon/sulbaktam direncini sırasıyla %54, piperasilin/tazobaktam direncini %68 oranında bulmuşlardır. Karaayak Uzun ve ark.⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında sefoperazon/sulbaktam direnci sırasıyla %87, piperasilin/tazobaktam direnci ise %62 oranlarında bulunmuştur. Bu çalışma, son yıllarda beta laktamaz inhibitörü içeren antibiyotiklere direnç sıklığının gittikçe arttığı savını desteklemektedir⁽²⁵⁾.

Kinolonlar, GSBL pozitif mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonları da içeren çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak

kullanıldığı gibi karbapenemlerin kullanılmayacağı bazı durumlarda da tercih edilebilmektedirler⁽³⁴⁾. Direnç genlerinin aktarımı ile GSBL üreten bakterilerde sıklıkla florokinolon, tetrasiklin ve trimetoprim/sulfametoksazol gibi ilaçlara çapraz direnç yaygın olarak gözlenebilmektedir^(27,35). Bu çalışmada GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında siprofloksasin direnci %51, levofloksasin direnci %40 ve trimetoprim-sulfametoksazol direnci %74 oranında saptanmıştır. Karaayak Uzun ve ark.⁽¹⁴⁾ çalışmalarında, GSBL üreten *K. pneumoniae* izolatlarında siprofloksasin direncini %92, trimetoprim-sulfametoksazol direncini %77 olarak saptamışlardır. Görgeç ve ark.⁽²⁵⁾ yaptıkları çalışmada, GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolatlarında levofloksasin direncini %65 olarak saptamışlardır. GSBL pozitif *Klebsiella* izolatlarında siprofloksasin direncini sırasıyla, Uyanık ve ark.⁽¹⁹⁾ %7, Kuzucu ve ark.⁽²⁶⁾ %46 ve Terzi ve ark.⁽²⁰⁾ ise %45 oranlarında saptamışlardır. Trimetoprim-sulfametoksazol için ise ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda *K. pneumoniae* izolatlarında %65-80 oranlarında direnç bildirilmiştir⁽¹⁴⁾.

K. pneumoniae ve *K. oxytoca* izolatlarında tabloda bulunan antibiyotiklerin tamamında GSBL üreten izolatlardaki direnç, GSBL üretmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p<0.05). Bu durum GSBL üretiminden sorumlu genlerle diğer direnç genlerinin aynı plazmidlerle taşınmasına bağlıdır.

Sonuç olarak, hastanemizde izole ettiğimiz *Klebsiella* cinsi bakterilerde yüksek oranda antimikrobiyal direnç saptanmıştır. Günümüzde dirençli suşların tedavisinde kullanabileceğimiz antibiyotiklerin sayısı giderek azalmaktadır. Bu duruma neden olan direnç mekanizmalarının bilinmesi ve yayılımının önlenmesi gerekmektedir. Ayrıca hastanede enfeksiyon etkenlerinin direnç oranlarının bilinmesi antibiyotik kullanım politikasının belirlenmesini sağlamaktadır.

Antimikrobiyal direnç profilleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanede klinikler arasında bile farklılık göstermektedir. Geniş bir popülasyona hizmet veren hastanemizin yoğun bakım ünitesinde, ağır ve komplike hastalar bulunmakta ve bu hastalar genelde çoklu invaziv girişimlere maruz kalmaktadırlar. Yüksek doz ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının sık olduğu bu hastalarda direnç gelişimi kaçınılmaz olmaktadır. Bundan dolayı, hastanenin enfeksiyon kontrol birimi izolatlarını düzenli olarak takip etmeli, antibiyotiklere karşı direnç oranlarını belirlemeli ve tedavi protokollerini bu sonuçlara göre düzenlemeli ve yayınlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Köseoğlu Eser Ö, Altun Uludağ H, Ergin A, Boral B, Şener B, Haşcelik G. İnvazif enfeksiyonlara neden olan GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenem direnci. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48:59-69.
2. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. Evolution of antimicrobial resistance among *Enterobacteriaceae* (focus on extended spectrum β -lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14:199-210.
<http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2013.763030>
3. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:557-84.
4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1791-8.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1710.110655>
5. Köksal F, Samastı M. Kan kültüründen izole edilen stafilocoklarda antibiyotik direnci. *ANKEM Derg* 2002; 16:10-3.
6. Yurtsever SG, Baran N, Afşar İ, Yalçın MA, Kurultay N, Türker M. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere karşı duyarlılıkları. *Klimik Derg* 2006; 19:56-9.
7. Uzun BK, Güngör S, Yurtsever SG, Afşar İ, Demirci M. Yoğun bakım hastalarının kan kültürlerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *ANKEM Derg* 2012; 26:55-60.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.055>
8. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twenty-Fourth Informational Supplement, M100-S24, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
9. Erdem B. *Enterobacteriaceae*. Ustacelebi Ş, editör. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Güneş Kitapevi. 1999: 472-514.
10. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:589-603.
11. Sağlam D, Durmaz S, Kılıç H ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik direnç paternleri. *ANKEM Derg* 2011; 25:250-5.
12. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009; 73:345-54.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.021>
13. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:131-6.
14. Karaayak Uzun B, Güngör S, Şerifhan İlgün M, Özdemir R, Baran N, Yüksel Ergin Ö. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *ANKEM Derg* 2012; 26:181-6.
<http://dx.doi.org/10.5222/ankem.2012.181>
15. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of Gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012; 27:128-42.
<http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2012.27.2.128>
16. Gülmez D. Bakterilerde saptanan yeni direnç mekanizmalarının yansımaları. *ANKEM Derg* 2013; 27:158-66.
17. Bahkçı H, Açıkgoz ZC, Güvenman S, Çelikkalek N, Özdemir B. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarında plazmid kaynaklı AmpC beta-laktamaz üretiminin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48:82-93.
18. Balcı U, Turhan Ö, Öğünç D, Günseren F, Yalçın AN. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* ile oluşan kan dolaşımı enfeksiyonlarında risk faktörleri ve mortalite. *Klimik Derg* 2014; 27:15-20.
<http://dx.doi.org/10.5152/kd.2014.05>
19. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2010; 24:86-89.
20. Terzi HA, Karakeçe E, Çiftçi İH. *Klebsiella* spp. izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *ACU Sağlık Bil* 2013;4:68-71.
21. Parlak M, Çıkanan A, Bektaş A, Berketaş M. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç: Beş yıllık izlem. *Sakarya Med J* 2012; 2:11-5.
<http://dx.doi.org/10.5505/sakaryamj.2012.57441>
22. Gür D, Gülay Z, Arıkan Akan Ö, ve ark. Türkiye'de hastane izolatu gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTİT sürveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42:537-44.
23. Güney M, Bedir O, Kılıç A, Başustaoğlu AC. GATA Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında hemokültür örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç durumları. *Gülhane Tıp Derg* 2011; 53:119-22.
24. Çopur Çiçek A, Şentürk Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık

- sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011; 68:175-84.
25. **Görgeç S, Kuzucu Ç, Yetkin F, Ersoy Y.** Kan kültürlerinden izole edilen genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten Gram negatif bakterilerde tişeskinlik ve diğer antimikrobiallerin in vitro etkinliği ve karbapenem aktivitesinin araştırılması. *Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 18:106-10.
26. **Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y.** Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45:28-35.
27. **Paterson DL.** Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:460-3. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2000.00107.x>
28. **Mülazımođlu L.** 1986'dan günümüze karbapenemler. *ANKEM Derg* 2010; 24:33-5.
29. **Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA.** Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4943-60. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00296-11>
30. **Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF.** Preventing the spread of multidrug-resistant Gram-negative pathogens recommendations of an expert panel of the German Society for Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109:39-45.
31. **Ardıç N, Karakaş A.** Yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu: Beş yıllık veriler. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012; 58:190-4. <http://dx.doi.org/10.4274/tftr.92300>
32. **Özger HS, Karasahin Ö, Telli G, Gaygısız G, Civil F, Dizbay M.** Nozokomiyal *Klebsiella* türleri arasında karbapenem direnç sıklığı ve fenotipik yöntemlerle direncin değerlendirilmesi. *Flora* 2012; 17:103-10.
33. **Öcal D.** Gram negatif bakterilerde antibakteriyal direncin fenotipik yöntemler ile tayin ve bildirimi. *ANKEM Derg* 2012; 26:154-64.
34. **Paterson DL.** Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*. *Am J Infect Control* 2006; 34: 20-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.238>
35. **Poirel L, Villa L, Bertini A, Pitout JD, Nordmann P, Carattoli A.** Expanded-spectrum β -lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:803-5. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1305.061293>