

## Klebsiella pneumoniae izolatlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi

### *The evaluation of antibiotic resistance status of klebsiella pneumoniae*

Elmas Pınar Kahraman<sup>1</sup>, Engin Karakeçe<sup>2</sup>, Fergül Erdoğan<sup>2</sup>, Habib Uluyurt<sup>2</sup>, Mehmet Köroğlu<sup>1,2</sup>, İhsan Hakkı Çiftci<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

<sup>2</sup>Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Sakarya

Geliş Tarihi: 20.02.2016

Kabul Tarihi: 16.06.2016

DOI: 10.21601/ortadogutipdergisi.291133

### Öz

**Amaç:** Klebsiella türleri nazofarinks ve barsakta bulunabilen, az rastlanan bir patojendir fakat ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır. İnsanlardan en sık izole edilen türler olan Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) ve Klebsiella oxytoca, üriner sistem, safra kesesi, cerrahi alan enfeksiyonu, bakteriyemi, pnömoni, çeşitli organ apseleri gibi enfeksiyonlarda etken olarak saptanan

bakterilerdir. K. pneumoniae kaynaklı bu enfeksiyonların içerisinde en sık rastlanan üriner sistem enfeksiyonları, toplum kökenli ve sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar içinde en sık görülen enfeksiyon şeklidir. Üriner enfeksiyonlarda genellikle ampirik tedavi başlandığı için etkenlerin ve antibiyotik duyarlılık paternlerinin bilinmesi tedavi başarısı için gerekli ve önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 871 K. pneumoniae izolatının antibiyotik duyarlılıkları araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Nisan 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen 871 K. pneumoniae izolatı dahil edilmiştir. İzolatlar eosin metilen blue (EMB) agar ve kanlı agara ekimi yapılmış ve örnekler 37°C'de 18-24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Tanımlama ve antibiyogram çalışmalarında Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmış, duyarlılık sonuçları CLSI ve EUCAST kriterleri esas alınarak belirlenmiştir. Çalışmamızda izolatlara ait tanımlayıcı istatistiksel analizler SPSS version 20.0 (SPSS, Inc., ABD) programı kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** K. pneumoniae izolatları sıklıkla idrar 415'i (%48), 91'i (%10) kan, 76'sı (%9) yara, 52'si (%6) trakea-aspirat, 19'u (%2) balgam ve 218'i (%25) diğer klinik örneklerden izole edilmiştir. Genişlemiş spekturumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimi bütün izolatlarda %55 oranında saptanmıştır. GSBL üreten izolatların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilen tek beta laktam antibiyotik olan karbapenem grubuna %37 oranında direnç saptanmıştır. GSBL pozitif suşların direnç değerleri; AN, AMC, CRO, CIP, CAZ, FEP, GM, IPM, MEM, SXT, TZP antibiyotikleri için sırasıyla %8, %34, %24, %51, %28, %1, %8, %5, %7, %6, %3 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları ve diğer yurtiçi ve yurtdışı yayınlarda rapor edilen oranlara paralel olarak, GSBL üreten K. pneumoniae izolatlarının yüksek oranda bulunması ve bu izolatların antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranlarının da yüksek olması, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında GSBL saptama testlerinin yapılması ve her hastanenin kendi verilerini değerlendirerek antibiyotik politikalarını belirlemesi gerektiği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Antimikrobiyal direnç, GSBL, Klebsiella pneumoniae, sefalosporin

## Abstract

**Aim:** Klebsiella species can be found in the nasopharynx and intestine, rare pathogen but causes serious infections. Those kinds isolated from people most frequently from Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) and Klebsiella oxytoca; like urinary tract, gallbladder, surgical site infection, bacteremia, pneumonia and abscesses in various organs infections bacteria identified as a factor. Urinary tract infections are the most common infections among community acquired and health care related infections. Thus treatment is usually given empirically, it is necessary and important to know the pathogens and the antibiotic susceptibility patterns of these pathogens in urinary tract infections for the success of treatment. Therefore in this study, antimicrobial susceptibility of 871 K. pneumoniae strains isolated from various clinical samples was investigated in our hospital.

**Material and Method:** Between the April 2014-October 2015, sent to Sakarya University Training and Research Hospital medical microbiology laboratory isolated from various clinical specimens 871 K. pneumoniae isolates were included to study. Isolates, eosin methylene blue (EMB) agar and blood agar cultivation was carried out and samples were incubated at 37 °C for 18-24 hours. Vitek 2 (bioMérieux, France) automatised system was used for identification and antibiotic susceptibility tests, and susceptibility results were determined according to the guidelines of CLSI and/or EUCAST. Using the SPSS version 20.0 (SPSS, Inc., USA) program was performed descriptive statistical analysis of the isolates in our study .

**Results:** K. pneumoniae strains were frequently isolated from urine (415, 48%), blood (91, 10%), wound (76, 9%), tracheal aspirate (52, 6%), sputum (19, %2) and (218, %25) other samples. The rates of ESBL production that was detected in all isolated-strain were 55% . The resistance rate was 37% in all isolates-strains for the only beta-lactam antibiotic, carbapenem group that can be used in the treatment of infections caused by ESBL producing strains. Resistance values of ESBL producing strains; for AN, AMC, CRO, CIP, CAZ, FEP, GM, IPM, MEM, SXT, TZP antibiotics respectively were found to be 8%, 34%, 24%, 51%, 28%, 1%, 8%, 5%, 7%, 6%, 3%.

**Conclusion:** There is a high rate of ESBL-producing K. pneumoniae isolates and also to the high rate of resistance to antimicrobial agents of these strains., making ESBL detection tests in the clinical microbiology laboratory and we believe that each hospital should periodically evaluate its own data and concordantly assess its antibiotic use policies.

**Keywords:** Antimicrobial resistance, ESBL, Klebsiella pneumoniae, cephalosporins

## Giriş

Klebsiella pneumoniae (K.pneumoniae) başta üriner sistem olmak üzere pek çok infeksiyonda etken olarak saptanabilmektedir (Çalışkan vd. 2015, Shehabi vd. 2000, Arman 2008) [1,2,3]. İnfeksiyonların kolonizasyon, hastanede uzun süre kalma, geçirilmiş cerrahi müdahale öyküsü, damar içi ya da üriner katater uygulanması ve gereksiz antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir [4]. Son yıllarda antibiyotiklerin kullanım hataları dirençli bakterilerin oluşturduğu infeksiyonlarının artmasındaki en önemli faktörlerden biri olarak gösterilmektedir (Akalin 2003, Özgüneş 2005) [5,6].

K. pneumoniae birçok antibiyotiğe direnç kazanabilen bir bakteri olup genellikle ampisiline doğal dirençli olduğu bildirilmektedir [7]. K. pneumoniae'nin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde çoğunlukla sefalosporin ve aminoglikozid grubu antibiyotikler tercih edilmektedir [8].

Ancak K. pneumoniae izolatları genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimleri ile sefalosporin karşı dirençte geliştirmekte ve bu ajanların kullanımı sınırlanmaktadır. Bu yüzden K. pneumoniae ile ilişkili infeksiyonlarında sıklıkla karbapenemler tercih edilmeye başlamıştır [9]. Karbapenem kullanımının takip eden süreçte de bu antibiyotiklere karşı direnç bildirimleri yapılamaya başlamıştır [10].

K. pneumoniae izolatlarında hem uygun tedavi rejiminin belirlenmesi hem de direnç gelişiminin önlenmesi açısından direnç durumlarının izlenmesi önem kazanmıştır. Çalışmamızda hastanemizin tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 871 K. pneumoniae izolatının antibiyotik direnç durumlarının irdelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Nisan 2014-Ekim 2015 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden izole edilen 871 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. İzolatlar eosin metilen blue (EMB) agar ve kanlı agara ekimi yapılmış ve örnekler 37°C'de 18-24 saat süre ile inkübe edilmiştir. Konvansiyonel yöntemlerle tanımlanan suşların kesin bakteri tanımlaması ve antibiyogram çalışmalarında Vitek 2 (bioMerieux, Fransa) otomatize sistemi kullanılmıştır. Bakteri tanımlaması Vitek 2 GN (bioMerieux, Fransa) kolorimetrik kartı, antibiyotik duyarlılık ve GSBL tespiti ise AST-N91 (bioMerieux, Fransa) kartı kullanılarak belirlenmiştir.

Antibiyotik duyarlılık sonuçları Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ve/veya European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST) kriterlerine uygun olarak belirlenmiştir [11,12]. Ayrıca Antibiyogram Yorumlama Kriterleri ve Kısıtlı Bildirim Kuralları (AYK-KBK) klavuzuna göre direnç bildirimleri sınıflandırılmıştır (Tablo 1) [13]. Klinik örneklerden izole edilen suşlar hasta kayıtlarına göre retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamızda izolatlara ait tanımlayıcı istatistiksel analizler SPSS version 20.0 (SPSS, Inc., ABD) programı kullanılarak yapılmıştır.

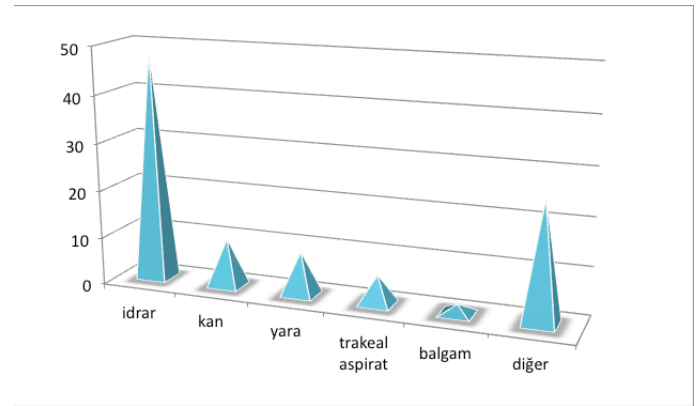
**Tablo 1.** Rutin olarak test edilmesi ve bildirilmesi gereken antibiyotiklerin önerilen gruplandırılması

Organizma	Birincil Test Edilecek ve Bildirilecek Antimikrobiyaller (Grup A)	Birincil Test Edilecek ve Bildirilecek Antimikrobiyaller (Grup B)	Birincil Test Edilecek ve Bildirilecek Antimikrobiyaller (Grup C)	Birincil Test Edilecek ve Bildirilecek Antimikrobiyaller (Grup U)	Diğer
Enterobacteriaceae	Ampisilin (AM) Sefazolin (CZ) Gentamisin (GM) Tobramisin (TOB)	Amikasin (AN) Amoksisilin-klavulanat (AMC) Ampisilin-sulbaktam (SAM) Piperasilin-tazobaktam (TZP) Sefuroksim(CXM) Sefepim (FEP) Sefoksitin (FOX) Sefotaksim (CTX) veya Seftriakson (CRO)	eftazidim (CAZ) Kloramfenikol (CHL) Tetrasiklin (TE)	Ofloksasin (OX) Nitrofurantoin (NIT) Sülfisoksazol (SFL)	Siprofloksasin (CIP) Yüksek düzey gentamisin (HLG) Yüksek düzey streptomisin (HLS) İmipenem (IPM) Meropenem (MEM) Netilmisin (NET) Trimetoprim-sülfametoksazol (SXT)

## Bulgular

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 871 hastadan izole edilen *K. pneumoniae* suşunun antibiyotiklere karşı kazanmış olduğu direnç yüzdeleri AYK-KBK sınıflandırmasına göre Tablo 2'de verilmiştir. Antibiyotik direnç oranları sırasıyla en fazla netilmisin, sefepim, amoksisilin-klavulanat, seftriakson, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, trimetoprim-sulfametoksazol için bildirilmiştir. Elde edilen verilere göre izolatların %89'u kısıtlı bildirilmesi gereken A grubu antibiyotiklerinden ampisiline dirençlidir. A grubunda yer alan gentamisine karşı direnç oranı da %30'un üzerinde bulunmuştur. A, B, C ve U grubundaki diğer antibiyotiklere karşı direnç bildirimi, kart değişimi vb. nedenlerle Vitek 2 cihazı tarafından yapılamamıştır. İzolatlar sıklık sırasıyla 415'i (%48) idrar, 91'i (%10) kan, 76'sı (%9) yara, 52'si (%6) trakeal aspirat, 19'u (%2) balgam ve 218'i (%25) diğer

klirik örneklerinden izole edilmiştir (Şekil 1). Amikasin bütün suşlara in-vitro olarak en etkili antibiyotik olarak bulunmuştur. Günümüzde bildirimi sıkça artan karbapenem direnci ise %37 oranında bulunmuştur. Tüm suşların %55'inde GSBL üretimi saptanmıştır.



Şekil 1. *K. pneumoniae* izole edilen klinik örneklerin oranları (%)

Tablo 2. *K. pneumoniae* izolatlarının çalışılan antibiyotiklere direnç durumu

Antibiyotikler	Dirençli (%) (n=871)*	Duyarlı (%)	
Ampisilin (AM)	89	11	A
Gentamisin (GM)	37	63	
Amikasin( AN)	33	67	
Amoksisilin-klavulanat (AMC)	63	37	B
Piperasilin-tazobaktam (TZP)	53	47	
Sefepim (FEP)	74	26	
Seftriakson (CRO)	62	38	C
Seftazidim (CAZ)	61	39	
Siprofloksasin (CIP)			
Yüksek düzey gentamisin (HLG)			Diğer
Yüksek düzey streptomisin (HLS)			
İmipenem (IPM)			
Meropenem (MEM)			
Netilmisin (NET)			
Trimetoprim-sülfametoksazol (SXT)			

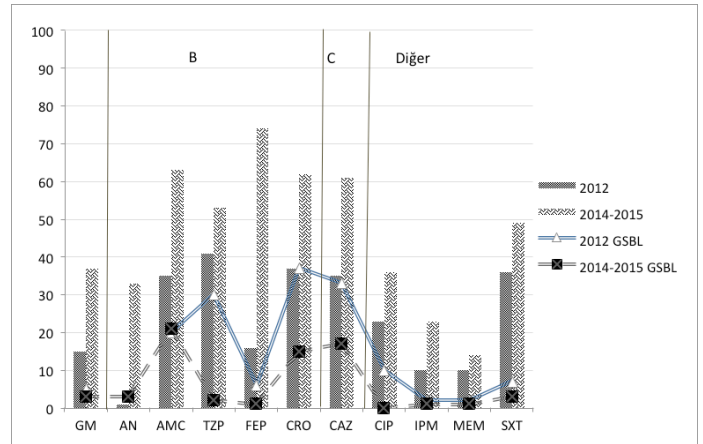
\* Dirençli ve orta dirençli suşların toplamıdır.

GSBL pozitif suşların direnç değerleri; AN, AMC, CRO, CIP, CAZ, FEP, GM, IPM, MEM, SXT, TZP antibiyotikleri için sırasıyla %8, %34, %24, %51, %28, %1, %8, %5, %7, %6, %3 olarak bulunmuştur. GSBL pozitif suşların tümü seftriakson ve diğer üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olarak değerlendirilmekte ve bu suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde kullanılmamaktadır [14]. Buradaki veriler (Şekil 2) üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı gelişen yüksek direnç oranlarının nedenini vurgulamak amacıyla belirtilmiştir.

### Tartışma

Klebsiella türleri nazofarinks ve bağırsak florasında bulunabilen, az rastlanan bir patojendir fakat uygun şartlar sağlandığında ciddi infeksiyonlara sebep olmaktadır. Günümüzde antibiyotiklerin gereksiz ve yoğun kullanımına bağlı olarak çoklu ilaca dirençli Gram negatif çomaklar gelişmektedir. Çoklu ilaca dirençli Gram negatif çomaklar geliştirdikleri direnç mekanizmaları ile bir tek antibiyotik grubuna değil, genel olarak birçok antimikrobiyal maddeye karşı bağışıklık kazanırlar [15]. Çeşitli antibiyotiklere direnç mekanizmaları sayesinde karşımıza toplum ve hastane kaynaklı infeksiyon etkenleri olarak çıkmaktadırlar. Son yıllarda özellikle yoğun bakım hastalarında dikkati çeken çoklu dirençli suşlar sayesinde GSBL, yüksek düzey AmpC beta laktamaz, oksasilinaz, karbapenemaz üreterek tam dirençli hale gelen K. pneumoniae izolatları için antibiyotik tedavisi büyük bir sorun haline gelmiştir [16].

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışma olan MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) 2007 verilerine göre K. pneumoniae suşlarının %40,5'i GSBL pozitif bulunmuştur [17]. Ülkemizdeki yapılan bölgesel çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. K. pneumoniae suşlarındaki GSBL oranları Şimşek ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada %42 olarak bulunurken bir başka çalışmada ise %74 olarak bildirilmiştir [18,19]. 2007-2008 yılları arasında yapılan başka bir çalışmaya göre 41 K. pneumoniae suşunun %24 oranında GSBL oluşturduğu bildirilmiştir [20]. Bölgemizde 2012 yılında yapılan çalışmada K. pneumoniae suşlarındaki GSBL %67 oranında bildirilmiştir [21]. Bizim çalışmamızdaki GSBL oranı ise %55 olarak belirlenmiştir. Yorumlama yaparken oranlar arasındaki farklılıkların sebebi olarak antibiyotik durumlarındaki bölgesel farklılıklar düşünülebileceği gibi çalışılan örnek sayıları arasındaki farkı da göz önünde bulundurmak gerekir.



**Şekil 2:** Hastanemizde 2012 yılında yapılan bir çalışma ile 2014-2015 bulgularının karşılaştırılması. Çizgi grafiği ile gösterilen değerler GSBL pozitif K.pneumoniae suşlarının antibiyotik direnç verileri (%) [21]

Enterobacteriaceae ailesindeki giderek artan karbapenem direnci, bu bakterilerle oluşan infeksiyonların tedavisini oldukça zorlaştırmaktadır. Karbapenem dirençli K. pneumoniae ilk kez 1997'de Amerika, 2001 yılında da ülkemizden izole edilen bir suştan bildirilmiştir [22,23]. Tunçcan ve arkadaşları ise E.coli ve Klebsiella suşlarında imipenem ve ertapenem direnci saptamamışlardır [24]. HİTİT surveyans çalışmasında, K. pneumoniae'de imipenem direnci %1,3 olarak bulunmuştur [25]. Karbapeneme dirençli K. pneumoniae oranı CDC National Healthcare Safety Network 2008 verilerinde A.B.D.'de % 3,6-10,8 olarak bildirilirken, EARRS verilerinde Avrupa'da %0,6 olarak bildirilmiştir [26,27].

İzole edildiği materyale göre değişmekle birlikte ülkemizde karbapenem direnci sıklıkla görülmeye başlanmıştır. Pehlivan ve arkadaşları 2014 yılı içinde yoğun bakım hastalarından alınan idrar örneklerinde meropenem direncini %2,6, imipenem direncini %29; aynı oranları sırasıyla steril vücut sıvılarında %22,7 ve %38,6 ve yara-trakeal aspirat örneklerinde ise %36,1 ve %52,8 olarak tespit etmişlerdir [28]. Kibar ve arkadaşları 2014 yılı kan kültürlerine imipenem direncini %47, meropenem direncini %45 olarak bildirmişlerdir [29]. Bölgemizde K. pneumoniae karbapenem direnci ilk kez 2011 senesinde karşılaşılmıştır [30]. Daha sonra bölgemizde Terzi ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada karbapenem direncini %9 oranında bulduklarını bildirmişlerdir [21]. Bizim çalışmamızda ise % 37 olarak tespit edilmiştir. Ancak cihazda saptanan karbapenem



dirençli suşlar direncin doğrulanması için konvansiyonel yöntemlerle tekrar çalışılmaya alınmıştır. Vitek 2 cihazında karbapenem dirençli olan suşların %30'u duyarlı olarak bulunmuştur. Bu nedenle karbapenem direnci saptanan suşlar mutlaka doğrulanma çalışması yapıldıktan sonra direnç sonuçları verilmelidir. *K. pneumoniae* 'deki karbapenem direnci, klinik önemi dünya çapında artan bir konu olmasının yanında bölgemizde de gittikçe artan oranların gözlenmesi bu suşların dikkatle izlenmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır. Henüz AYK-KBK'de Enterobacteriaceae ailesindeki bakteriler için karbapenem direnci bildirim yeri almasa da önümüzdeki yıllarda gittikçe artan direnç nedeniyle yer alacağı düşünülmektedir.

GSBL' ler oksimino sefalosporinler ve aztreonamın yanı sıra birinci kuşak sefalosporinleri ve geniş spektrumlu olanlar da dahil penisilinleri de hidrolize uğrattırır [31]. Bu nedenle GSBL pozitif suşlar penisilin, sefalosporin (sefamisin grubu hariç) ve aztreonama duyarlı veya orta duyarlı olarak tespit edilse de, bu sonuçlar dirençli olarak değiştirilmelidirler. Yapılan rutin duyarlılık deneylerinde (disk difüzyon, mikrodilüsyon, hızlı otomatize testler) bazı GSBL (+) suşları yanlışlıkla duyarlı olarak tanınabilir [32]. Çalışmamızda düşük çıkan direnç verilerinin otomatize sistemin hatalı duyarlılık tanımlaması yaptığı ihtimalini düşündürmektedir. Ayrıca grafikte ve yapılan analizler sonucu elde edilen direnç verilerindeki tutarsızlıklar, Vitek 2 cihazında antibiyotik duyarlılık çalışmasının yapıldığı AST-N091 kartının değişmesine ve/veya örneklerin cihaza yüklemesindeki hatalara bağlanmıştır. Bu nedenle sonuçların doğruluğunun arttırılması amacıyla suşların manuel olarak da kontrolünün yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak GSBL sıklığının yüksek bulunduğu çalışmamızda GSBL üreten suşların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılabilen tek beta-laktam antibiyotik olan karbapenem grubuna direnç oranı yüksek bulunmuştur. Sefalosporinlere karşı ise direnç gelişiminde artış olduğu tespit edilmiştir. Bulunan yüksek direnç oranları ile GSBL üretimi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Ek olarak amikasin duyarlılık oranları yüksektir. Günümüzde dirençli suşların tedavisinde kullanabileceğimiz antibiyotiklerin sayısı giderek azalmaktadır. Bütün bu veriler antibiyotik duyarlılıklarının bölgesel değişimlerinin periyodik olarak izlenmesinin, direnç ve duyarlılık durumundaki değişimlerin ortaya konmasının, direnç oranlarının azaltılması açısından

bilinçli antibiyotik kullanımının önemini gözler önüne sermektedir. İnfeksiyon hastalıklarında etkene yönelik en uygun antimikrobialeri test etmek, test sonuçlarını kısıtlı olarak bildirmek ve bu sayede hastanın tedavisi için en uygun seçenekleri klinisyene sunmak ve direnç gelişimini mümkün olduğunca engelleyecek esasların belirtilmesi amacıyla direnç bildirim çalışmaları AYK-KBK talimatları göz önünde bulundurulmalıdır.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Çalışkan E, Dede A, Aytar AA, Güven GB, Kaş E. Ayaktan Başvuran Hastalarda Üriner Sistem İnfeksiyonuna Neden Olan *E. coli* Ve *Klebsiella* Spp. Suşlarının Çeşitli Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Ve Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Varlığının Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2015; 29(2): 47-53.
2. Shehabi AA, Mahafzah A, Baadran I, Qadar FA, Dajani N. High incidence of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to extended-spectrum  $\beta$ -lactam drugs in intensive care units. *Diagn. Microbiol Infect Dis* 2000; 36(1): 53-56.
3. Arman Ç. Çocukluk Çağı Üriner Sistem İnfeksiyonlarına Yol Açan Etkenlerin Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul, 2008.
4. Aydemir A, Yalçı A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının geniş-spektrumlu beta-laktamaz üretme ve antibiyotik direnç oranları. *Klinik Dergisi* 2006; 19(2): 63-8
5. Akalın H. Çoğul dirençli gram negatif bakteriler. In: Doğanay M, Ünal S, eds. Hastane İnfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 269-272.
6. Özgüneş I. Akılcı antibiyotik kullanımında hastane pratiğinde sorunlar. *Ankem Dergisi* 2005; 19(2): 185-189.
7. Diren Ş. Antibiyogram Yorumu. Çocuklarda Akılcı Antibiyotik Kullanımı Sempozyum Dizisi 2002; 33:19-24.
8. Şihca S, Demirdöğen E, Dıgırak M. Kahramanmaraş'ta Kliniklere Başvuran Hastalardan İzole Edilen *Klebsiella pneumoniae* Suşlarının Antibiyotik Dirençliliklerinin Belirlenmesi, *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi /Karaelmas Science and Engineering Journal* 2012; 2(1): 47-52.
9. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006; 34(5 Suppl 1): 20-28.
10. Yavuzdemir Ş, Aysev AD, Güriz H. Hastane Kökenli GSBL Yapan 50 *Klebsiella pneumoniae* Suşunun Bazı Antibiyotiklere Direnç Oranları ve GSBL Belirlenmesinde Disklerarası Mesafenin Önemi. *Flora* 2001; 6(3): 196-200.

11. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement. CLSI document M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA. 2011.
12. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Break point tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 5.0, valid from 2015-01-01.
13. T.C Sağlık Bakanlığı Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) - Antibiyogram yorumlama kriterleri ve kısıtlı bildirim kuralları, AMD-TB-03, Sürüm: 1.0, 2014.
14. Aykan ŞB, Çiftçi İH. Türkiye’de İdrar Kültürlerinden İzole Edilen *Escherichia coli* Suşlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu: Bir Meta-Analiz. Mikrobiyol Bul 2013; 47(4): 603-618.
15. Vasireddy D, Yusi D, Berrak SG, Lichtenberger J. Factors Affecting Refusal Rates of the Birth Dose of Hepatitis B Vaccine: A Single Center Study. J Pediatr Inf 2014; 8(4): 159-164.
16. Balıkcı H, Açıkgöz ZC, Güvenman S, Çelikkilek N, Özdem B. *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. İzolatlarında Plazmid Kaynaklı AmpC Beta-Laktamaz Üretimini Araştırılması. Mikrobiyol Bul 2014; 48(1): 82-93.
17. Eraksoy H, Basustaoğlu A, Korten V et al. Susceptibility of bacterial isolates from Turkey-a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. J Chemother 2007; 19(6): 650-657.
18. Şimşek M, Çağlar K, Sultan N. Klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında karbapenemaz, İBL ve GSBL yapısının incelenmesi. Kırıkkale Üniversitesi Bilimde Gelişmeler Dergisi 2013; 2(1):37-43.
19. Ece G. Kan kültüründe üreyen izolatların dağılım ve antibiyotik duyarlılık profilinin incelenmesi. Med Bull Haseki 2013; 51(4): 151-156.
20. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz(GSBL) sıklığı. ANKEM Derg 2008; 22(4): 175-182.
21. Terzi HA, Karakeçe E, Çiftçi İH. *Klebsiella* spp. izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. Acibadem Dergisi 2013; 4(2): 68-71.
22. MacKenzie FM, Forbes KJ, Doraia John T, Amyes SG, Gould IM. Emergence of a carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*. Lancet 1997; 350(9080): 783.
23. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(1): 15-22.
24. Tunçcan ÖG, Ketten DT, Dizbay M, Hızıl K. Hastane kaynaklı *Escherichia coli* ve *Klebsiella* suşlarının eropenem ve diğer antibiyotiklere duyarlılığı. ANKEM Derg 2008; 22(4): 188-192.
25. Gür D, Gülay Z, Arıkan AÖ ve ark. Türkiye’de hastane izolatu Gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTİT surveyansının sonuçları. Mikrobiyol Bul 2008; 42(4): 537-544.
26. Strategy for the control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) Hospital Antimicrobial Stewardship Working Group, Health Protection Surveillance Centre (HSPC), Guidelines for antimicrobial stewardship inhospitals in Ireland (2009). Available at [https://www.hpsc.ie/A-Z/Microbiology Antimicrobial Resistance / InfectionControlandHAI/Guidelines/](https://www.hpsc.ie/A-Z/Microbiology/Antimicrobial%20Resistance/InfectionControlandHAI/Guidelines/)(accessed January 2016)
27. Hidron AI, Edwards JR, Patel J et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29(11): 996-1011.
28. Pehlivan A, Karakoç AE, Yücel M, Yağcı S, Üzmez E, Özışık AD. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2014 yılı *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının analizi. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 18-22 Kasım 2015, Antalya. Kongre Kitabı: 243.
29. Kibar F, Etiz P, Gök G, Ekenoğlu Y, Güler Ö, Yaman A. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnç oranlarının incelenmesi . 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 18-22 Kasım 2015, Antalya. Kongre Kitabı: 238.
30. Çiftçi İH, Karakeçe E, Aşık G, Demiray T, Er H. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve KPC varlığının araştırılması. ANKEM 2013; 27(2): 49-54.
31. Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D. Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları. Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 85-94.
32. Kandemir O, Ersöz G, Şahin E, Kaya A. Hastanede yatarak tedavi gören hastalardan soyutlanan Gram negatif bakterilerde genişletilmiş spektrumlu ve induklenebilir kromozomal beta-laktamaz sıklığı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32(3-4): 207-211.

Sorumlu yazar: Elmas Pınar Kahraman

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

E-mail: [elmaspnar11@gmail.com](mailto:elmaspnar11@gmail.com), [elmas.kahraman@ogr.sakarya.edu.tr](mailto:elmas.kahraman@ogr.sakarya.edu.tr)