

Providencia rettgeri'de OXA-48 ve NDM-1 Karbapenemaz Genlerinin Birlikte Üretimi: İlk Bildirim

Co-Production of OXA-48 and NDM-1 Carbapenemases in *Providencia rettgeri*: the First Report

Barış OTLU¹, Yusuf YAKUPOĞULLARI¹, Nafia Canan GÜRSOY¹, Yücel DUMAN¹,
Yaşar BAYINDIR², Mehmet Sait TEKEREKOĞLU¹, Yasemin ERSOY²

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

¹ Inonu University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Malatya, Turkey.

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya.

² Inonu University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Malatya, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 17.02.2018 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 15.07.2018

ÖZ

Ülkemiz, OXA-48 benzeri karbapenemaz üreten *Klebsiella* ve *Escherichia coli* için endemik bir bölge olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda *Enterobacteriaceae* türleri arasında bu direncin yayıldığı veya diğer karbapenemazlarla birlikte ortaya çıktığı görülmektedir. Bu çalışmada, OXA-48 ve NDM-1 karbapenemazları birlikte üreten iki *Providencia rettgeri* izolatı bildirilmektedir. Nisan 2017 tarihinde, hastanemizin yanık ünitesinde yatarak tedavi gören 68 yaşında kadın hastanın idrar kültüründe ve Kasım 2017 tarihinde aynı üniteye yatan 35 yaşında erkek hastanın enfekte yanık yarasında kolistin ve tigesiklin dışında tüm antibiyotiklere dirençli olan *P.rettgeri* izole edilmiştir. İzolatların imipenem ve meropenem minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) $\geq 32 \mu\text{g/ml}$; kolistin ve tigesiklin MİK düzeyleri ise sırasıyla 1 ve $0.5 \mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiştir. Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile her iki izolatın $bla_{\text{OXA-48}}$ ve $bla_{\text{NDM-1}}$ karbapenemaz ve bla_{TEM} genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz genleri taşıdığı saptanmış ve DNA dizileme yöntemi sonrası TEM tipi beta-laktamaz geninin $bla_{\text{TEM-1}}$ olduğu tespit edilmiştir. "Pulsed field gel electrophoresis (PFGE)" analizi sonucunda aynı birimde, yaklaşık yedi aylık bir zaman aralığı ile farklı hastalardan elde edilen bu iki *P.rettgeri* izolatının aynı genotipte olduğu görülmüştür. Hastaların tıbbi öyküleri ve çevre kültürlerinin geriye doğru analizi sonrasında, *P.rettgeri* suşunun iki hasta arasında bulaşını açıklayabilecek bilgiye ulaşılamamıştır. Hastaneye ait enfeksiyon kontrol önlemlerinin güçlendirilmesi sonrasında son olgunun tanımlanmasından günümüze üç aydan fazla bir süre içinde çevre kültürlerinde ve klinik örneklerde yeni bir *P.rettgeri* izolasyonu saptanmamıştır. Bu çalışmada, günümüze kadar sadece üç *Enterobacteriaceae* türünde bildirilmiş olan OXA-48 ve NDM-1 karbapenemaz birlikteliğinin horizontal olarak diğer türlere de yayıldığı ve klonal yayılımla hastanelerde büyüyecek bir sorun olma potansiyeli

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Yusuf Yakupoğulları, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 44000, Malatya, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 505 278 2275, **E-posta (E-mail):** yusufyakoup@yahoo.com

gösterdiği vurgulanmıştır. Moleküler epidemiyolojik yöntemlerin etkili kullanımı, bu tür nadir ancak tedavisi sorunlu olabilecek patojenlerin hastanede yayılımını aydınlatabilecek dinamiklerinin saptanması için önemli bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: *Providencia rettgeri*; OXA-48; NDM-1 karbapenemaz.

ABSTRACT

Our country is the epicenter of the OXA-48-like carbapenemase-producing *Klebsiella* and *Escherichia coli*; and in the recent years, the concern has been increasing due to both spreading of this resistance to other members of *Enterobacteriaceae* family and acquiring other carbapenemases by the OXA-48-producing strains. In this study, OXA-48 and NDM-1 co-production was presented in *Providencia rettgeri*. Two *P. rettgeri* strains that were resistant to all antimicrobials except colistin and tigecyclin, were isolated from two patients in the burn unit of our hospital, including one from the urine sample of a 68 years female in April 2017, and the other from a burn wound swab of a 35 years old male, in November 2017. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of the isolates for imipenem and meropenem were measured as ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$; and for colistin and tigecyclin were 1 ve 0.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Multiplex PCR analysis showed that both strains were carrying $bla_{\text{OXA-48}}$ and $bla_{\text{NDM-1}}$ carbapenemases, and bla_{TEM} extended spectrum beta-lactamase genes. By using DNA sequence analysis, the TEM gene was typed as $bla_{\text{TEM-1}}$. The Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) analysis indicated that these two strains which were consecutively isolated from two different patients in a single unit within about seven months were genetically indistinguishable. No significant data that could explain the spread of these isolates was obtained from our retrospective analysis of the medical records including the results of environmental surveillance cultures, and patients' history. Nevertheless, hospital infection control committee enforced the infection control measures in that unit, and no further isolation was observed within three months period following the last isolation, neither from environmental nor from clinical samples. With this study, it was emphasized that the co-production of OXA-48 and NDM-1 carbapenemases which was reported from only three *Enterobacteriaceae* species up to date was ongoing for spreading to other species by using horizontal route, and also showing a potential to be a growing problem in the hospitals, by clonal expansion (vertical route). Effectively using of the molecular epidemiological methods will provide useful data to better understand the transmission dynamics of such rare, but problematic species in hospitals.

Keywords: *Providencia rettgeri*; OXA-48; NDM-1 carbapenemase.

GİRİŞ

Providencia rettgeri, hareketsiz, gram-negatif basil olup diğer dört *Providencia* türü olan *Providencia alcalifaciens*, *Providencia heimbachae*, *Providencia rustigiani* ve *Providencia stuartii* ile birlikte insan kolon florasının bir üyesi olarak kabul edilmektedir¹. *Providencia* türleri nadir görülen insan patojenleri olup özellikle hastanede yatan hastalarda idrar yolu enfeksiyonuna neden olmaları ve çoklu antibiyotik direnci taşımaları nedeniyle klinik öneme sahiptir².

Karbapenemler gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılan en etkili beta-laktam antibiyotiklerdir. Karbapenemleri hidrolize eden beta-laktamazların üretimi bakterilerin bu antibiyotiklere karşı direnç gösterebilmesi için tek başına yeterli olabilen en etkin mekanizmadır. OXA-48 benzeri karbapenemazlar, ilk olarak 2001 yılında ülkemizde izole edilen bir *Klebsiella pneumoniae* suşunda³, bir metallo beta-laktamaz olan NDM tipi beta-laktamaz enzimi ise 2009 yılında Hindistan'dan seyahatten dönen İsveçli bir turistin idrar kültüründe elde edilen *K. pneumoniae* suşunda saptanmıştır⁴. Günümüze kadar, OXA-48 veya NDM-1 karbapenemaz üretimi birkaç *P. rettgeri* suşunda saptanmış olmakla birlikte,

bu iki enzimi birlikte üreten izolat bildirimini henüz yapılmamıştır. Bu çalışmada, hastanemizin yanık ünitesinde farklı tarihlerde yatan iki hastanın klinik örneğinden izole edilen, OXA-48 ve NDM-1 karbapenemazın birlikte üretildiği ilk *P.rettgeri* suşu sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Altmış sekiz yaşında kadın hasta aleve maruz kalma sonrası sol bacağına tüm vücut alanının %4'ünü oluşturan ikinci derece yanık nedeniyle 11 Nisan 2017 tarihinde hastanemiz yanık ünitesine yatırıldı. Diyabet ve hipertansiyonu olan hastaya debridman ve deri grefti işlemleri uygulandı. Yatışının 10. gününde, hastanın idrar yolu enfeksiyonu şikayetlerinin olması üzerine yapılan idrar kültüründe karbapeneme dirençli *P.rettgeri* üretti. Rutin duyarlılık testlerinde tüm antibiyotiklere dirençli olan izolata imipenem ve meropenem MİK değerlerinin $\geq 32 \mu\text{g/ml}$; tigesiklin ve kolistin MİK değerlerinin ise sırasıyla 1 ve $0.5 \mu\text{g/ml}$ olduğu saptandı. Bunun üzerine hastanın tedavisine tigesiklin eklendi ve klinik semptomları tamamen kaybolan hastanın bir hafta sonra yapılan kontrol idrar kültüründe herhangi bir üreme gözlenmedi.

Olgu 2

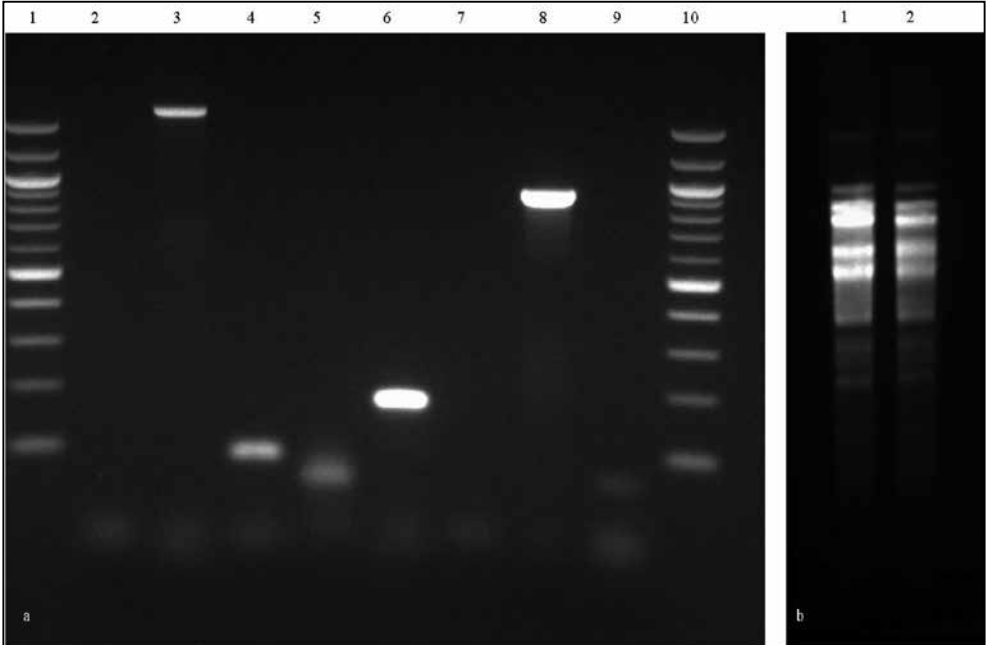
Otuz beş yaşında erkek hasta, iş yerinde elektrik akımına kapılma ve sonrasında el-biselerinde tutuşma oluşması sonucu sağ üst ekstremitte ve sağ omuzunda tüm vücut alanının %15'ini kapsayan ikinci derece yanık nedeniyle 30 Eylül 2017 tarihinde hastanemiz yanık ünitesine yatırıldı. Hastaya günlük yara debridmanı ve pansumanı yapıldı ve gerektiğinde hidroterapi ve "split thickness" deri grefti uygulandı. Hastanın yatışının 34. gününde sepsis bulguları gelişmesi üzerine ampirik olarak meropenem ve flukonazol tedavisi başlandı. Yatışın 46. gününde hastanın yanık yarasından alınan kültürde karbapeneme dirençli *P.rettgeri* izole edildi. Enfeksiyonun halen debride edilebilecek derecede yüzeysel olması ve hastanın yanık nedeniyle böbrek fonksiyonlarının bozulma riski yüksek olduğundan sistemik antibiyotik tedavisinden kaçınıldı ve günlük debridman, pansuman ve antimikrobiyal içeren solüsyon ve pomadlar ile topikal meç tedavisi uygulandı. Sonraki günlerde hastanın yara enfeksiyonu bulguları kayboldu ve takip eden kontrol kültürlerinde üreme saptanmadı.

Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri

İzolatların tanımlanması amacıyla konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler kullanıldı¹. Laktoz ve H₂S negatif, gaz oluşturmayan, sitrat, indol, üreaz ve metil kırmızısı testleri pozitif olan gram-negatif basiller MicroScan WalkAway 96 Plus (Beckman Coulter Inc., ABD), Vitek MS IVD V3.0 (Bio Mériex, Fransa) ve Maldi Tof MS otomatize tanımlama sistemiyle *P.rettgeri* olarak tanımlandı. Üretilen her iki izolata *P.rettgeri* olduğu 16S rDNA dizileme yöntemiyle doğrulandı. Bu amaçla, "broad-range eubacterial" primerler kullanılarak (p8FPL 5' AGT TTG ATC ATG GCT CAG-3' p806R 5'-GGA CTA CCA GGG TAT CTA AT-3') 16S rDNA'ya özgül yaklaşık 800 baz çiftlik (bp) bölge polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltıldı ve amplikonların dizi analizi Bigdye Terminator V3.1 cycle sekansla-

ma kiti kullanılarak ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, ABD) cihazında yapıldı. Elde edilen diziler "National Center for Biotechnology Information Database"de (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) yer alan BLAST (Basic Local Alignment Tool) sunucusu kullanılarak veri bankasında kayıtlı diğer izolatlarla karşılaştırıldı. Dizilerin tür düzeyinde tanımlanmasında E-değeri 0.0 ve maksimum benzerlik oranları %99'un üzerinde olan veriler kullanıldı.

Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST kriterlerine göre disk-difüzyon yöntemiyle gerçekleştirildi⁵. İzolatların imipenem ve meropenem MİK düzeyleri antibiyotik gradiyent testi (Bio Mérieux, Fransa) ile, kolistin ve tigesiklin MİK düzeyleri ise sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı. Multipleks PCR yöntemi ile izolatlarda *bla*_{OXA-48}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM} beta-laktamaz genleri araştırıldı. TEM geninin tiplendirilmesi, ABI Prism 310 Genetic Analyser (Applied Biosystems, ABD) cihazı kullanılarak DNA dizileme yöntemi ile gerçekleştirildi. İzolatlar arasındaki klonal ilişki, "Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE)" yöntemi ile daha önce tanımlanmış olan protokol kullanılarak araştırıldı⁶. İzolatlarda uygulanan multipleks PCR ve PFGE analizlerine ait jel görüntüleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. İzole edilen iki *P.rettgeri* için yapılan multipleks PCR analizi jel görüntüsü (a) ve PFGE jel görüntüsü (b). **Multipleks PCR:** 1: 100 bp DNA moleküler ağırlık belirteci; 2: *bla*_{IMP}; 3: *bla*_{VIM}; 4: *bla*_{NDM-1}; 5: *bla*_{KPC}; 6: *bla*_{OXA-48}; 7: *bla*_{CTX-M}; 8: *bla*_{TEM}; 9: *bla*_{SHV}; 10: 100 bp DNA moleküler ağırlık belirteci. **PFGE:** 1: *P.rettgeri* (Nisan 2017 izolatı); 2: *P.rettgeri* (Kasım 2017 izolatı).

TARTIŞMA

Enterobacteriaceae türleri gerek hastanelerde yatarak tedavi görmekte olan hastalarda gerekse de toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda sık saptanan etkenlerdendir. Bu tür bakterilere karşı kullanılan son seçenek beta-laktam antibiyotikler karbapenemler olup bu ilaçlar, tekli tedavide uygulanabilmeleri, hemen hemen tüm vücut bölgelerine etkin olarak dağılım gösterebilmeleri, göreceli olarak düşük yan etkileri ve neredeyse tüm yaş gruplarında kullanılabilir olmaları nedeniyle klinik uygulamada oldukça önemli avantajlar sağlamaktadır. Dolayısıyla enterik basillerde son yıllarda gittikçe yaygınlaşan karbapenem direnci büyük bir tedavi sorununu da beraberinde getirmektedir.

Günümüze kadar *Enterobacteriaceae* türlerinde, A-D moleküler sınıflarından olmak üzere yaklaşık 26 farklı karbapenemaz üretimi bildirilmiş olup bunlardan OXA-48, KPC ve NDM tipi enzimler tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir⁷. OXA-48 benzeri karbapenemazlar D grubu beta-laktamazlardan olup 60-70 kb'lık konjugatif bir plazmid (Incl/M plazmid) üzerinde taşınan *Tn1999*-benzeri transpozonlarla (*Tn1999-Tn1999.5*) aktarılmaktadır. Genellikle başka bir direnç determinantının taşınmadığı bu plazmidin *Enterobacteriaceae* türlerinin ortak mobil genetik elemanı olduğu kabul edilmekte ve bu ailenin farklı türleri arasında hızlı yayılım gösterebilme kapasitesini göstermektedir⁸. Diğer taraftan, 2013 yılında bir *Escherichia coli* suşunda kromozoma entegre olmuş plazmid kökenli OXA-48 geni saptanmış ve böylelikle bu direncin farklı bir yayılım mekanizması gösterebileceği de anlaşılmıştır⁹.

Günümüze kadar, OXA-48 benzeri karbapenemazların toplam 11 varyantı tanımlanmış olup bunlardan klasik OXA-48 en sık görülenidir. Bu enzimler tüm penisilinlere karşı yüksek hidrolitik etkiye sahip olmasına rağmen karbapenemlere karşı düşük düzey (MİK= 4-8 µg/ml) direnç sağlamaktadır¹⁰. Yapılan çalışmalarda *K.pneumoniae* ve *E.coli* suşlarında OXA-48 üretimine eşlik eden dış membran proteininde defekt olduğunda in vitro testlerde imipenem MİK düzeyinin yükselerek direnç sınırını aştığı bildirilmiştir¹¹. OXA-48 benzeri karbapenemazlar halen Avrupa kıtası, Akdeniz havzası ve Ortadoğu ülkelerinde endemik olarak bulunmakta ve ülkemiz OXA-48'in epidemiyolojik merkezi olarak kabul edilmektedir¹².

New Delhi metallo-beta-laktamazlar (NDM), B grubu metallo-beta-laktamazlar arasında sınıflandırılmakta olup EDTA ile inhibisyon gösterir. NDM, tüm penisilinleri ve karbapenemleri yüksek düzeyde hidrolize etme potansiyeline sahiptir. İlk kez saptanmasından günümüze kadar geçen sürede bu enzimin toplam 17 farklı varyantı tanımlanmış olup bunlardan NDM-2 ve NDM-14 dışındaki türler günümüze kadar yalnız *K.pneumoniae* ve *E.coli*'de bildirilmiştir. NDM-1, farklı plazmid ve kromozoma entegre olarak aktarılmakla birlikte *Enterobacteriaceae* içindeki neredeyse tüm yayılımından *Tn3000* transpozonlarının sorumlu olduğu saptanmıştır¹³. NDM türü beta-laktamazlar, son yıllarda özellikle Güney Asya, Ortadoğu ve Avrupa kıtası (OXA-48'den sonra ikinci en sık) ülkelerinde bulunan *Enterobacteriaceae* türlerine yayılım göstermiş ve ülkemizde de orta düzeyde sık rastlanan bir karbapenem direnç mekanizması haline gelmiştir¹².

Son yıllarda *Enterobacteriaceae* türlerinde OXA-48 ve NDM-1 karbapenemazların birlikteliği ile ilgili çalışmalarda artış olması dikkat çekicidir. İlk bildirimler, 2013 yılında *K.pneumoniae* üremesi olan iki ayrı olgu sunumunda Fas ve Tunus'ta yapılmıştır^{14,15}. Dördüncü olgu ise 2015 yılında ülkemizden bildirilmiştir. Kılıç ve Baysallar¹⁶ tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada, Şanlıurfa'da hastanede yatmakta olan bir hastadan izole edilen *K.pneumoniae* suşunda OXA-48 ve NDM-1 karbapenemazların birlikte bulunduğu bildirilmiştir. Bundan bir yıl sonra, ülkemizin doğusunda bulunan bir üniversite hastanesinin yoğun bakım biriminde OXA-48 ve NDM-1 birlikte üreten ve aynı zamanda uluslararası hipervirülan ST258 klonunun tek lokus varyantı olan ST11 tipine ait *K.pneumoniae* suşunun neden olduğu salgın ortaya çıkmış ve bu epidemik suşun kolistin de dahil olmak üzere tüm antibiyotiklere direnç gösterdiği belirlenmiştir. Sepsis ve pnömoni tanısı ile takip edilen beş hastada salgın suşuna bağlı gelişen enfeksiyon tedavi edilemeyerek ölümüne neden olmuştur¹⁷. Çalışmamızın gerçekleştiği merkezde 2016 yılında tamamlanan bir uzmanlık tezinde hastanemizde 2012-2014 yılları arasında izole edilen karbapeneme dirençli *K.pneumoniae* suşlarının direnç genleri araştırılmış ve çalışmaya alınan toplam 70 izolatin dördünde OXA-48 ve NDM-1 birlikteliği saptanmıştır¹⁸. Dolayısıyla bu direncin ülkemizdeki boyutunun tahmin edilenden daha büyük olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarında bu iki genin birlikteliğinin öncelikli olarak araştırılmasının sorunun gerçek boyutunu ortaya koymada faydalı veriler sağlayacağı öngörülmektedir. Günümüze kadar OXA-48 ve NDM-1 birlikteliği çoğunlukla *K.pneumoniae*'da saptanmış olmakla birlikte, *E.coli*'de¹⁹ ve *Citrobacter freundii*'de²⁰ de bildirilmiştir.

Bu çalışmada, hastanemizin yanık ünitesinde yedi ay ara ile yatan iki hastadan enfeksiyon etkeni olarak elde edilen *P.rettgeri* izolatlarında saptanan OXA-48 ve NDM-1 birlikteliği sunulmuştur. Laboratuvar kayıtlarımıza bakıldığında, hastanemizin *P.rettgeri* izolasyon sıklığının oldukça az olması (8 izolat/2017 yılı) ve aynı zamanda bu izolatların hastanemizde saptanan ilk karbapenem dirençli *P.rettgeri* suşu olması nedeniyle yapılan araştırmada bu suşun ilk izole edildiği hastanın uzun yıllardır ilimizde ikamet eden bir vatantaş olduğu ve son aylarda önemli bir yolculuk hikayesinin olmadığı saptanmıştır. Ayrıca, hastanın bulunduğu yanık ünitesinde göçmen hasta yatışının sık olmasına rağmen daha önce bu birimde böylesi bir izolasyonun olmamasının suşun hastanemize dışarıdan gelmiş olabilme olasılığını zayıflattığı düşünülmüştür. Bu veriler ışığında, ilk hastada izole edilen *P.rettgeri*'nin, hastanemiz florasında yıllardır bulunduğunu bildiğimiz OXA-48- ve NDM-1-pozitif gram-negatif enterik bakterilerden bu genleri kazanarak karbapenem dirençli hale evrilmiş olma olasılığı mevcuttur.

Diğer taraftan, aynı birimde Kasım 2017 tarihinde izole edilen ilk suşun, Nisan 2017 tarihinde saptanan suş ile çok yakın klonal ilişkili olması ise bu ikinci olgunun, birinci olgu ile ilişkili olarak etkenin devam eden bir yayılım sürecinin sonucu olduğu düşünülmüştür. Bu durum, bu çalışma kapsamında açıklanması gereken ikinci hususu oluşturmuştur. Bu amaçla, hastane enfeksiyonu kontrol komitesinin yanık ünitesinde bu süre zarfında

yapmış olduğu çevre sürveyans kültürü sonuçları incelenmiş, ancak çevre kültürlerinde bir *P.rettgeri*'nin saptanmadığı görülmüştür. Bununla birlikte, bu sürveyans kültürü çalışmalarında ünite içindeki fiziksel ortamın her alanından çok sayıda örnek toplanmasına karşın, sınırlı sayıdaki personel ve yatan hastadan vücut kültürü alınmış olması, bu patojenin ünite içindeki olası yayılım dinamiğini doğru bir şekilde açıklayabilmemizi engellemiştir. Bu durum, bu çalışmanın bildirmemiz gereken en önemli sınırlılığını oluşturmuştur. Ancak yine de, enfeksiyon kontrol komitesi birim içindeki kontrol önlemlerini güçlendirme kararı almış ve son izolasyondan itibaren geçen üç ay boyunca hastanemizde bu suş bir daha izole edilmemiştir.

Bu çalışmada, OXA-48 ve NDM-1 birlikteliğinin bu güne kadar bildirilmiş *Enterobacteriaceae* türleri dışında *P.rettgeri* suşunda ilk kez görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada, göreceli olarak nadir saptanan *P.rettgeri*'nin olası direnç gelişimi ve yayılım dinamikleri açıklanmaya çalışılmıştır. OXA-48 ve NDM-1 birlikteliği ve bu direncin yayılımında görülen artışta etkili olan dinamiklerin moleküler düzeyde ve detaylı olarak araştırılmasına gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Washington W Jr, Koneman EW. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
2. Sagar S, Narasimhaswamy N, D'Souza J. *Providencia rettgeri*: an emerging nosocomial uropathogen in an indwelling urinary catheterised patient. J Clin Diagn Res 2017; 11(6): DD01-DD02.
3. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(1): 15-22.
4. Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*_{NDM-1}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(12): 5046-54.
5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf (Erişim: 16 Şubat 2016).
6. Durmaz R, Otlu B, Koksall F, et al. The optimization of a rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for the typing of *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. Jpn J Infect Dis 2009; 62(5): 372-7.
7. Lee CR, Lee JH, Park KS, Kim YB, Jeong BC, Lee SH. Global dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, genetic context, treatment options, and detection methods. Front Microbiol 2016; 13(7): 895.
8. Carattoli A. Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(6): 2227-38.
9. Beyrouthy R, Robin F, Cougnoux A, et al. Chromosome-mediated OXA-48 carbapenemase in highly virulent *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2013; 68(7): 1558-61.
10. Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, et al. In vitro activity of imipenem against carbapenemase-positive *Enterobacteriaceae*: SMART global surveillance program 2008-2014. J Clin Microbiol 2017; 55(6): 1638-49.
11. 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.

12. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015; 20: 45.
13. Campos JC, da Silva MJ, dos Santos PR, et al. Characterization of Tn3000, a transposon responsible for *bla*_{NDM-1} dissemination among *Enterobacteriaceae* in Brazil, Nepal, Morocco, and India. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59(12): 7387-95.
14. Barguigua A, El Otmani F, Lakbakbi El Yaagoubi F, et al. First report of a *Klebsiella pneumoniae* strain coproducing NDM-1, VIM-1 and OXA-48 carbapenemases isolated in Morocco. *APMIS* 2013; 121: 675-7.
15. Ben Nasr A, Decré D, Compain F, Genel N, Barguieil F, Arlet G. Emergence of NDM-1 in association with OXA-48 in *Klebsiella pneumoniae* from Tunisia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4089-90.
16. Kilic A, Baysallar M. The first *Klebsiella pneumoniae* isolate co-producing OXA-48 and NDM-1 in Turkey. *Ann Lab Med* 2015; 35(3): 382-3.
17. Guducuoglu H, Gursoy NC, Yakupogullari Y, et al. Hospital outbreak of a colistin-resistant, NDM-1- and OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*: high mortality from pandrug resistance. *Microb Drug Resist* 2017.
18. Özdemir H, Yakupoğulları Y. Bir üniversite hastanesinde karbapenem dirençli *klebsiella pneumoniae* suşlarında karbapenem direnç genlerinin moleküler analizi ve suşların klonal ilişkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı Tez Merkezi, Tez No: 462368. 2017.*
19. Dortet L, Cuzon G, Ponties V, Nordmann P. Trends in carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, France, 2012 to 2014. *Euro Surveill* 2017; 22 (6). pii: 30461.
20. De Geyter D, Blommaert L, Verbraeken N, et al. The sink as a potential source of transmission of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in the intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control* 2017; 6: 24.