

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA SINIF 1, 2 VE 3 İNTEGRONLARIN ARAŞTIRILMASI

Ahmet ÇALIŞKAN¹, Nilay GENÇ¹, Sedef Zeliha ÖNER¹, Melek DEMİR¹, Hande ŞENOL², İlknur KALELİ¹

A. Çalışkan: 0000-0002-1156-3787, N. Genç: 0009-0007- 9863-3664, S.Z.Öner: 0000-0002-9964-2526,
M. Demir: 0000-0002-1551-9265, H.Şenol: 0000-0001-6395-7924, İ. Kaleli: 0000-0001-9689-8297

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, DENİZLİ

ÖZ

İntegronlar/gen kasetleri, yatay genetik alışverişi kolaylaştırmada önemli yere sahiptirler. Aynı zamanda direnç genlerinin edinilmesine ve yayılmasına yol açarlar. Bu çalışmada K. pneumoniae izolatlarında antibiyotik direnç oranları ve sınıf 1, 2 ve 3 integronların tespiti amaçlanmıştır. Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında gönderilen farklı klinik örneklerden izole edilmiş 100 Klebsiella pneumoniae izolatı değerlendirmeye alındı. Bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri, Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemi ile yapıldı. DNA ekstraksiyonunda kaynatma yöntemi kullanıldı. Sınıf 1, 2 ve 3 integrona özgül polimeraz zincir reaksiyonu yapıldı. İzolatların antibiyotik direnç oranları ve sınıf 1, 2 ve 3 integron pozitifliği değerlendirildi. İzolatların 33'ünde (%33) sınıf 1 integron pozitifliği belirlendi. Bir izolatta sınıf 1 ve sınıf 2 integron pozitifliği birlikte tespit edilirken, sınıf 3 integron pozitifliği saptanmadı. İntegron pozitif izolatlar integron negatif izolatlarla karşılaştırıldığında; trimetoprim/sülfametoksazol (p=0.0001), siprofloksasin (p=0.0001), levofloksasin (p=0.01), seftriakson (p=0.05), sefuroksim (p=0.032) ve gentamisin (p=0.006) direnç oranlarında anlamlı direnç yüksekliği saptanmıştır. Ülkemizde integronlar ve ilgili direnç genlerinin araştırıldığı, klinik izolatlarda görülen çoklu antibiyotik direnç mekanizmalarının, antibiyotik direnci ile integron genlerinin ilişkisinin incelendiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İntegron sınıf 1, İntegron sınıf 2, İntegron sınıf 3, Klebsiella pneumoniae

ABSTRACT

Investigation of Class 1, 2 and 3 Integrons in *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Various Clinical Samples

Integrons/gene cassettes are important in facilitating horizontal genetic exchange. They also lead to the acquisition and spread of resistance genes. The aim of this study was to determine antibiotic resistance rates and class 1, 2 and 3 integrons in K. pneumoniae isolates. One hundred Klebsiella pneumoniae isolates from different clinical samples sent to the Medical Microbiology Laboratory between April 2023 and July 2023 were evaluated. Bacterial identification and antibiotic susceptibility tests were performed with Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, USA) automated system. Boiling method was used for DNA extraction. Polymerase chain reaction specific for class 1, 2 and 3 integrons was performed. Antibiotic resistance rates and class 1, 2 and 3 integron positivity of the isolates were evaluated. Class 1 integron positivity was detected in 33 isolates (33%). While class 1 and class 2 integron positivity were detected together in one isolate, class 3 integron positivity was not detected. When integron positive isolates were compared to integron negative isolates, a significant increase in the antibiotic resistance rates of trimethoprim/sulfamethoxazole (p=0.0001), ciprofloxacin (p=0.0001), levofloxacin (p=0.01), ceftriaxone (p=0.05), cefuroxime (p=0.032) and gentamicin (p=0.006) was found. There is a need for comprehensive studies in our country where integrons and related resistance, multiple antibiotic resistance mechanisms, and the relationship between antibiotic resistance and integron genes in clinical isolates are investigated.

Keywords: Integron class 1, Integron class 2, Integron class 3, Klebsiella pneumoniae

İletişim adresi: Ahmet Çalışkan. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

GSM: (0533)4163960

e-posta: acaliskan@pau.edu.tr

Alındığı tarih: 31.10.2023

Received/Geliş: 31.10.2023 Accepted/Kabul: 06.12.2023 Published Online/Online Yayın: 31.12.2023

Atıf/Cite as: Çalışkan A, Genç N, Öner SZ, Demir M, Şenol H, Kaleli İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında sınıf 1, 2 ve 3 integronların araştırılması. ANKEM Derg. 2023;37(3):89-95.

GİRİŞ

Klebsiella türleri, kan dolaşımı, idrar yolu, yara, akciğer, beyin gibi birçok organda ve sistemde enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Öncesinde sağlık sorunları olan kişilerde daha yüksek oranda görülmektedirler. *Klebsiella pneumoniae*, hipervirülan ve karbapenem dirençli suşların artması nedeniyle dikkat edilmesi gereken bir patojendir⁽¹⁾.

Antibiyotiklere dirençli bakteriler ve özellikle çoklu ilaç direnci olan bakteriler dünya da önemli bir sağlık sorunudur. Hareket edebilen mobil genetik elemanlar dirençte önemli bir yere sahiptir. Bunlar; transpozonlar, integronlar/gen kasetleri, ekleme dizileri, plazmidler ve bütünleştirici konjugatif elemanlar gibi bakteri hücreleri arasında transfer yapan yapılardır. Bu elemanlar yatay genetik alışverişi kolaylaştırmada önemli yere sahiptir ve direnç genlerinin edinilmesini ve yayılmasını desteklemektedir⁽¹⁴⁾.

İntegronlar, bir DNA molekülünden diğerine, entegre olmak yoluyla translokasyon gösteren hareketli yapıda DNA elemanlarıdır. Belirli gen bölgelerini entegre etme veya taşıma yetenekleri vardır. Antibiyotik direnç determinantlarını kodlarlar. Plazmid ya da transpozonlar aracılığı ile taşınırlar. Bir bakteriden diğerine, gen kasetleriyle de bir integrondan diğerine geçebilme özelliği bulunmaktadır. Bu özellikleri, antibiyotik direnç determinantlarının taşınmasına ve yayılımına neden olmaktadır⁽⁴⁾.

İntegronlar özellikle Gram negatif bakterilerde çoklu direnç oluşumundan başlıca sorumlu olan kromozom dışı yapılardır⁽¹⁵⁾. Günümüze kadar tanımlanmış olan dört integron sınıfı (sınıf 1, 2, 3 ve 4) bulunmaktadır ve ilgili integralleri (int) ile ayırt edilirler⁽¹⁹⁾. Bazı çalışmalarda çoklu ilaca dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında farklı sınıf integronlar tespit edilmiştir. İntegron 1 ve integron 2 saptanan çalışmalar olduğu gibi sadece integron 1 saptanmış çalışmalar da bulunmaktadır^(8,11). Bu çalışmada, laboratuvara gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında Sınıf 1, 2 ve 3 integronların tespiti amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Nisan 2023- Temmuz 2023 tarihleri arasında farklı kliniklerden gönderilen ve kabul edilme kriterlerine uygun farklı klinik örneklerden izole edilmiş 100 *K. pneumoniae* izolatı çalışmaya alındı. Tekrarlayan örnekler çalışma dışı bırakıldı.

Bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri

Laboratuvarımıza gönderilmiş olan klinik örneklerden, idrar kültürüne ait örnekler %5 koyun kanlı agar ve "Eosine Methylene Blue" (EMB) agara (Becton Dickinson, ABD) ekildi. İdrar dışındaki kültür örnekleri %5 koyun kanlı agar, çikolata agar ve EMB agara ekildi. İdrar kültürüne ait örnekler 37°C'de 18-24 saat, idrar dışı klinik örnekler 24-48 saat etüde inkübe edildi. Kültür örneklerinde üreyen bakterilerin tanımlanmasında geleneksel yöntemler ile Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemi kullanıldı. Bakterilerin antibiyotik duyarlılığı—Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ve Phoenix™ (Becton Dickinson Diagnostics, ABD) otomatize sistemi kullanılarak araştırıldı. Otomatize sistem ve Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile izolatların amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, sefepim, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, ertapenem, imipenem, meropenem, gentamisin, amikasin, tobramisin, siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol ve fosfomisine karşı antimikrobiyal duyarlılıkları test edildi. Antibiyotik duyarlılık sonuçları "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirildi⁽¹⁷⁾.

DNA İzolasyonu ve Sınıf 1, 2 ve 3 İntegrona Özgül Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)⁽²⁾

DNA İzolasyonu: *K. pneumoniae* izolatları %5 koyun kanlı agara ekildi. Üreyen saf kolonilerden bir koloni alındı. Tek koloni 2 ml "Brain Heart Infusion" (BHI) buyyona pasajlandı ve 24 saat 37°C'de inkübe edildi. Süspansiyondan 1 ml alınarak 10 dk 8000 rpm'de santrifüj edildi. Üstteki süpernatant atılıp dipteki pellet alındı ve üzerine 200 µl distile su ilave edilerek 95°C'de 10 dk kaynatıldı. 10 dk 13000 rpm'de tekrar santrifüj yapılarak üstteki süpernatant PCR sırasında kalıp DNA olarak kullanılmak üzere mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı⁽²⁾.

Standart PCR karışımları son hacim 50 µl olacak şekilde hazırlandı. PCR amplifikasyon karışımı 4 µl dNTP, 0.3 µl Taq DNA polimeraz, 1 µl "forward" primer, 1 µl "reverse" primer, 10 × PCR tamponu 5 µl, 5 µl kalıp DNA ve son hacmi 50 µl'ye tamamlayacak miktarda steril deiyonize su ile hazırlandı. PCR'da kullanılan primerler Tablo 1'de gösterildi⁽²⁾.

PCR amplifikasyonu için koşullar ön denatürasyon 95°C'de 5 dakika; ardından 30 döngü 95°C'de 30 saniye denatürasyon, 55°C'de 30 saniye primer bağlanma, 72°C'de 30 saniye uzama; 72 °C de 7 dakika son uzama olacak şekilde düzenlendi⁽²⁾. Amplifikasyon ürünleri %1,5'lik agaroz jelde bir saat yürütüldü ve görüntüledi. Sonuç, özgül PCR ile elde edilen amplikon büyüklüğünün beklenen boyut ile karşılaştırılması ile değerlendirildi.

Tablo 1. İntegronlara özgül PCR için kullanılan primer dizileri⁽²⁾.

	Primer dizileri	Amplikon büyüklüğü
Sınıf integron 1	F: 5'-CAG TGG ACA TAA GCC TGT TC-3'; R: 5'-CCC GAG GCA TAG ACT GTA-3'	160 bp
Sınıf integron 2	F: 5'-TTG CGA GTA TCC ATA ACC TG-3'; R: 5'-TTA CCT GCA CTG GAT TAA GC-3'	288 bp
Sınıf integron 3	F:5'GCCTCCGGCAGCGACTTTCAG-3'; R:5'ACGGATCTGCCAACCTGACT-3'	1041 bp

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 25 ile gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Ki-kare analizi ve Fisher's Exact testi ile değerlendirildi. Değerlendirilmelerde p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (20.06.2023 / Sayı: E.382581).

BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 *K. pneumoniae* izolatının elde edildiği hastaların bulunduğu birimler ve klinik örneklerin dağılımı Tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2. Çalışmaya alınan 100 *Klebsiella pneumoniae* izolatının klinik örneklerle ve hastaların kliniklere göre dağılımı (n).

	İdrar	Yara	Balgam	Solunum*	Kan	Toplam
Poliklinik	36	1	-	-	-	37
Yataklı Servis	19	13	6	1	7	46
Yoğun Bakım Ünitesi	4	4	-	8	1	17
Toplam	59	18	6	9	8	100

* Bronkoalveolar lavaj/derin trakeal aspirat/endotrakeal aspirat

İntegron pozitif izolatların klinik örneklerle ve elde edildikleri hastaların poliklinik, servis ve yoğun bakım ünitelerine göre dağılımları Tablo 3'te verildi.

Tablo 3. İntegron pozitif *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının (n=33) örnek türlerine ve hastaların kliniklere göre dağılımı.

	İdrar	Yara	Balgam	Solunum*	Kan	Toplam
Poliklinik	10	2	-	-	-	12
Yataklı Servis	7	3	1	-	2	13
Yoğun Bakım Ünitesi	2	-	-	2	4	8
Toplam	19	5	1	2	6	33

İzolatların antibiyotik direnç oranları ve sınıf 1, 2 ve 3 integron pozitifliği değerlendirildiğinde *K. pneumoniae* izolatlarının 33'ünde (%33) sınıf 1 integron pozitifliği saptandı. Bir izolatta sınıf 1 ve sınıf 2 integron pozitifliği birlikte tespit edilirken sınıf 3 integron pozitifliği saptanmadı. Agaroz jel elektroforezde sınıf 1 ve sınıf 2 integron pozitifliği Şekil 1'de gösterildi.

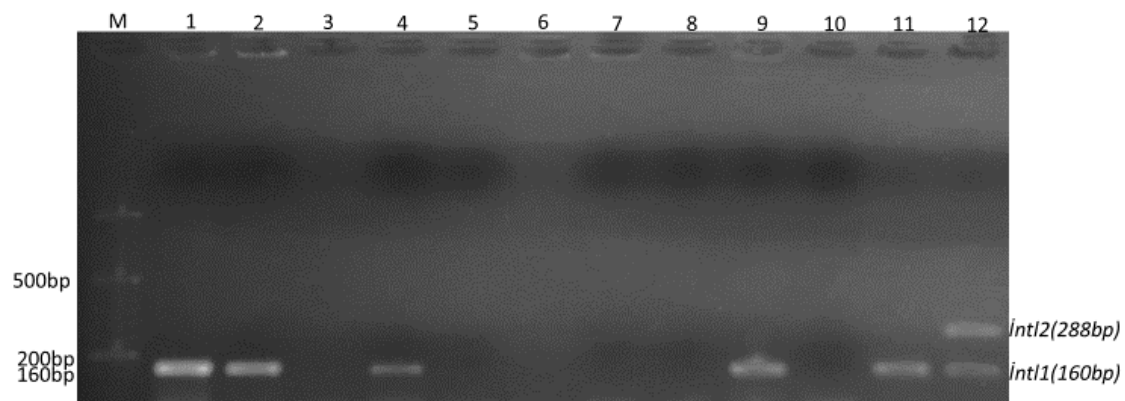
En düşük antibiyotik direnç oranı sırasıyla amikasin (%8), imipenem ve meropenem (%15); en yüksek antibiyotik direnç oranı sırasıyla amoksisiklin/klavulanat (%78) ve sefuroksime (%74) karşı bulundu. İntegron 1 pozitif ve negatif bakterilerin antibiyotik direnç oranları Tablo 4'te verildi.

Tablo 4. Sınıf 1 integron pozitif ve negatif *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direnç oranları [n (%)].

Antibiyotikler	İntegron 1 Pozitif	İntegron Negatif	Toplam	P Değeri
	(n=33)	(n=67)	(n=100)	
	Dirençli (%)	Dirençli (%)	Dirençli (%)	
Amoksisilin/klavulanat	83.3	75	77.7	0.366
Piperasillin/tazobaktam	42.4	42.4	44.0	0.216
Sefepim	56.0	43.8	47.9	0.541
Seftazidim	72.7	58.9	64.0	0.397
Seftriakson	69.7	49.3	56.0	0.05*
Sefuroksim	89.7	64.8	73.5	0.032*
Ertapenem	33.3	26.2	28.6	0.457
İmipenem	21.2	11.9	15.0	0.486
Meropenem	21.2	11.9	15.0	0.414
Gentamisin	30.3	9.0	16.0	0.006*
Amikasin	15.2	4.5	8.0	0.176
Tobramisin	55.6	35	41.4	0.422
Siprofloksasin	72.7	37.3	49.0	0.0001*
Levofloksasin	72.7	37.9	49.5	0.001*
Fosfomisin	22.2	21.1	21.4	1.000
Trimetoprim/ sülfametoksazol	75.8	34.3	48.0	0.0001*

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık; kk: Ki-kare testi

Şekil 1. Sınıf 1 ve sınıf 2 integron pozitifliğinin jel elektroforez görüntüsü.



(M: 50-1000 bp DNA ladder. 1,2,4,9,11. kuyucuklarda sınıf 1 integron pozitif izolatlara ait 160 bp'de bant ve 12. kuyucukta sınıf 1 integron+sınıf 2 integron pozitif izolata ait 160 bp'de ve 288 bp'de bantlar izlenmektedir)

TARTIŞMA

Horizontal gen transferi, genetik materyalin aynı nesildeki bakteriler arasında transferidir. Mobil genetik elemanların horizontal gen transferi bakteriler arasında çoklu ilaç direncinin ortaya çıkmasına, rekombinasyonuna ve yayılmasına en büyük katkısı sağlar. Patojenler arasında fiziksel olarak hareket etme kapasiteleri nedeniyle konak genomları, mobil genetik elemanlar, bakteri topluluklarında yaygın elemanlardır. Bugüne kadar plazmidler, bakteriyofajlar, transpozonlar ve integronlar gibi çeşitli mobil genetik elemanlar tanımlanmıştır. Özellikle integronlar arasında sınıf 1 integronlar kliniklerde antibiyotik direncinin yayılmasına neden olan en yaygın sınıftır⁽⁵⁾. Sınıf 1 integronun yaygınlığı klinik örneklerden izole edilen Gram negatif bakteriler arasında yaklaşık %22 ile 55 arasında değişir⁽¹⁵⁾. Bizim çalışmamızda da sınıf 1 integron pozitifliği %33 ile en yaygın bulduğumuz sınıf olmuştur. Bunu %1 ile sınıf 2 integron pozitifliği takip etmiştir. *Int 2* pozitif olan suş aynı zamanda *int 1* direnç genine sahipti. Sınıf 3 integron pozitifliği tespit edilmemiştir. Wang ve ark.⁽¹⁸⁾ 167 izolatla yaptıkları çalışmalarında sınıf 1 integron pozitifliğini %57 bulmuşlardır. Çin'de yapılan diğer bir çalışmada ise sınıf 1 integron pozitifliği %54 olarak bulunmuştur⁽¹³⁾. Firoozeh ve ark.⁽⁸⁾ İran'da çoklu ilaç dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında sınıf 1 integron pozitifliğini %100 ve sınıf 2 integron pozitifliğini %36.7 o bulmuş, sınıf 3 integron pozitifliği saptamamışlardır.

Türkiye'de sınıf 1, 2 ve 3 integron taşıyan *Enterobacteriaceae* üyeleri ile ilgili çalışmalar yapılmış olsa da klinik izolatlarda özellikle de *K. pneumoniae* örneklerinde yapılan araştırmalar sınırlıdır^(3,11). Ülkemizde *K. pneumoniae* izolatlarında üç integronun (*int 1,2 ve 3* direnç geni) birlikte araştırıldığı yalnızca bir çalışma olduğu görülmüştür⁽⁴⁾. Eraç ve ark.larına⁽⁷⁾ ait çalışmada 10 *K. pneumoniae* suşu değerlendirilmiş, suşların beşinde (%50) sınıf 1 integron varlığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda bir izolatta hem *int1* hem de *int2* tespit etmişlerdir.

Sınıf I integronlar antimikrobiyal direncin yayılmasında önemli rol oynamaktadırlar. Sınıf 1 integronlar aminoglikozitler, beta-laktamlar, kloramfenikol, makrolidler, sülfonamidler, dezenfektanlar ve deksotan gibi 40'tan fazla direnç geni ile ilişkilidirler⁽⁴⁾. Bu çalışmada integron 1 pozitif ve negatif izolatların antibiyotik direnç oranlarını incelediğimizde integron 1 pozitif izolatların integron 1 negatif izolatlara göre trimetoprim/sülfametoksazol, siprofloksasin, levofloksasin, seftriakson, sefuroksim ve gentamisine karşı daha yüksek oranda dirençli olduğu saptanmıştır. Verilerimiz bu konuda yapılan çalışmalarla uyumludur^(2,9,19).

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara neden olan Gram negatif etkenlerdeki karbapenem direnç oranları giderek artmaktadır. Duran ve ark.⁽⁶⁾ 2016-2020 yıllarını kapsayan çalışmalarında *K. pneumoniae* karbapenem direncinin %16 ile %50 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. İlgar ve ark.⁽¹⁰⁾ çalışmalarında ikinci basamak hastanede *K. pneumoniae* karbapenem direnç oranını %66, üçüncü basamak hastanede ise %24 olarak bildirmişlerdir. Son yıllarda ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda, karbapenem direnç oranları %20-51 arasında bildirilmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç oranı %15 bulunmuştur.

Kinolon grubu antibiyotikler, idrar yolu enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilen antibiyotiklerdir. Çalışmamızda siprofloksasin ve levofloksasin direnci %49 bulunmuştur. Naz ve ark.⁽¹²⁾ çalışmalarında poliklinik izolatlarında %35, yataklı servis izolatlarında %57, yoğun bakım servisi izolatlarında %61 direnç oranı bulmuşlardır.

Trimetoprim/sülfametoksazol direnci çalışmamızda %48 bulunmuştur. Çiçek ve ark.⁽⁴⁾ çok merkezli yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde trimetoprim/sülfametoksazole karşı %41.2 direnç saptamışlardır. İntegronlarda sık rastlanan direnç genleri göz önüne alındığında trimetoprim/sülfametoksazole direncin istatistiki olarak anlamlı çıkması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda integron pozitif bulunan izolatların integron gen kasetlerinde bulunan direnç genlerinin tanımlanmamış olması kısıtlılıklardan biridir.

Literatür incelendiğinde ülkemizde klinik örneklerde üreyen diğer *Enterobacterales* üyeleriyle ilgili çalışmalar bulunmasına karşın, çalışmamızın *K. pneumoniae* izolatlarında sınıf 1, 2 ve 3 integron gen varlığının incelendiği en kapsamlı araştırma olduğu görülmüştür. Çalışmamızda; *K. pneumoniae* izolatlarında sınıf 1 integron pozitifliği durumunda, seftriakson, sefuroksim, gentamisin, siprofloksasin, levofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazole karşı direncin yüksek olduğu görülmektedir. Özellikle antibiyotik direnciyle yakından ilişkili olan integron 1'in takibi doğru tedavi şemalarının oluşturulmasına katkıda bulunacaktır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (20.06.2023 / Sayı: E.382581).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by Pamukkale University Non-interventional Clinical Researches Ethics Committee (20.06.2023 / Number: E.382581).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Front Microbiol.* 2021;12:750662. doi: 10.3389/fmicb.2021.750662.
2. Chen J, Li H, Yang J, Zhan R, Chen A, Yan Y. Prevalence and characterization of integrons in multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in Eastern China: A Multiple-Hospital Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(8):10093-105. <https://doi.org/10.3390/ijerph120810093>
3. Çiçek AÇ, Düzgün AÖ, Saral A, et all. Detection of class 1 integron in *Acinetobacter baumannii* isolates collected from nine hospitals in Turkey. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013;3(9):743-7. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(13\)60149-5](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(13)60149-5)
4. Çopur Çiçek A, Sandallı C, Budak EE, et all. İdrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarında sınıf 1 ve sınıf 2 integron gen kasetlerinin karakterizasyonu: Çok merkezli bir çalışma. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(2):175-85.
5. Domingues S, da Silva GJ, Nielsen KM. Integrons: Vehicles and pathways for horizontal dissemination in bacteria. *Mob Genet Elements.* 2012;2(5):211-223. <https://doi.org/10.4161/mge.22967>
6. Duran H, Çeken N, Atik B. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* türlerinde antibiyotik direnci ne durumda? Yoğun bakım ünitesinden beş yıllık analiz. *Fırat Tıp Dergisi* 2022;27(2):116-20.
7. Eraç B, Hoşgör-Limoncu M, Ermertcan Ş, Taşlı H, Aydemir Ş. Prevalence of blaPER-1 and integrons in ceftazidime-resistant Gram-negative bacteria at a university hospital in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2013;66(2):146-8. <https://doi.org/10.7883/yoken.66.146>.
8. Firoozeh F, Mahluji Z, Khorshidi A, Zibaei M. Molecular characterization of class 1, 2 and 3 integrons in clinical multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019;8:59. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0509-3>.
9. Goudarzi, Mehdi, and Hadi Azimi. Dissemination of classes 1, 2, and 3 integrons in *acinetobacter baumannii* strains recovered from intensive care units using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Jundishapur Journal of Microbiology.* 2017;10(5). e13100. <https://doi.org/10.5812/jjm.13100>
10. İlgar T, Kostakoğlu U, Yıldız İE, et all. Yoğun bakım ünitelerindeki sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonlar ve antimikrobiyal direnç: ikinci ve üçüncü basamak hastanenin karşılaştırılması. *ANKEM Derg.* 2023;37(2):49-56. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1349974>
11. Jahanbin F, Marashifard M, Jamshidi S, et all. Investigation of integron-associated resistance gene cassettes in urinary isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Yasuj, Southwestern Iran during 2015-16. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2020;12(2):124-31.
12. Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, et all. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2023;37(1):18-27. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1283517>
13. Liao W, Li D, Liu F, et all. Distribution of integrons and phylogenetic groups among highly virulent serotypes of *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese tertiary hospital. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;21:278-84. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.11.016>.

14. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00088-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
15. Sabbagh P, Rajabnia M, Maali A, Ferdosi-Shahandashti E. Integron and its role in antimicrobial resistance: A literature review on some bacterial pathogens. *Iran J Basic Med Sci.* 2021;24(2):136-42. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.48905.11208>
16. Telli M. *Klebsiella pneumoniae* klinik suşlarında, 2012-2020 yılları arasında karbapenem direnç oranlarındaki değişimin ve direnç genlerinin araştırılması. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2022;52(2):95-102. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.05025>
17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Version 1.0 December 2009–Version 10.0 January 2020. <https://www.eucast.org> (Erişim tarihi 24.10.2023)
18. Wang L, Zhu M, Yan C, et al. Class 1 integrons and multiple mobile genetic elements in clinical isolates of the *Klebsiella pneumoniae* complex from a tertiary hospital in eastern China. *Front Microbiol.* 2023;14:985102. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.985102>
19. White PA, McIver CJ, Rawlinson WD. Integrons and gene cassettes in the Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(9):2658-61. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.9.2658-2661.2001>