

KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARINDA OXA-48 VE KPC VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

İhsan Hakkı ÇİFTÇİ¹, Engin KARAKEÇE¹, Gülşah AŞIK², Tayfur DEMİRAY¹, Halil ER²

¹S.B. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, SAKARYA

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AFYONKARAHİSAR

ÖZET

Son 10 yılda tüm dünyada karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarında artış bildirilmektedir. Çalışmamızda Ocak 2011 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Hastanesi'nde saptanan karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve KPC gen bölgelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya toplam 273 *K.pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. Tanımlama ve antibiyotik duyarlılık testleri konvansiyonel ve Vitek 2 otomatize sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Karbapeneme dirençli saptanan iki izolat üç farklı primer seti ile 23S rRNA, OXA 48 ve KPC gen bölgeleri için araştırılmıştır.

Laboratuvarımızda izole edilen karbapenem dirençli *K.pneumoniae* suşlarının küçük M tipi koloni morfolojileri, EMB agarda zayıf laktoz pozitiflikleri ve üreyi geç hidrolize etmeleri ile konvansiyonel çalışmalarda farklı algılara neden olabileceği gözlenmiştir. Otomatize sistemle *K.pneumoniae* olarak bildirilen izolatların tanımlaması 23S rRNA gen bölgelerinin gösterilmesiyle moleküler olarak doğrulanmıştır. Karbapenem direnciyle ilişkili olarak her iki suşunda OXA-48 gen bölgesine sahip olduğu gözlenmiştir. KPC gen bölgesiyle ilişkili pozitiflik saptanamamıştır.

Sonuç olarak; mevcut veriler *K.pneumoniae* suşları arasında karbapenem direncinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Ancak karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* klinik önemi bütün dünyada artan bir konudur. Sonuçlarımız *K.pneumoniae* suşlarında direnç düzeyi ve mekanizmalarının izlenmesi ihtiyacına işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: karbapenemaz, *Klebsiella pneumoniae*, KPC, OXA-48

SUMMARY

An Investigation on the Presence of OXA-48 and KPC in Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Strains

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates increasingly have been reported worldwide in the past 10 years. In this study; we aimed to investigate OXA-48 and KPC gene regions of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates at Sakarya University Hospital, Sakarya between January 2011 and July 2012.

A total of 273 *K.pneumoniae* isolates were included in this study. Identification and antibiotic susceptibility tests were performed with conventional and Vitek 2 automated system. Two carbapenem-resistant isolates screened using three different primers set to detect 23S rRNA, OXA-48 and KPC gene region.

Carbapenem resistant *K.pneumoniae* isolates, isolated in our laboratory, have been observed that they could cause different perceptions during conventional studies due to their properties of having small M-type colony morphology, having weak positivity of lactose and having late urea hydrolysis. By demonstrating the 23S rRNA gene region of *K.pneumoniae* isolates where defined by automated system; it was accepted that the identification has been confirmed as molecular basis. It was observed that both isolates had OXA-48 gene region in relation to carbapenem resistance. KPC gene regions were not positive in our isolates.

In conclusion; available data concerning carbapenem resistance among *K.pneumoniae* strains are limited but these agents are a matter of increasing clinical concern worldwide. Our results highlighted the need to monitor resistance level and mechanisms among *K.pneumoniae* isolates.

Keywords: carbapenemase, *Klebsiella pneumoniae*, KPC, OXA-48

İletişim adresi: Engin Karakeçe. SB. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, SAKARYA

Tel: (0264) 255 21 06/6224

e-posta: enginkarakece@gmail.com

Alındığı tarih: 17.01.2013, Yayına kabul: 29.03.2013

GİRİŞ

Özellikle son yıllarda ciddi hastane infeksiyonlarına sıklıkla neden olan Gram negatif bakterilerin, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) gelişen infeksiyonların önemli bir kısmından sorumlu olduğu bilinmektedir. Hastanelerde kullanılan invaziv tanı ve tedavi yöntemlerinin özellikle Gram negatif bakteri infeksiyonlarına yatkınlığı artırdığı ifade edilmektedir⁽¹²⁾. Gram negatif bakterilerin hastane infeksiyonlarındaki sıklığının yanısıra artan direnç oranları da önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastanelerde yoğun antibiyotik kullanımı ve direnç genlerinin bakteriler arasında kolayca aktarımı dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

YBÜ’de en sık izole edilen etkenlerden biri olan *K.pneumoniae*, sağlıklı bireylerin solunum yollarında ve dışkıda daha sınırlı olarak % 5-10 oranında bulunmakla birlikte hastanede yatarak tedavi gören hastalarda kolonizasyon oranları artmaktadır. Hastanelerde sıklıkla üriner sistem, alt solunum yolu, safra kesesi ve cerrahi alanda fırsatçı patojen olarak infeksiyona neden olabilmekte ve özellikle çoklu dirençli suşlar karşımıza çıkmaktadır⁽¹²⁾. Yoğun bakım veya hastanede uzun süre kalmanın, bağışık yanıt yetersizliğinin, invaziv araç kullanımının ve çoklu antibiyotik kullanımının dirençli suşların ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörler olduğu bilinmektedir^(1,18,24,25).

Karbapenemleri hidroliz eden beta-laktamazlar karbapenemlerin sık kullanılmasına paralel olarak giderek artan oranlarda bildirilmektedir. *Enterobacteriaceae*’de karbapenemleri hidroliz eden beta-laktamazlar üç farklı (Ambler sınıfı A, B ve D) sınıfa ayrılırlar. Bunlardan sınıf B metallo beta-laktamazlar (MBL) en sık görülen sınıftır. Plasmid aracılı veya kromozomal olarak yayılan sınıf A en yaygın görülen KPC ailesi enzimleridir. Sınıf D karbapenemazlar ise oksasilinaz (OXA) tipi beta-laktamazlardır^(21,23).

K.pneumoniae suşlarında karbapenem dışında diğer beta-laktam antibiyotikleri de hidrolize edebilen ve Ambler Sınıf A’da yer alan KPC ailesi enzimler son yıllarda karbapenem direnciyle ilişkilendirilmiş olup plazmid aracılı veya kromozomal olarak yayıldıkları ifade edil-

miştir^(7,21,23). Karbapenemleri hidrolize edebilen, ülkemizde de *K.pneumoniae* suşlarında oldukça sık saptanan enzimlerden biri Sınıf D içerisinde yer alan serin karbapenemaz OXA-48’dir^(7,8,20,21).

Çalışmamızda, hastanemizde ilk kez karşılaşılan karbapenem dirençli iki *K.pneumoniae* izolatında fenotipik yöntemlerle saptanan karbapenem direncinin genotipik yansımasının moleküler yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

K.pneumoniae suşlarının izolasyonu ve antibiyotik duyarlılık testleri

Çalışmada Ocak 2011 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gelen örneklerden izole edilen 273 *K.pneumoniae* suşu değerlendirilmiştir. Nefroloji ve dahiliye kliniklerinde takip edilen iki hastadan ilk 5 gün içinde infeksiyon şüphesiyle gönderilen kan ve trakeal aspirat örneklerinden izole edilen karbapenem dirençli iki *K.pneumoniae* suşu çalışmaya dahil edilmiştir. Kanlı ve “eosin-metylene-blue” (EMB) agara yapılan ekimler 18-24 saat 37°C’de inkübasyona bırakılmıştır. Tanımlama ve antibiyotik duyarlılık test çalışmaları Vitek2 (BioMérieux, France) otomatize sistemi ile yapılmıştır. Her iki suşun da EMB agarda ilk 24 saatte laktoz negatif olması (36 saatte pozitifleşmiştir) dolayısıyla tanımlama ve duyarlılık çalışmaları konvansiyonel yöntemlerle tekrarlanmıştır. Suşların karbapenem direnci CLSI önerileri doğrultusunda minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) sonuçları ile doğrulanmıştır⁽⁹⁾.

23S rRNA, OXA-48, KPC genlerinin araştırılması

Moleküler çalışmalar için DNA izolasyonu hücre zarı parçalayıcı tampon (% 1 Triton X 100, 10 mM Tris HCl, 100 mM NaCl, 1 mM EDTA) ilavesini takiben kaynatılarak gerçekleştirilmiştir. Moleküler tanımlama için *K.pneumoniae* 23S rRNA (GenBank No: X87284.1) gen bölgesine özgül primerler kullanılarak gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) uygulanmıştır. Antibiyotik direncinin moleküler profili OXA-48 (GenBank No: AFXH01000001.1)

ve KPC (GenBank No:AF297554) gen bölgelerine spesifik primerlerle qPCR aracılığı ile belirlenmiştir. Gerçekleştirilen üç PCR için kullanılan primerler Primer 3 Plus programı kullanılarak Gene Bank referans numaraları verilen gen bölgeleri için F ve R primerler dizayn edilmiştir. Elde edilen primer dizileri için aynı BLAST analizleri yapılmıştır. Çalışmada kullanılan primerler Tablo 1'de verilmiştir. Tüm qPCR çalışmaları Fluorion (iontek, Türkiye) cihazında Maxima SYBR Green/ROX qPCR (Fermantas, USA) karışımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PCR reaksiyonu, 95°C'de 5 dak, 35 döngü 95°C'de 30 s, 54°C'de 30 s, 72°C'de 10 s ve final reaksiyonu için 72°C'de 3 dakika şeklinde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan primerler.

Gen bölgesi	Primerler	Gene Bank Referans no
23S rRNA	F-5' CACCGGGTTGCGGACAGTG 3' R-5' CCCCTCAATTCTCCAGCGCC 3'	X87284.1
KPC	F-5' CGGAACCATTCGCTAAACTC 3' R-5' GGCGCGTTATCACTGTATT 3'	AF297554
OXA-48	F-5' TTGGTGGCATCGATTATCGG 3' R-5' GAGCACTCTTTTGTGATGGC 3'	AFXH01000001.1

tir. Negatif kontrol olarak *K.pneumoniae* ATCC 9590 kullanılmıştır. OXA-48 ve KPC pozitif kontrolleri için laboratuvar arşivinde bulunan ve daha önceden pozitif olduğu bilinen suşlara ait DNA'lar kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastanemizde farklı zamanlarda, farklı kliniklerde tedavi görmekte olan iki hastadan izole edilen karbapenem dirençli *K.pneumoniae* suşları değerlendirilmiştir. Laboratuvarımızda izole edilen ve otomatize sistem tarafından karbapenem dirençli *K.pneumoniae* olarak tanımlanan (Vitek2 ile detay raporuna göre % 95 ve % 97 mükemmel tanımlama elde edilmiştir) iki suşun küçük M tipi koloni morfolojileri dikkat çekici bulunmuş, konvansiyonel yöntemlerle tekrarlanan testlerde tanımlama ve antibiyogram sonuçları teyit edilmiştir. GSBL (genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz) pozitif olan her iki suşa ait veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Moleküler analizlerde her iki suşta da *K.pneumoniae*'ya özgül primerlerle 23S rRNA

Tablo 2. *K.pneumoniae* suşlarının moleküler, tanımlama ve antibiyotik duyarlılık test sonuçları.

Moleküler testler	I. suş		II. suş		ATCC 9590		
	Kon ^a	Oto ^b	Kon	Oto	Kon	Oto	
23S rRNA		Pozitif		Pozitif		Pozitif	
KPC		Negatif		Negatif		Negatif	
OXA-48		Pozitif		Pozitif		Negatif	
TT ^c	Koloni	Küçük M	-	Küçük M	M	-	
	Laktoz	Geç pozitif	Pozitif	Geç pozitif	Pozitif	Pozitif	
Üre	Üre	Geç pozitif	Pozitif	Geç pozitif	Pozitif	Pozitif	
	ADT ^d	MIK (µg/ml)	ADT	MIK (µg/ml)	ADT	MIK (µg/ml)	
Antibiyotikler	Sefazolin	Di ^e	≥ 64	Di	≥ 64	Du	≤ 8
	Sefoksitin	Di	≥ 64	Di	≥ 64	Du	≤ 8
	Sefepim	Di	≥ 64	Di	≥ 64	Du	≤ 8
	Ertapenem	Di	≥ 8	Di	≥ 8	Du	≤ 0.5
	Meropenem	Di	8	Di	8	Du	≤ 1
	İmipenem	Di	4	O	2	Du	≤ 1
	Gentamisin	Du ^f	≤ 1	Du	≤ 1	Du	≤ 4
	Amikasin	O ^g	≤ 2	Di	≥ 64	Du	≤ 16
	Netilmisin	O	4	Di	≥ 32	Du	≤ 8
	Tigesiklin	Du	1	Du	1	Du	≤ 2
	Seftazidim	Di	≥ 64	Di	≥ 64	Du	≤ 8
	Seftriakson	Di	≥ 64	Di	≥ 64	Du	≤ 8
Siprofloksasin	Di	≥ 4	Di	≥ 4	Du	≤ 1	
Levofloksasin	Di	≥ 8	Di	≥ 8	Du	≤ 2	

^aKon: Konvansiyonel sistem, ^bOto: Otomatize sistem, ^cTanımlama testleri, ^dAntibiyotik duyarlılık test sonuçları, ^eDi: Dirençli,

^fDu: Duyarlı, ^gO: Orta duyarlı

pozitif bulunarak tanımlama moleküler olarak doğrulanmıştır. KPC için yapılan moleküler çalışmalarda sadece kontrol suşunda pozitiflik saptanmış, hastalardan izole edilen suşlarda KPC pozitifliğine rastlanmamıştır. OXA-48 için yapılan moleküler çalışmalarda hem kontrol suşunun hem de hastalardan izole edilen iki suşun pozitif olduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Antibiyotiklere dirençli hastane infeksiyon etkeni *Enterobacteriaceae* üyeleri arasında *K.pneumoniae*'nin artan saptanma oranları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de dikkat çekici boyutlara ulaşmıştır. Bu suşlarla oluşan infeksiyonlarda karbapenemler, geniş spektrumları ve beta-laktamazların birçoğuna oldukça dayanıklı olmaları nedeniyle genellikle ilk seçenek ajanlardır. Ancak etkili antibiyotikler olarak bildirilen ve tedavi amaçlı kullanılan meropenem ve imipenemin kontrolsüz kullanımı direnç sorununu da beraberinde getirmiştir^(2,8,26).

Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* ilk kez 1997'de Amerika, 2001 yılında da ülkemizden izole edilen bir suştan bildirilmiştir^(19,22). Ardından değişik tarihlerde karbapenem dirençli *K.pneumoniae* hastane epidemilerinin bildirimleri yapılmıştır⁽¹⁵⁾. Başlangıçta yurtdışından yapılan bildirimlere kıyasla karbapenem dirençli etkenlerin neden olduğu infeksiyonların ülkemizde daha sık meydana geldiği ifade edilmektedir. Ülkemizde 2000-2003 yılları arası yapılan çok merkezli MYSTIC çalışmasında Gram negatif bakterilerin meropeneme % 99.3, imipeneme % 97.6 duyarlı olduğu belirlenmiştir⁽¹⁷⁾. Yine 2007 yılında yapılan çok merkezli HİTİT çalışmasında *K.pneumoniae* suşlarında imipenem direnci % 3.2 olarak bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* oranı CDC National Healthcare Safety Network 2008 verilerine göre A.B.D.'de % 3.6-10.8 olarak bildirilirken⁽¹³⁾, EARRS verilerinde Avrupa'da % 0.6 olarak bildirilmiştir⁽¹⁶⁾.

K.pneumoniae suşlarında karbapenemleri de içeren beta-laktam antibiyotiklere karşı direncin ana mekanizması, kromozom veya plazmid tarafından kodlanan beta-laktamaz üretimidir.

K.pneumoniae'nin ürettiği plazmid kökenli karbapenemazlar olan KPC beta-laktamazlar sadece karbapenemlere değil, ayrıca piperasilin-tazobaktam, üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere, florokinolonlara ve aminoglikozidlere karşı çoklu antibiyotik direnç gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. KPC ilk kez ABD'de tanımlanmış ve KPC ile oluşan salgın başlıca merkezi New York olmak üzere ABD'de bildirilmiştir^(25,28). Yaptığımız literatür taramalarında ülkemizde KPC üreten *K.pneumoniae* suşu varlığına dair bir bildirim rastlanmamıştır. Çalışmamızda da KPC pozitifliği saptanamamıştır.

K.pneumoniae suşlarında OXA-48 ilk olarak 2001 yılında Türkiye'den izole edilen bir suşta gösterilmiş, ardından artan sıklıkla yapılan bildirim söz konusu olmuştur. Ülkemizde Gülmez ve ark.⁽¹⁵⁾ Ankara ve Elazığ'da iki farklı merkezde imipenem tedavisi almış iki hastadan izole edilen karbapenem dirençli iki *K.pneumoniae* suşu rapor etmişlerdir. Carrer ve ark.⁽⁸⁾ İstanbul'da bir üniversite hastanesinde OXA-48 üreten karbapenem dirençli *K.pneumoniae* suşu ile oluşan hastane kaynaklı salgın bildirmişlerdir. Aktaş ve ark.⁽¹⁾ 2004-2005 yılları arasında beş aylık dönemde izole edilen 162 *K.pneumoniae* suşu içinde meropenem tedavisi almış, uzun süre hastanede yatış öyküsü olan iki çocuk hastaya ait suşlarda OXA-48 pozitifliği saptamışlardır. Us ve ark.⁽²⁷⁾ 2004-2007 yılları arasında izole edilen suşlarda yaptıkları çalışmada % 26.9 (7/26), Aşık ve ark.⁽³⁾ 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada % 18.6 (22/118) oranını, Biçmen ve ark.⁽⁶⁾ 2012 yılında yaptıkları yaklaşık dört yıllık bir analizde 238 OXA-48 pozitif *K.pneumoniae* suşu gözlediklerini bildirmişlerdir. Yurtdışında yapılan çalışmalarda da farklı coğrafik bölgelerden OXA-48 üreten *K.pneumoniae* suşları bildirilmiştir^(4,5,10,11,18).

Bizim çalışmamızda hastanemizden izole edilen karbapenem dirençli *K.pneumoniae* suşunda önceki çalışmalarla uyumlu olarak OXA-48 pozitifliği saptanmış, KPC pozitifliği gösterilememiştir. İki suşun farklı zamanlarda ve farklı kliniklerden izole edilmiş olması dolayısı ile salgın düşünülmemiştir.

Sonuç olarak; karbapenem dirençli OXA-48 pozitif *K.pneumoniae* suşlarının küçük M tipi koloni morfolojileri, zayıf laktoz pozitiflikleri ve

üreyi geç hidrolize etmeleri ile konvansiyonel çalışmalarda farklı algılara neden olabileceği akılda tutulmalı, otomatize sistem ile alınan OXA-48 ya da KPC pozitif sonuçların olumlu olmakla birlikte doğrulanması gereği unutulmamalıdır.

Verilerimiz bizim hastanemiz için *K.pneumoniae* suşları arasında karbapenem direncinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Ancak karbapenem dirençli *K.pneumoniae* klinik önemi dünya çapında artan bir konudur ve sonuçlarımız *K.pneumoniae* suşları arasında direnç düzeyi ve mekanizmalarının izlenmesi ihtiyacına işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persist in *Klebsiella pneumoniae* in İstanbul, Turkey, *Chemotherapy* 2008; 54(2):101-6.
<http://dx.doi.org/10.1159/000118661>
PMid:18303258
- Aktaş Z, Satana D, Kayacan Ç et al. Carbapenem resistance in Turkey: repeat report on OXA-48 in *Klebsiella pneumoniae* and first report on IMP-1 beta-lactamase in *Escherichia coli*, *Afr J Microbiol Res* 2012;6(17):3874-8.
- Aşık G, Er H, Şahin M, Ünal Z, Demirörs A, Altındiş M. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında OXA-48 geninin varlığının araştırılması, 10. Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, Poster no.16, İstanbul (2012).
- Bell JM, Mathai D, Jones RN, Turnidge JD. Emergence of OXA-48 carbapenemases among *Klebsiella* spp from India, 50 th Intersci, Conf Antimicrob Agents Chemother, Amerikan Society for Microbiology, Poster no.C2-650, Boston (2010).
- Benouda A, Touzani O, Khairallah MT, Araj GF, Matar GM. First detection of oxacillinase mediated resistance to carbapenems in *K.pneumoniae* from Morocco, *Ann Trop Med Parasitol* 2010;104(4): 327-30.
<http://dx.doi.org/10.1179/136485910X12743554760108>
PMid:20659393
- Biçmen M, Sarı A, Gülay Z. OXA-48 karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae üyelerinin klonal ilişkilerinin araştırılması, Antimikrobik Kemoterapi Günleri Kitabı, Poster no.48, İstanbul (2012).
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(3):969-76.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
PMid:19995920 PMCID:2825993
- Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay A, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48 positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in İstanbul, Turkey, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(8):2950-4.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01672-07>
PMid:18519712 PMCID:2493117
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performans Standart for antimicrobial Susceptibility Testig. Twentieth Informational Supplement, M100- S20, Wayne, PA (2010).
- Cuzon T, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Huang TD, Nordmann P. Plasmid encoded carbapenem hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem susceptible *K.pneumoniae* strain from Belgium, *Antimicrob Agent Chemother* 2008;52(9): 3463-4.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00543-08>
PMid:18644970 PMCID:2533501
- Cuzon G, Naas T, Lesenne A, Benhamou M, Nordmann P. Plasmid mediated carbapenem hydrolyzing beta-lactamase OXA-48 in an imipenem susceptible *K.pneumoniae* strain from Tunisia, *Int Antimicrob Agent* 2010;36(1):91-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jantimicag.2010.02.014>
PMid:20356714
- Erdem B. Enterobacteriaceae, "Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji" kitabında s.471-515, Güneş Kitabevi, Ankara (1999).
- European Antimicrobial Resistance Surveillance System, <http://www.hpsc.ie/hpsc/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistanceSurveillanceSystemEARSS/> (accessed in February 2011).
- Gur D, Hascelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in Gram negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007, *J Chemother* 2009;21(4):383-9.
PMid:19622455
- Gülmez D, Woodford N, Palepou MF 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(6): 523-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jantimicag.2008.01.017>
PMid:18339523
- Hidron AI, Edwards JR, Patel J et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens asso-

- ciated 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.
<http://dx.doi.org/10.1086/591861>
PMid:18947320
17. Korten V, Ulusoy S, Zarakolu P, Mete B. Antimicrobial resistance surveillance over a 4-year period (2000-2003) in Turkey: results of the MYSTIC Program, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59(4):453-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.016>
PMid:17888609
18. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64(Suppl 1):29-36.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp255>
PMid:19675016
19. MacKenzie FM, Forbes KJ, Doraia John T, Amyes SG, Gould IM. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Lancet* 1997; 350(9080):783.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62567-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62567-6)
20. Maltezou HC. Metallo-beta-lactamases in Gram negative bacteria: introducing the era of panresistance? *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(5):405.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.09.003>
PMid:19095416
21. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Emerg Infect Dis* 2011;17(10):1791-8.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1710.110655>
PMid:22000347 PMCID:3310682
22. 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.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004>
PMid:14693513 PMCID:310167
23. Quenaan AM, Bush K. Carbapenemases; the versatile beta-lactamases, *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):440-58.
<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00001-07>
PMid:17630334 PMCID:1932750
24. Samra Z, Ofir O, Iishtzinsky Y, Madar Shapiro L, Bishara J. Outbreak of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-3 in tertiary medical centre in Israel, *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(6):524-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.024>
PMid:17931835
25. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality, *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(3):1028-33.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01020-07>
PMid:18086836 PMCID:2258527
26. Somer A, Aktaş Z, Kayacan ÇB ve ark. Çocuk yoğun bakım ünitesinde OXA-48 üreten karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*, 23. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, Poster no.71, Çeşme (2008).
PMCID:3057183
27. Us E, Tekeli A, Akan ÖA, Dolapçı İ, Şahin F, Karahan ZC. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2004-2007 yılları arasında izole edilen karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarının moleküler epidemiyolojisi, *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(1):1-10.
PMid:20455393
28. Yigit H, Quenaan AM, Anderson GJ et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*, *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(4):1151-61.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001>
PMid:11257029 PMCID:90438