

E. coli ve Klebsiella Suşlarında Antibiyotik Direnci

Dr. Serap Pamukçuoğlu

Afyon Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları

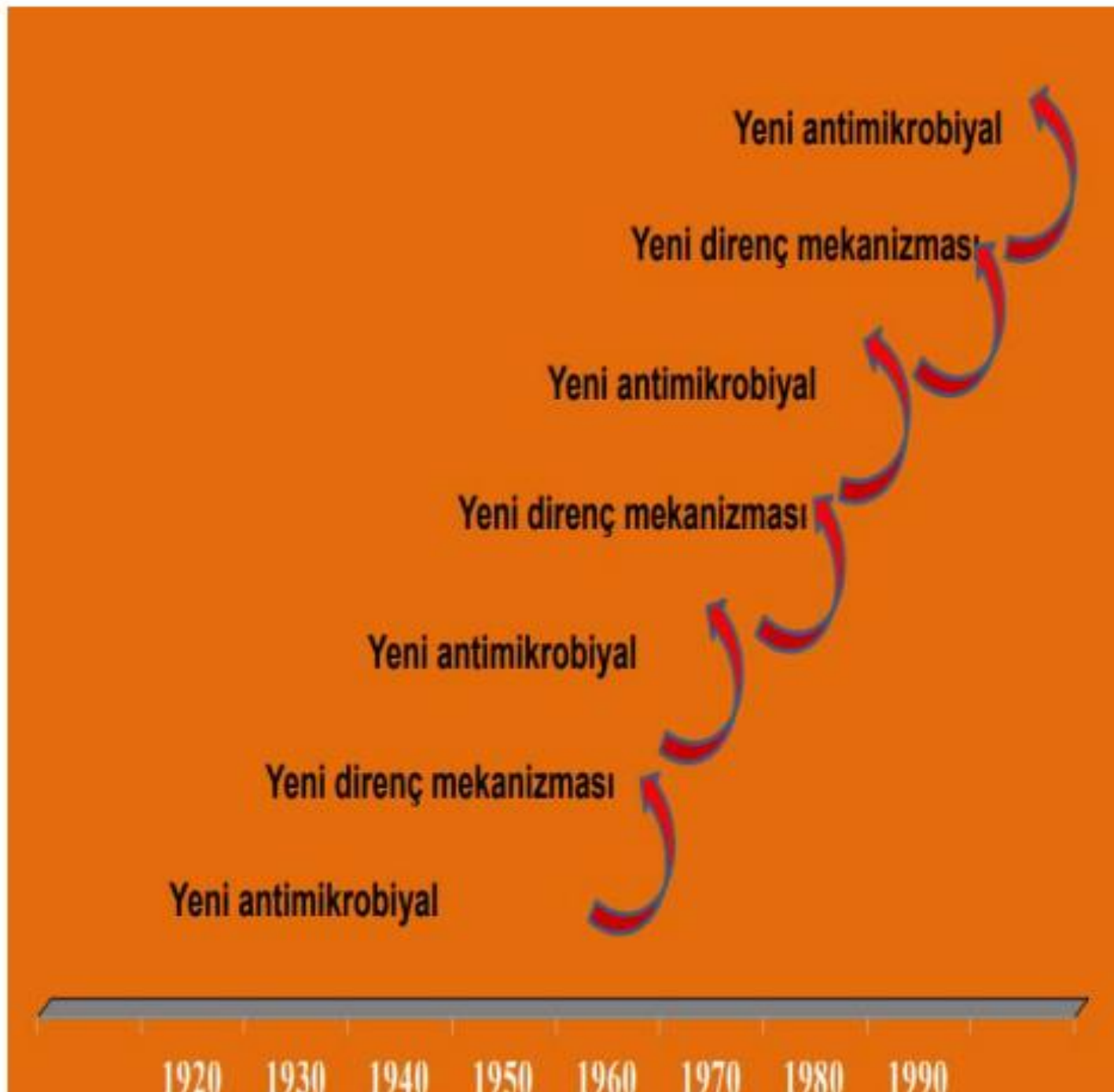
İlk antibiyotik ve sonrası.....

1939 da penisilinler saf olarak elde edildiğinde büyük umutlar doğurmuş ancak hemen ardından 1940 da Abraham ve Chain'in penisilinazı bulması ile umutlar kırılmıştır. Takiben bir sürü yeni antibiyotik geliştirilmiş ancak mikroorganizmalar bulunan her antibiyotiğe yeni bir yolla direnç geliştirmeyi başarmıştır.



Antimikrobiyal direnç antibiyotiklerin keşfi ile birlikte fark edilmiştir.





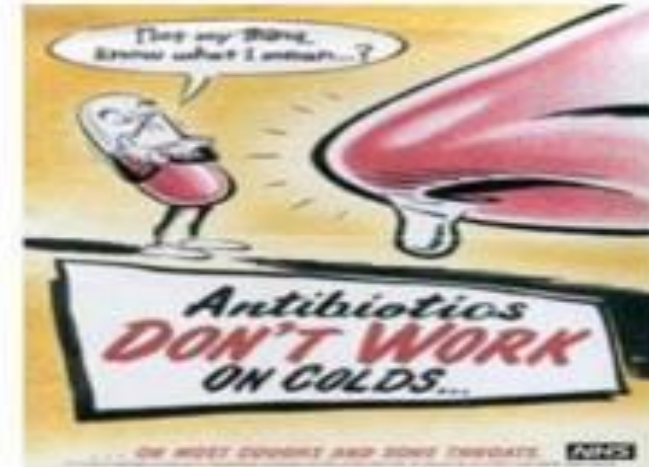
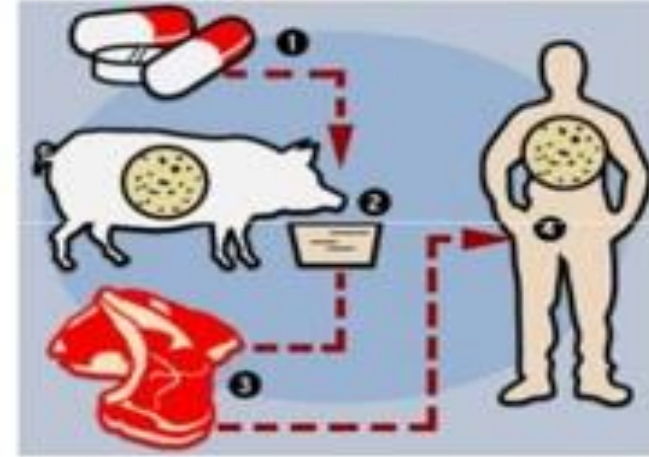
Penicillin-R <i>Staphylococcus</i>	1940	1943	Penicillin
		1950	Tetracycline
		1953	Erythromycin
Tetracycline-R <i>Shigella</i>	1959	1960	Methicillin
Methicillin-R <i>Staphylococcus</i>	1962		
Penicillin-R pneumococcus	1965	1967	Gentamicin
Erythromycin-R <i>Streptococcus</i>	1968	1972	Vancomycin
Gentamicin-R <i>Enterococcus</i>	1979		
		1985	Imipenem and ceftazidime
Ceftazidime-R <i>Enterobacteriaceae</i>	1987		
Vancomycin-R <i>Enterococcus</i>	1988		
Levofloxacin-R pneumococcus	1996	1996	Levofloxacin
Imipenem-R <i>Enterobacteriaceae</i>	1998		
XDR tuberculosis	2000	2000	Linezolid
Linezolid-R <i>Staphylococcus</i>	2001		
Vancomycin-R <i>Staphylococcus</i>	2002	2003	Daptomycin
PDR <i>Acinetobacter</i> and <i>Pseudomonas</i>	2004/5		
Ceftriaxone-R <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2009	2010	Ceftaroline
PDR- <i>Enterobacteriaceae</i>			
Ceftaroline-R <i>Staphylococcus</i>	2011		

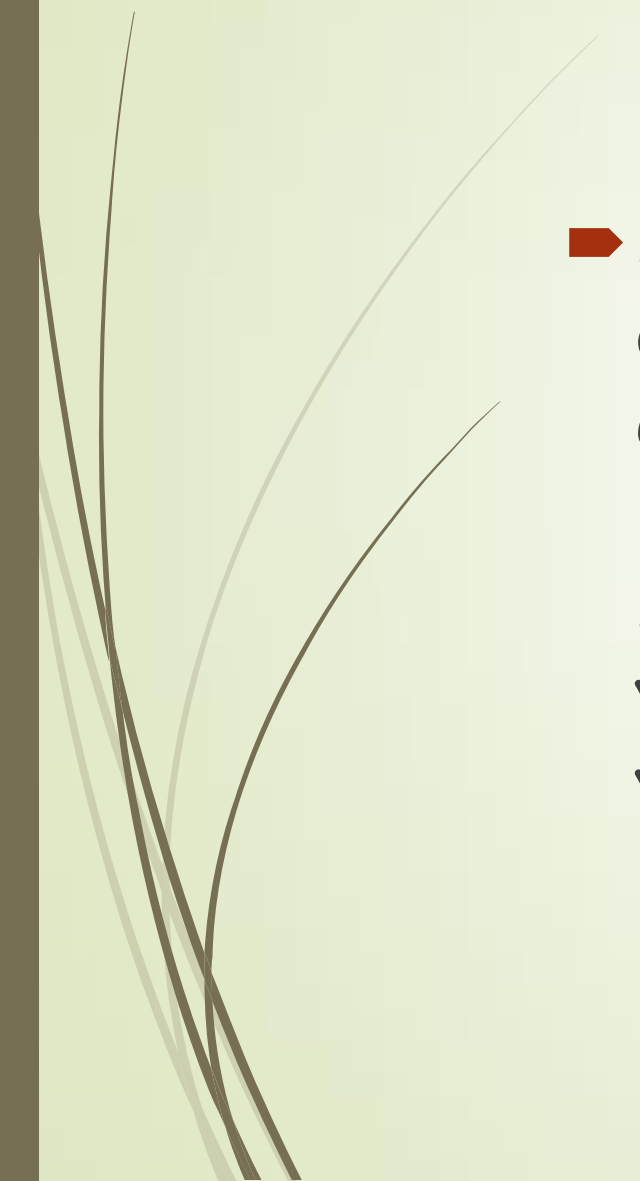
Bakteriler ve Direnç

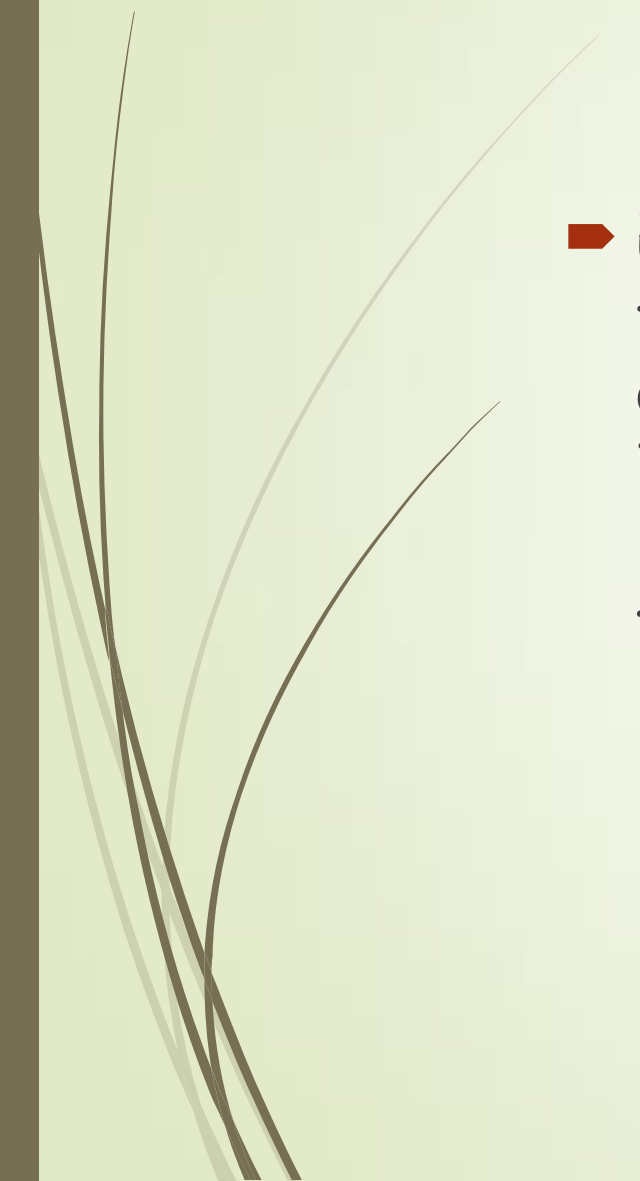
- Bakterilerin antibiyotiklere direnç geliştirmesi küreselleşmiş bir sorun olup, özellikle hastane infeksiyonlarında tedaviyi zorlaştıran, mortaliteyi ve tedavi maliyetlerini artıran önemli bir unsurdur. Bu kapsamda; gram-negatif bakterilerdeki direncin çok hızlı yayılması özellikle yoğun bakımlarda, kullanımdaki antibiyotiklerin hemen hepsine dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açarak son derece tehlikeli gelişmelere neden olmaktadır.

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ

- Antibiyotik direnci, tüm dünyada ve ülkemizde halk sağlığı açısından ciddi bir tehdittir.
- Antibiyotiklerin hem insan sağlığı hem de tarım ve hayvancılık sektörlerinde uygunsuz kullanımı, göçler, uluslararası yolculuklar, hijyen eksikliği gibi birçok konu bu sorunun artık küresel bir sorun haline gelmesine neden olmaktadır.



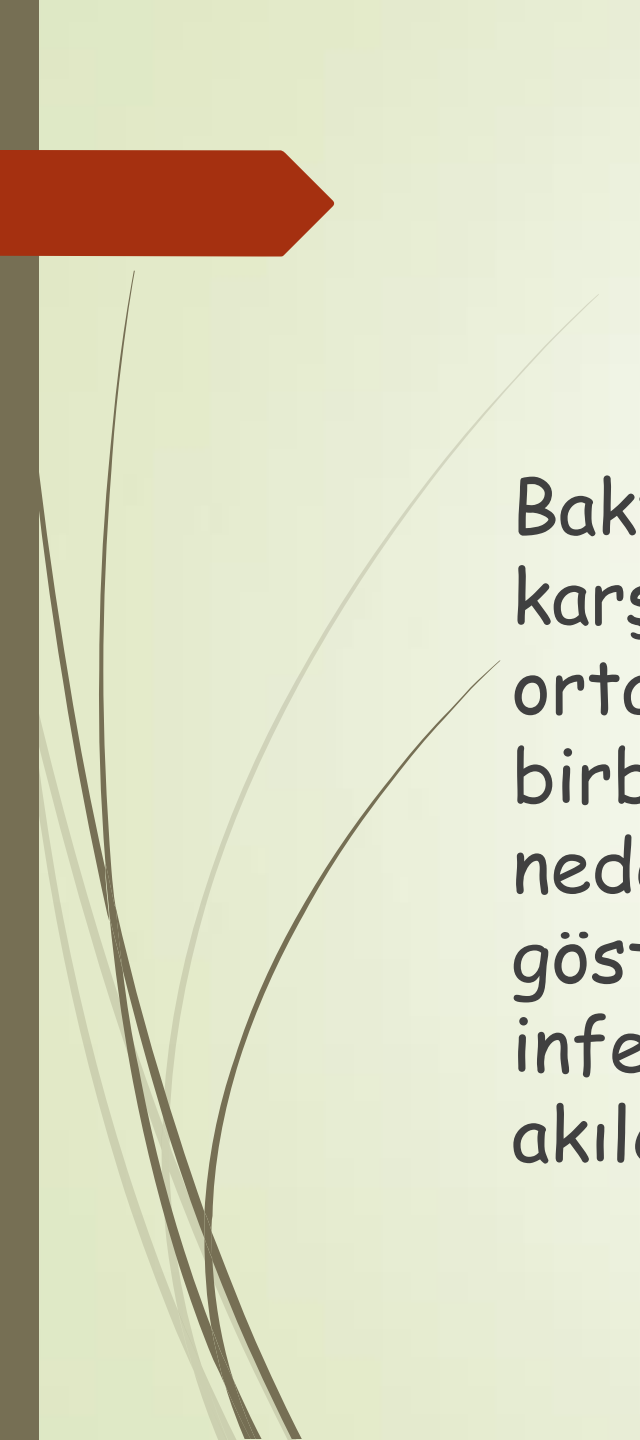
- 
- 
- Sağlık hizmetleri ile ilişkili infeksiyonlarda klinik önemi olan gram-negatif bakteriler; enterobakteriler (özellikle Klebsiella türleri ve Escherichia coli), Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii'dir. Bu bakterilerin yüksek düzeyde dirençli suşları dünyanın her yerinde dikkat çekici sıklıkta saptanmaktadır.

- 
- 
- Enterobacteriaceae, insan ve hayvanların intestinal florasında bulunan heterojen bir bakteri ailesidir ve klinik örneklerden patojen olarak sıkça izole edilmektedir. Toplum kaynaklı basit infeksiyonlardan tıbbi bakımla ilişkili komplike, tedavisi zor infeksiyonlara kadar geniş bir klinik tablo oluşturabilirler.



Gram-negatif bakterilerde en sık saptanan direnç mekanizmaları şunlardır:

- • Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi,
- • Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon,
- • Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması (dış membran proteinlerinde değişiklikler),
- • Efluks pompası.



Bakteriler bir antibiyotiğe yada antibiyotik sınıfına karşı bir yada bir çok mekanizmayı kullanabilir yada ortaya çıkan bir tek değişiklik farklı ajanlara hatta birbirini ilgisi olmayan ilaçlara karşı çoğul dirence neden olabilir. Bu nedenle çoğul antibiyotik direnci gösteren patojenleri sınırlandırmak için etkin infeksiyon kontrolü yanı sıra varolan antibiyotiklerin akılcı kullanımı çok önemlidir.

Antibiyotikleri Parçalayan Enzimlerin Üretimi

En sık ve önemli direnç mekanizması, beta-laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen beta-laktamaz enzimi üretimidir. Beta-laktamazlar her bakteride görülmekle birlikte aslında gram-negatif bakteriler arasında önem kazanmaktadır. Esas olarak periplazmik aralıkta bulunur. Sayıları yüzlerle ifade edilebilen türde beta-laktamaz tanımlanmış olup, çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır.



Gram-negatif bakterilerde günümüzde klinik olarak ciddi sorun oluşturabilecek üç tür beta-laktamaz önemlidir:

- 1. GSBL (Ambler sınıf A ve D),
- 2. Kromozomal indüklenen enzimler: AmpC (Ambler sınıf C),
- 3. Karbapenemazlar (en sık KPC-MBL-OXA)



GSBL

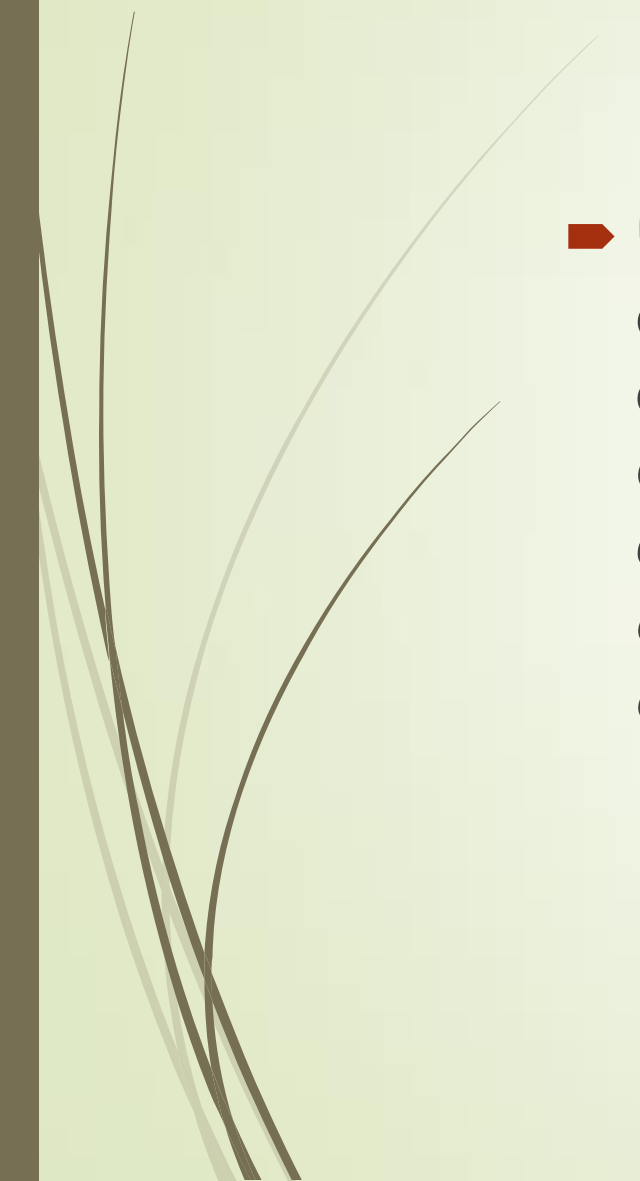
Özellikle E.coli ve K. pneumoniae türlerinde görülen ve beta laktamaz enziminin yapısındaki değişiklikle ortaya çıkan genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) direncin boyutunu daha da önemli hale getirmektedir. Çünkü GSBL; penisilinler sefoksitin dışında tüm sefalosporinler ve aztreonam direncine de neden olmaktadır.

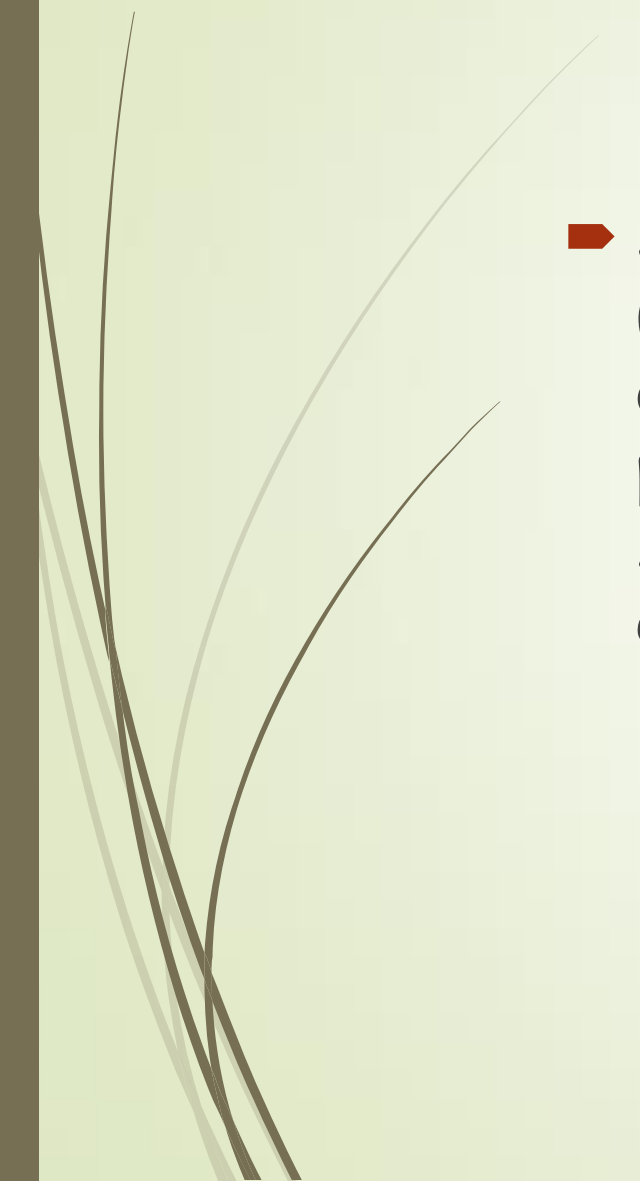
- 
- 
- GSBL 'nin önemli bir özelliği de bu enzimleri kodlayan genlerin plazmid veya transpozonlarla aktarılıyor olması ve özellikle hastane ortamında hızla yayılmasıdır.
 - Bunların da yanısıra GSBL üreten bakteriler genellikle çoğul dirençli olup tetrasiklin aminoglikozid kotrimaksazol ve kloramfenikol gibi beta laktam grubundan olmayan antibiyotiklere de dirençlidir.

TABLE
19-2Ambler Classification of β -Lactamases

Class	Active Site	Enzyme Type	Substrates	Examples
A	Serine	Penicillinases		
		Broad-spectrum	Benzylpenicillin, aminopenicillins, carboxypenicillins, ureidopenicillins, narrow-spectrum cephalosporins	PC1 in <i>Staphylococcus aureus</i> TEM-1, SHV-1 in <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , and other gram-negative bacteria
		Extended-spectrum (ESBL)	Substrates of broad-spectrum plus oxymino- β -lactams (cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) and aztreonam	In Enterobacteriaceae: TEM-derived, SHV-derived, CTX-M-derived; PER-1, VEB-1, VEB-2, GES-1, GES-2, IBC-2 in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		Carbapenemases	Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems	KPC-1, KPC-2, KPC-3 in <i>K. pneumoniae</i> ; NMC/IMI, SME family
B	Metallo- β -lactamases (Zn^{2+})	Carbapenemases	Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems	IMP, VIM, GIM, SPM, SIM lineages in <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
C	Serine	Cephalosporinases	Substrates of extended-spectrum plus cephamycins	AmpC-type enzymes in Enterobacteriaceae, <i>Acinetobacter baumannii</i>
D	Serine	Oxacillinases		
		Broad-spectrum	Aminopenicillins, ureidopenicillins, cloxacillin, methicillin, oxacillin, and some narrow-spectrum cephalosporins	OXA-family in <i>P. aeruginosa</i>
		Extended-spectrum	Substrates of broad-spectrum plus oxymino- β -lactams and monobactam	OXA-derived in <i>P. aeruginosa</i>
		Carbapenemases	Substrates of extended-spectrum plus cephamycins and carbapenems	OXA-derived in <i>Acinetobacter</i> spp.

Adapted from Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new β -lactamases. *N Engl J Med*. 2005;352:380-391.

- 
- 
- Ülkemizden bildirilen verilere göre yatan hasta örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'de GSBL oranları sırasıyla %20-44 ve %24-64 arasında değişmektedir . Söz konusu suşlar hastane enfeksiyon etkenleri olarak izole edildiğinde oranlar hayli yükselip *E. coli* için %80'ler, *Klebsiella spp.* %90'lar seviyelerine çıkmaktadır.

- 
- 
- SENTRY antimikrobiyal sürveyans programı verilerine göre (2009-2011), pnömoni nedeniyle hastanede yatan hasta örneklerinden izole edilen Klebsiella spp. suşlarında GSBL pozitiflik oranları Amerika Birleşik Devletleri için %19,5, Avrupa ve Akdeniz bölgesi için ise %35,1 olarak tespit edilmiştir

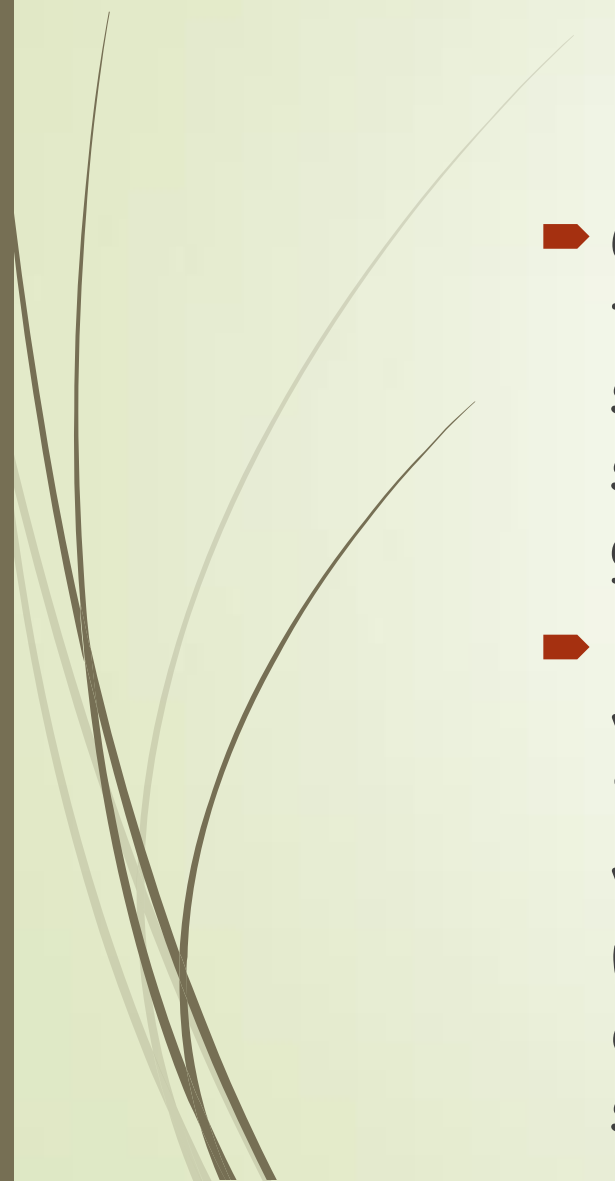
- 
- 
- Çeşitli yöntemlerle yurt dışında GSBL varlığını araştıran çalışmalarda *E. coli*'de bu oran %5-25, *K. pneumoniae*'de %11-37 arasında bulunmuştur

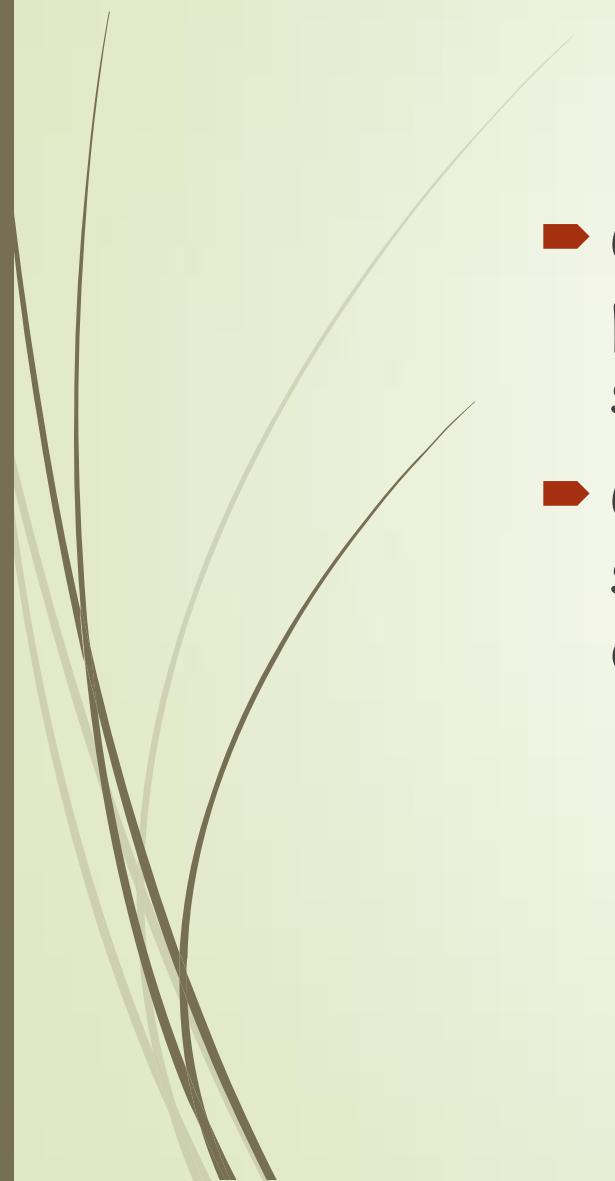


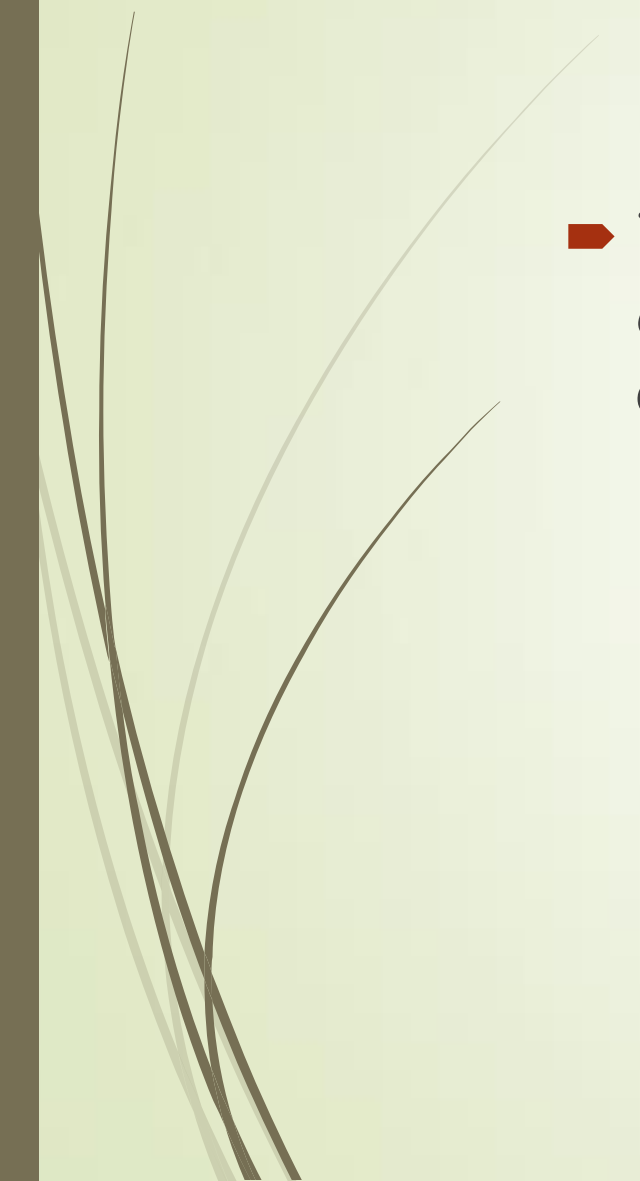
Güdücüoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada poliklinik ve kliniklerden gelen örnekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, klinik örneklerden izole edilen *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının GSBL üretiminin sırasıyla %47 ve %63, polikliniklerden izole edilen suşlarda sırasıyla %18 ve %30 olduğu saptanmıştır (11).

Beta laktam-beta laktamaz inhibitörleri

- HITIT sürveyans çalışmasında *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sefoperazon-sulbaktama karşı direnç oranları sırasıyla %6 ve %18, piperasilin-tazobaktam için %10 ve %22 olarak belirlenmiştir. Kuzucu ve arkadaşları , GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında sefoperazon-sulbaktam direncini sırasıyla %34 ve %54, piperasilin-tazobaktam direncini %41 ve %68 bulmuşlardır. Uzun ve arkadaşları GSBL üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında sefoperazon-sulbaktam direncini sırasıyla %64 ve %87, piperasilin-tazobaktam direncini %50 ve %62 oranlarında bulmuşlardır.

- 
- 
- GSBL üreten bakterilerde direnç genlerinin, plazmid, transpozon ve integronlar aracılığıyla aktarımı nedeniyle, sıklıkla florokinolon, tetrasiklin ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi ilaçlara çapraz direnç yaygın olarak gözlenebilmektedir.
 - Temiz ve arkadaşlarının çalışmasında, GSBL üreten E. coli ve K. pneumoniae izolatlarında sırasıyla kinolon direnci %66.7 ve %85, trimetoprim-sülfametoksazol direnci %100 ve %80 oranında bulunmuştur. Uzun ve arkadaşları GSBL üreten E. coli ve K. pneumoniae izolatlarında kinolon direncini sırasıyla %88 ve %92, trimetoprim-sülfametoksazol direncini %93 ve %77 olarak rapor etmişlerdir.

- 
- 
- Görgeç ve arkadaşları , GSBL-pozitif E. coli ve K. pneumoniae suşlarında levofloksasin direncini %65 olarak saptamışlardır.
 - GSBL-pozitif E. coli ve Klebsiella izolatlarında siprofloksasin direncini Kuzucu ve arkadaşları %72 ve %46 oranlarında saptamıştır.

- 
- 
- Trimetoprim-sulfametoksazol için ise ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda *K. pneumoniae* izolatlarında %65-80 oranlarında direnç bildirilmiştir.



AmpC

- Karbapenemler ve sefepim dışındaki tüm beta laktamları hidrolize eden sefalosuporinazlar
- Beta laktamaz inhibitörlerinden etkilenmemektedir (klavulanik asit tazobaktama duyarlı değildir)



AmpC

- Kromozomal ve plazmid kökenli
- Bazıları indüklenebilirler:
kromozomal kökenliler

Plazmid kökenli AmpC

- 1989
- Plazmid üzerinde diğer direnç genleri de bulunur (örneğin GSBL)
Sıklıkla çoğul dirençlidirler.

Plazmid kökenli AmpC

➤ En sık *K. pneumoniae* *E. coli* *Salmonella* spp. *Proteus mirabilis* gibi

➤ İBL özelliği bulunmayan türlerde

3. kuşak sefalosporinlerin yanısıra sefoksitin ve beta laktamaz inhibitörlerine

de direnç varsa !!!!!!!.....düşünülmelidir.

Plasmid kökenli AmpC tanımlanması

- İBL özelliği bulunmayan türlerde
sefoksitin ve beta-laktamaz inhibitörü R
seftazidim sefotaksim R sefepim S
seftazidim sefotaksim R ama GSBL negatif
ise
düşünülmeli
(GSBL ile beraber olabilir)



Plasmid kökenli AmpC tanımlanması

➤ Fenotipik yöntemler

E test AmpC

Kloksasilin ve Boronik asit türevleri ile disk kombinasyonları

Moleküler yöntemler

CRE Tanım

- Karbapenemlerin en azından birisine duyarlılık kaybolacak MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ veya zon $\text{çapı} \leq 22 \text{ mm}$ (ertapenem için $\leq 21 \text{ mm}$)

VE

- Sonraki slayttaki kriterlerden birisi



CRE Tanım

A. Karbapenemaz Fenotipik testlerden birisi pozitif (örn., Modified Hodge veya Carba NP)

VEYA

B. En az 3 karbapeneme duyarlı olmayacak MIC ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ veya zon $\text{çapı} \leq 22$ mm (ertapenem için ≤ 21 mm)

VEYA

C. Karbapenemaz gen marker pozitifliği

- **Örn:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi Metallo-beta lactamase (NDM), Verona Integron-Encoded Metallo-beta-lactamase (VIM), Oxacillinase-48 (OXA-48), Imipenemase Metallo-beta-lactamase (IMP)

CRE neden önemli?

- Yüksek mortaliteye sahip enfeksiyonlara neden olabilir (%50 aşan)
- Bir çok antibiyotiğe karşı direnç geni içeriyor.
- Tedavi seçenekleri kısıtlı
 - Direnç organizmalar ve hastalar arasında aktarılabilir
- Çok hızlı yayılır, en güçlü enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalı



Enterobacteriaceae de karbapenem direnci : mekanizmalar

- **Karbapenemazlar**

- **Diğer birleşik mekanizmalar**

GSBL (örn: CTX-M)+geçirgenlikte azalma

Yüksek düzey AmpC + geçirgenlikte azalma

Bu mekanizmalar ertepenem >>>meronem veya imipenem

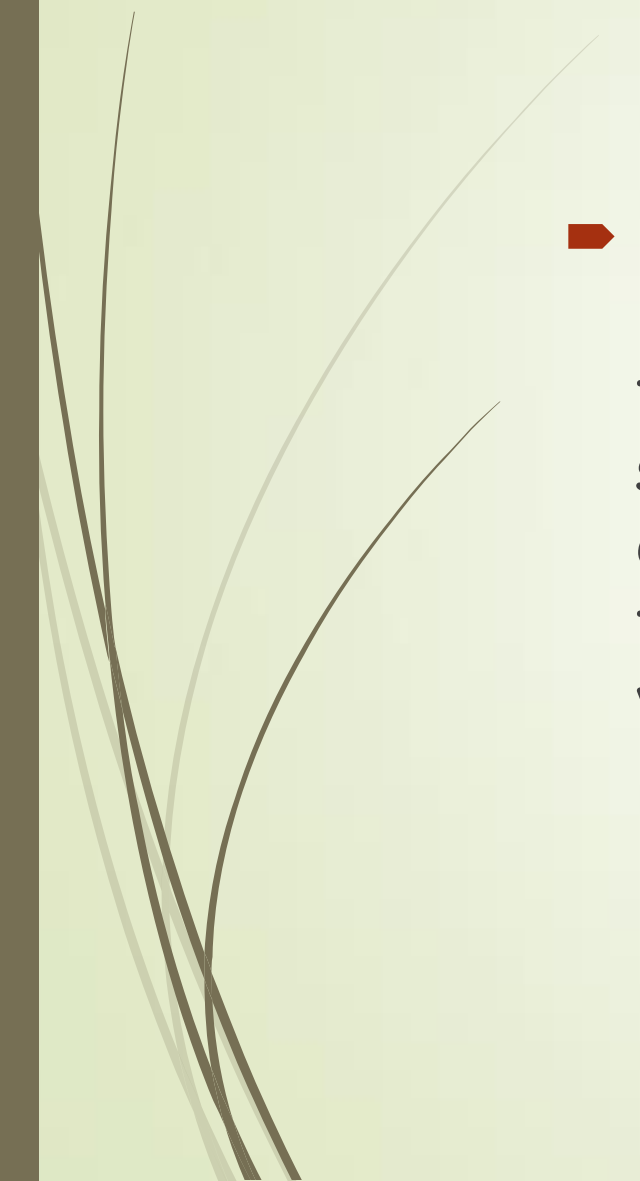
Table 1. Prominent Mechanisms of Carbapenem Resistance Among Enterobacteriaceae

Carbapenemases	Ambler Molecular Class	Requirement for Enzymatic Activity	Gene Location	Geographic Distribution ^a [6, 11–14]
KPC	A	Serine	Plasmid	US, Colombia, Brazil, Argentina, Greece, Italy, Malta, Israel, China
NDM	B	Zinc	Plasmid	India, Pakistan, Bangladesh, United Kingdom
VIM	B	Zinc	Plasmid	Greece
IMP	B	Zinc	Plasmid	Japan, Taiwan
OXA-48-types	D	Serine	Plasmid	Turkey, Morocco, Algeria, Tunisia, India
Other mechanisms				
ESBL or AmpC-type β -lactamase + OMP mutation	A/C	Serine	Plasmid or chromosomal	Worldwide ^b

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum β -lactamase; IMP, "active on imipenem"; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM, New Delhi metallo- β -lactamase; OMP, outer membrane porin; VIM, Verona integron–encoded metallo- β -lactamase.

^a Locations with the highest prevalence for each carbapenem resistance mechanism.

^b Carbapenem resistance is more commonly due to carbapenemase production than these mechanisms in the geographic locations listed above.

- 
- 
- Karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* izolatları sadece imipenem veya meropenem kullanılan rutin duyarlılık testlerinde saptanamayabilir. Özellikle tüm GSBL pozitif suşların KPC enzimleri için bir belirleyici olarak ertapenem duyarlılığına bakılması önerilmektedir. Yine modifiye Hodge testi, *K.pneumoniae* ve *E.coli*'de KPC gibi karbapenemaz varlığını doğrulamak amacıyla kullanılmaktadır

İnvazif E.coli izolatlarında karbapenem direnci (2016)

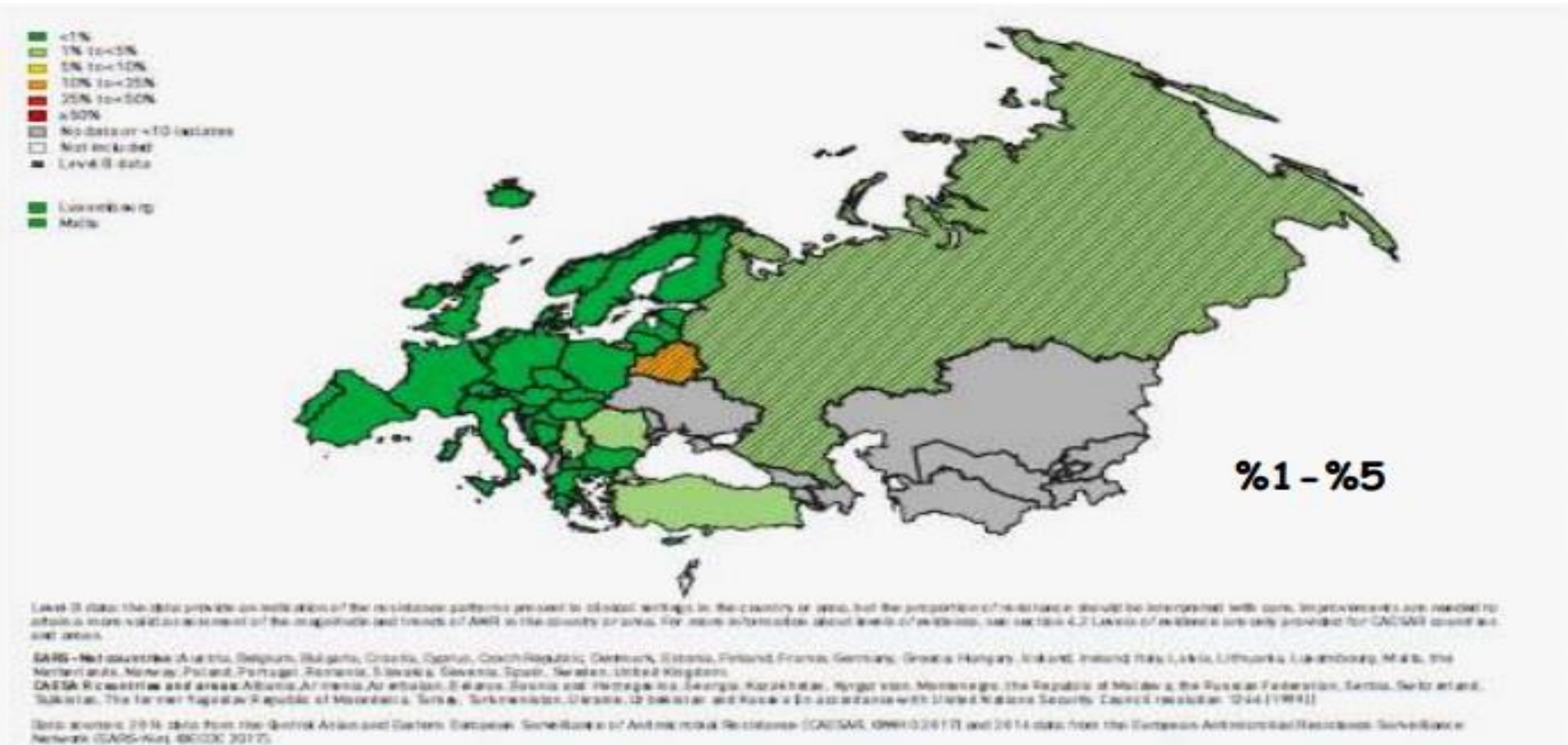


Figure 7.2. Carbapenem-resistant E. coli in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

İnvazif *Klebsiella pneumoniae* karbapenem direnci -2016

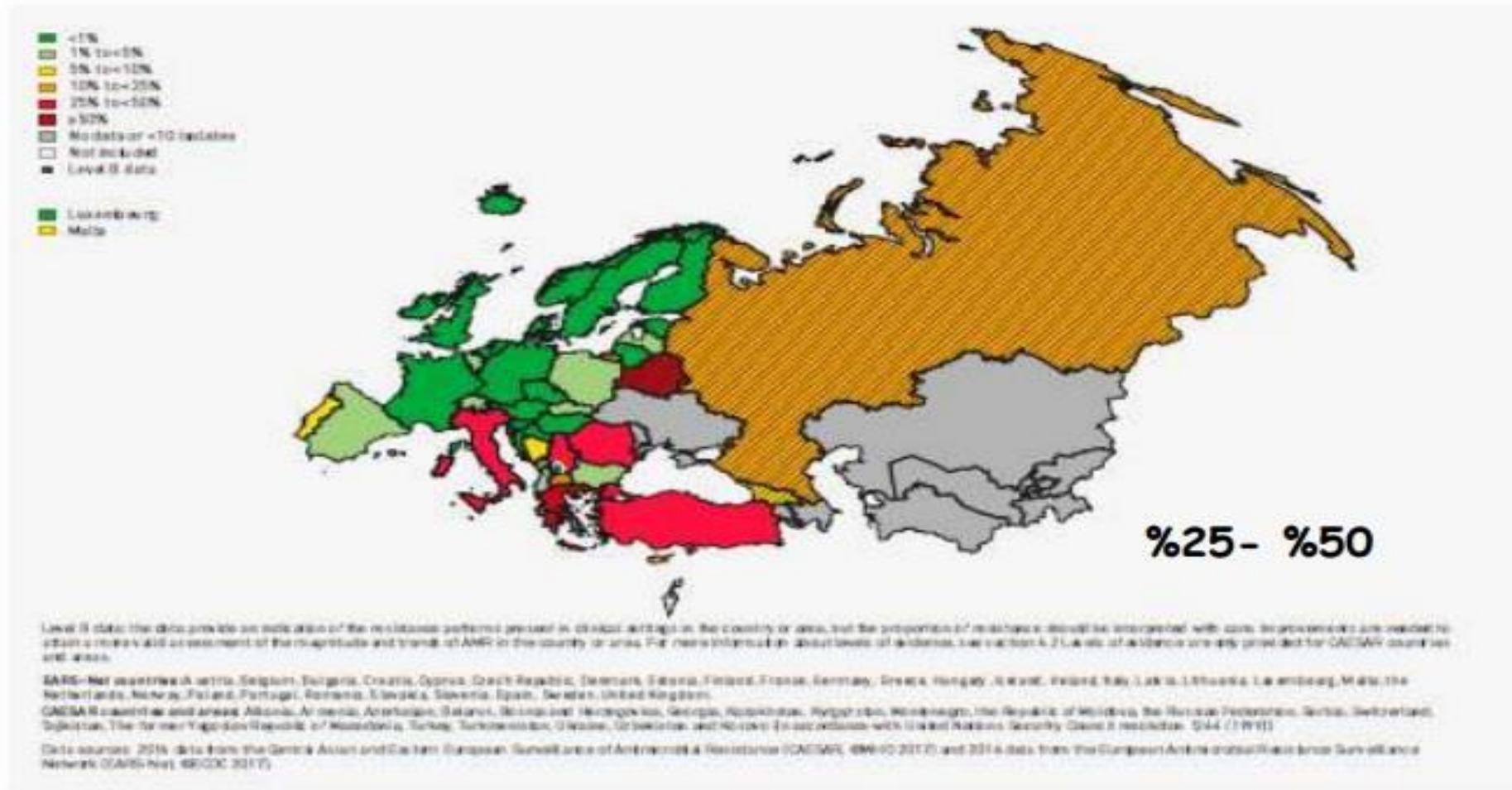
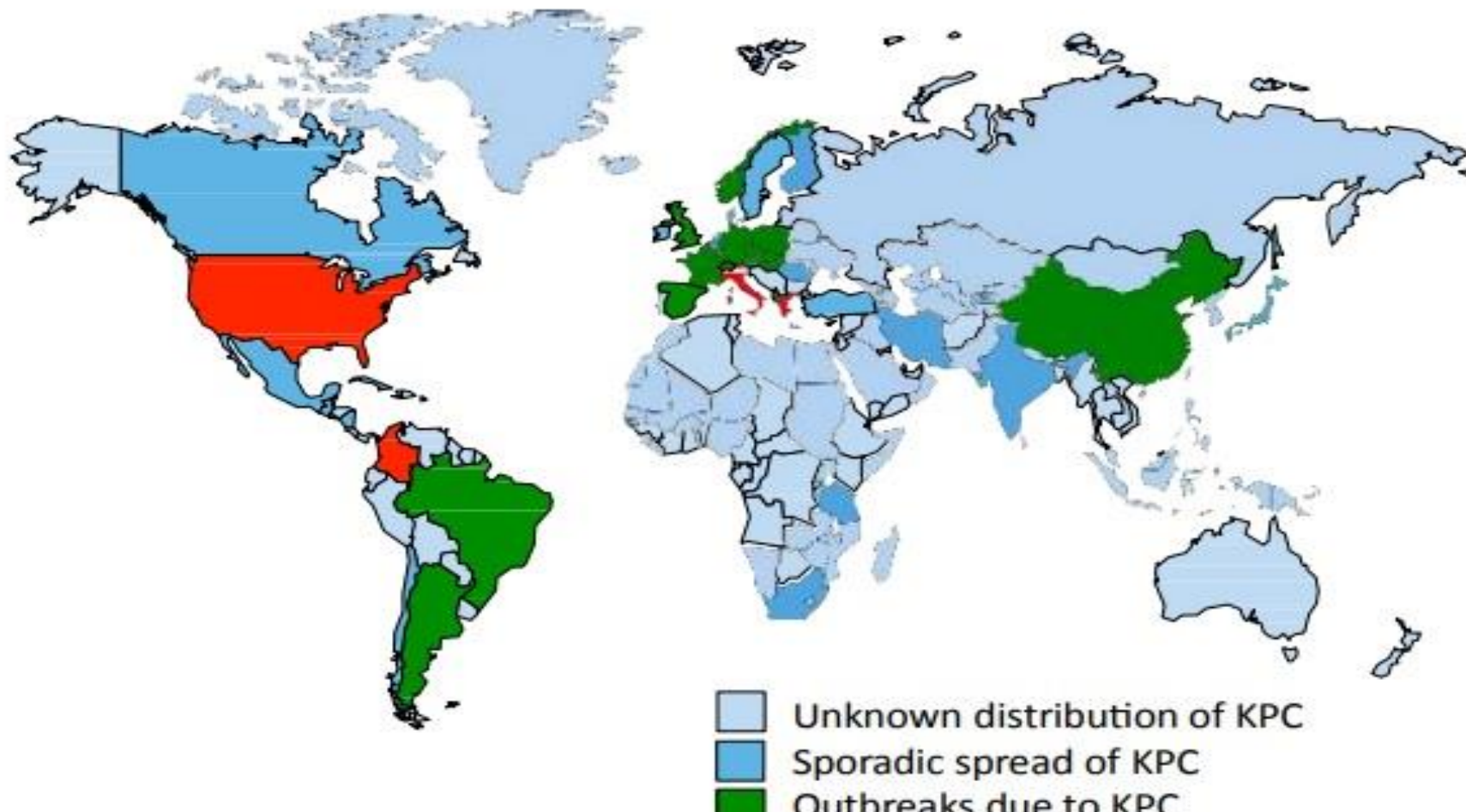
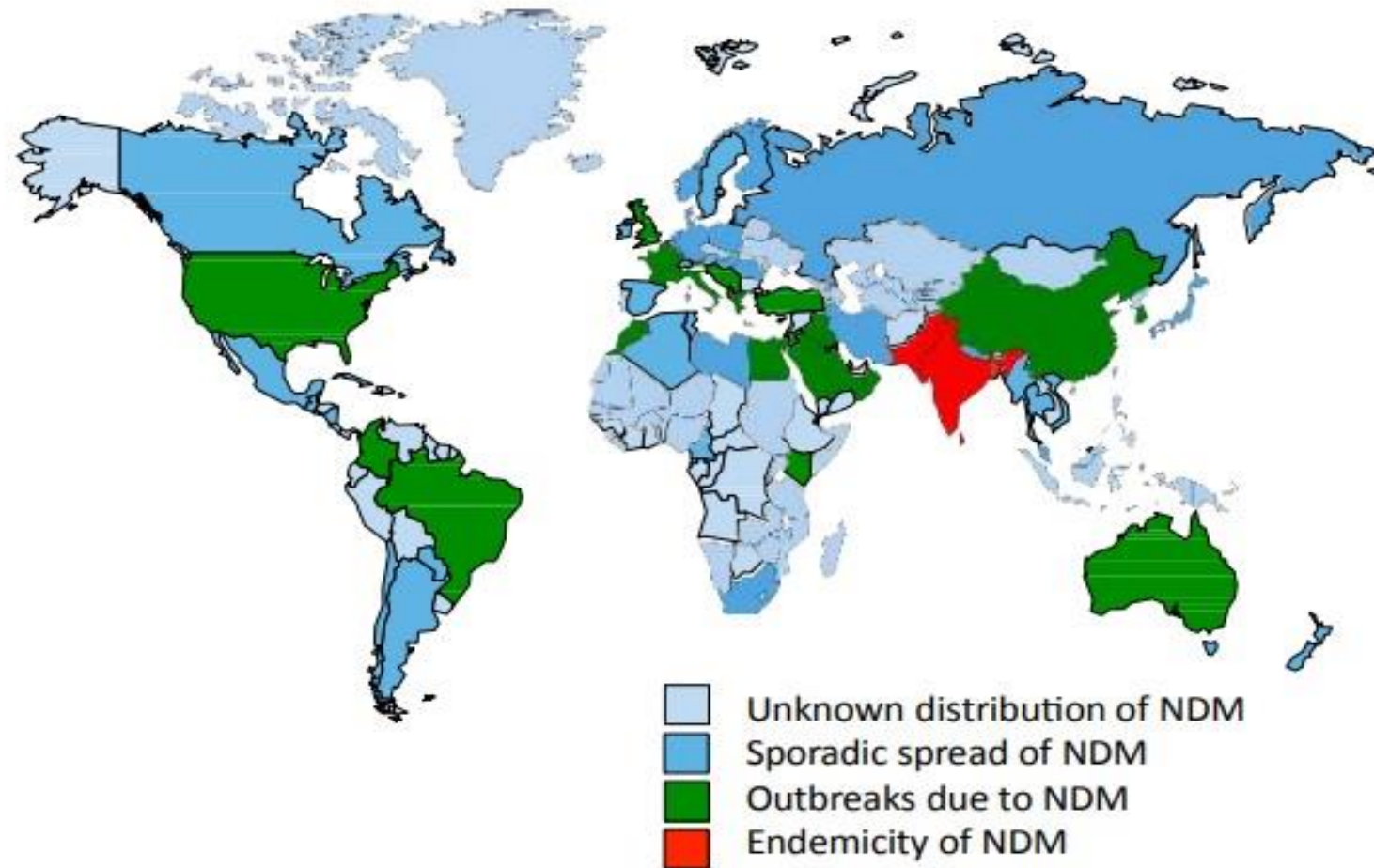


Figure 7 A. Carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

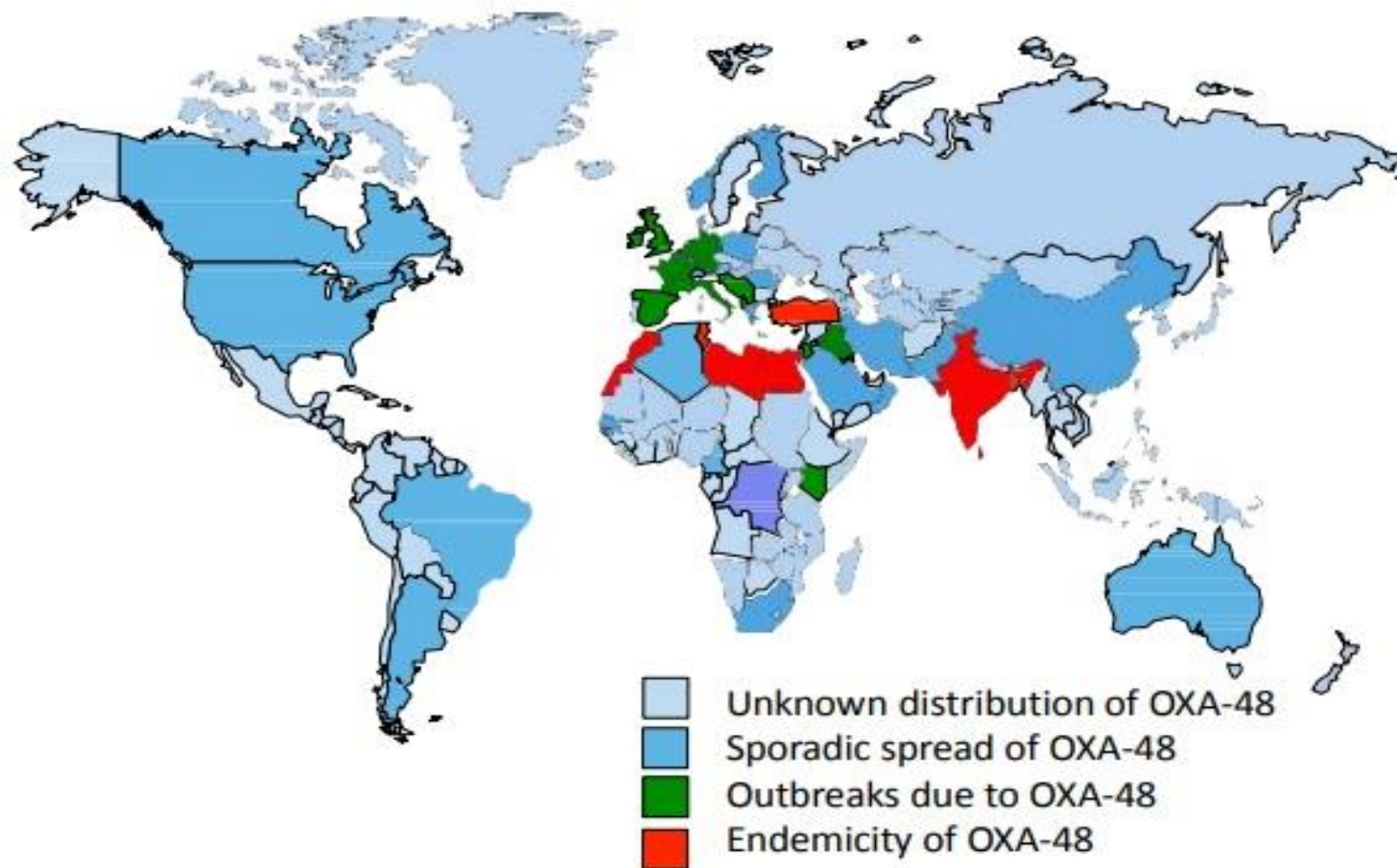
KPC - *Enterobacteriaceae*, 2016



NDM- *Enterobacteriaceae*, 2016



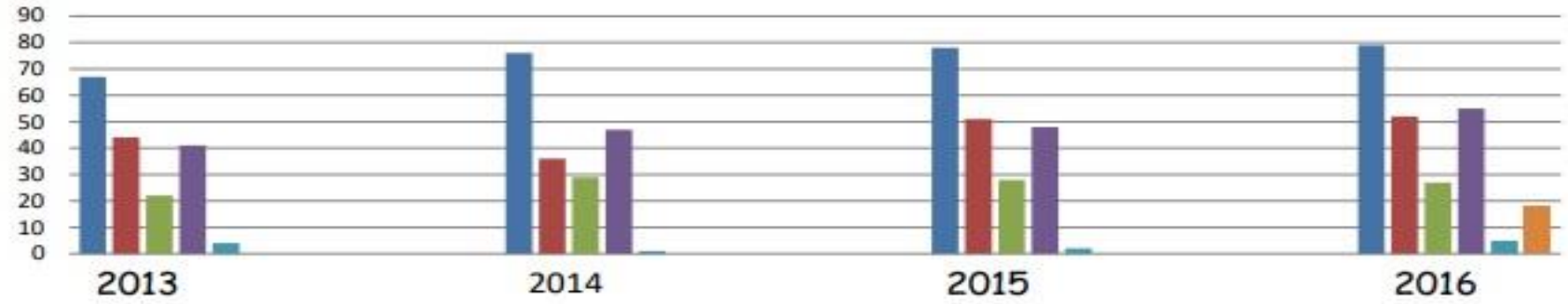
OXA-48- *Enterobacteriaceae*, 2016





Gelmez ve arkadaşlarının çalışmasında *K. pneumoniae* kökenlerinde 2008 yılında karbapenem direnci %1 iken, 2012 yılı itibariyle bu oran % 5, 2016 yılı itibariyle %20'ye yükseldiği gözlemlenmiştir.

İnvazif *E.coli* İzolatlarında Yıllara Göre Direnç Yüzdeleri



■ AMİNOPENİSİLİNLER ■ 3.KUŞAK SEFALOSPORİNLER ■ AMİNOGLİKOZİD ■ FLOROKİNOLON ■ KARBAPENEM ■ MDR

YIL	A.PEN	3KS	AGA	Kinolon	KARBAPENEM
2013 (n:3286)	67	44	22	41	4
2014 (n:2794)	76	36	29	47	1
2015 (n:4159)	78	51	28	48	2
2016 (n:3988)	79	52	27	55	5



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

İnvaziv *E.coli* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnç yüzdeleri AB Ülkeleri ve Türkiye

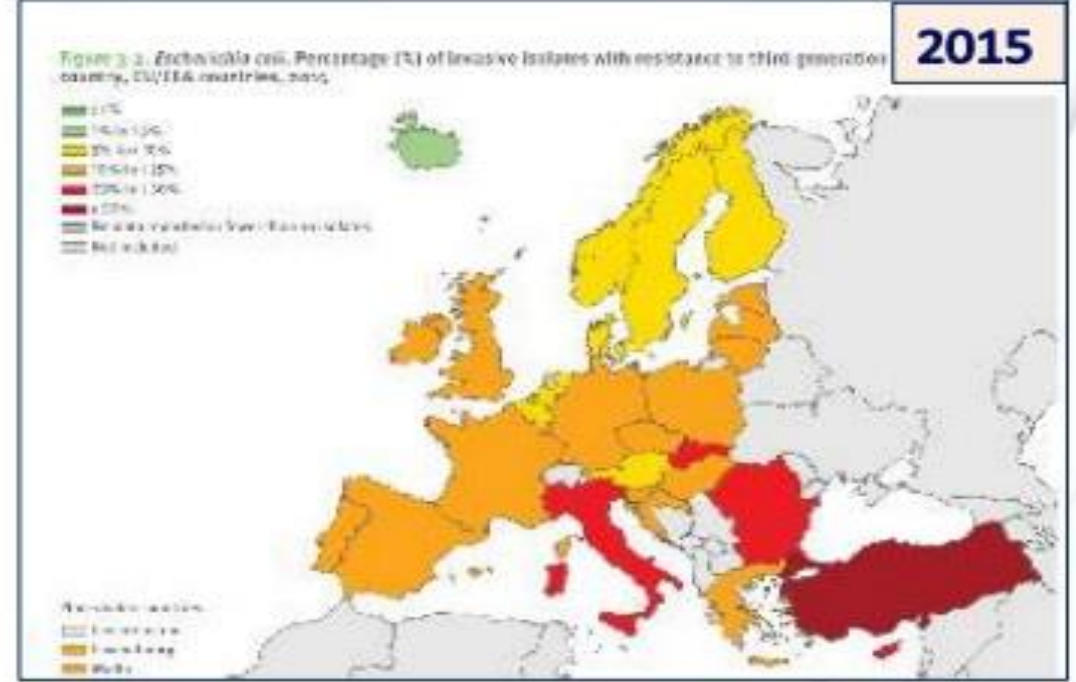
2012

Türkiye: % 42
AB Ort: %11.8



2015

Türkiye: % 51
AB Ort: % 13.1



*Bu haritalar 2012 ve 2015 EARSS-Net Raporundaki haritalar üzerine Türkiye yüzdeleri eklenerek hazırlanmıştır.



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

İnvaziv *E.coli* izolatlarında florokinolon direnç yüzdeleri

AB Ülkeleri ve Türkiye

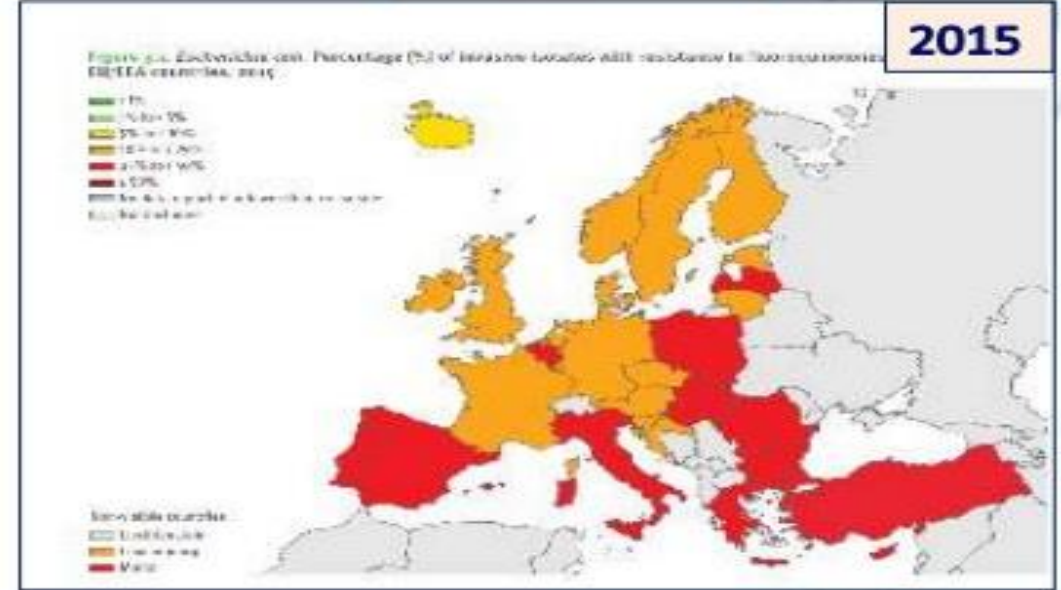
2012

Türkiye: % 47
AB Ort: %22.3



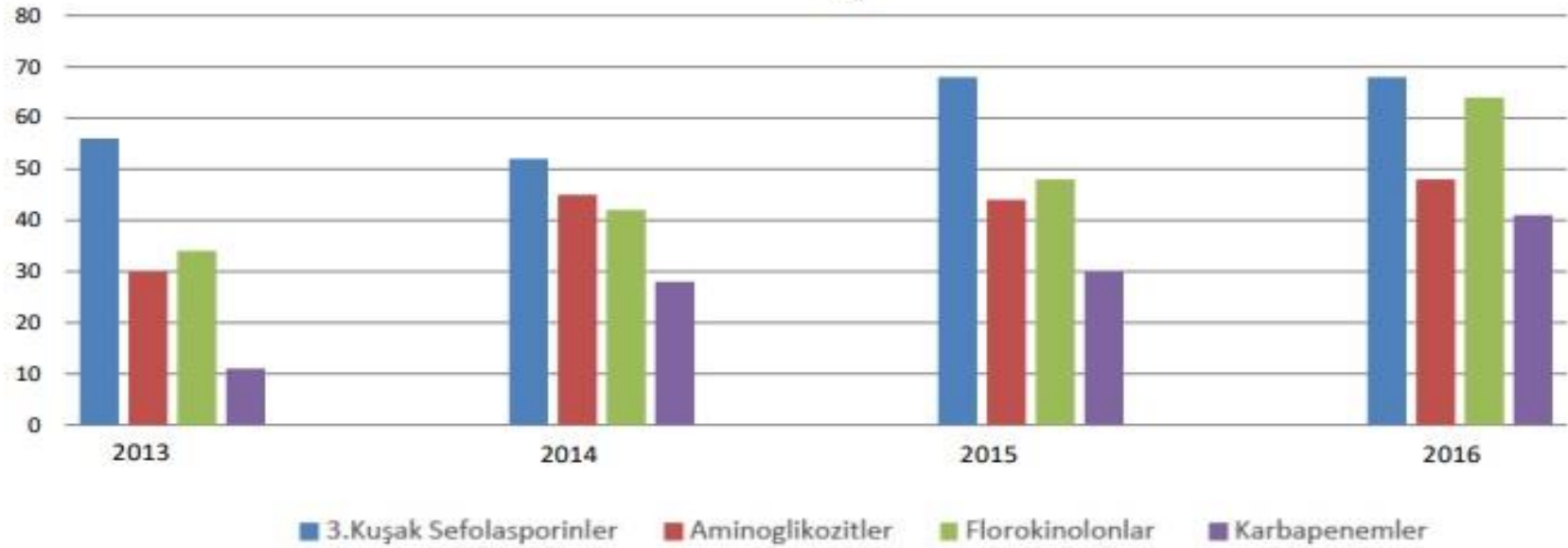
2015

Türkiye: % 48
AB Ort: % 22.8



*Bu haritalar 2012 ve 2015 EARSS-Net Raporundaki haritalar üzerine Türkiye yüzdeleri eklenerek hazırlanmıştır.

İnvazif *K.pneumoniae* İzolatlarında Yıllara Göre Direnç Yüzdeleri



YIL	3.SS	AGA	FK	KARBAPENEM
2013 (n:1635)	56	30	34	11
2014 (n:1617)	52	45	42	28
2015 (n:2570)	68	44	48	30
2016 (n:2916)	68	48	64	41



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

İnvaziv *K.pneumoniae* izolatlarında 3. kuşak sefalosporin direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye

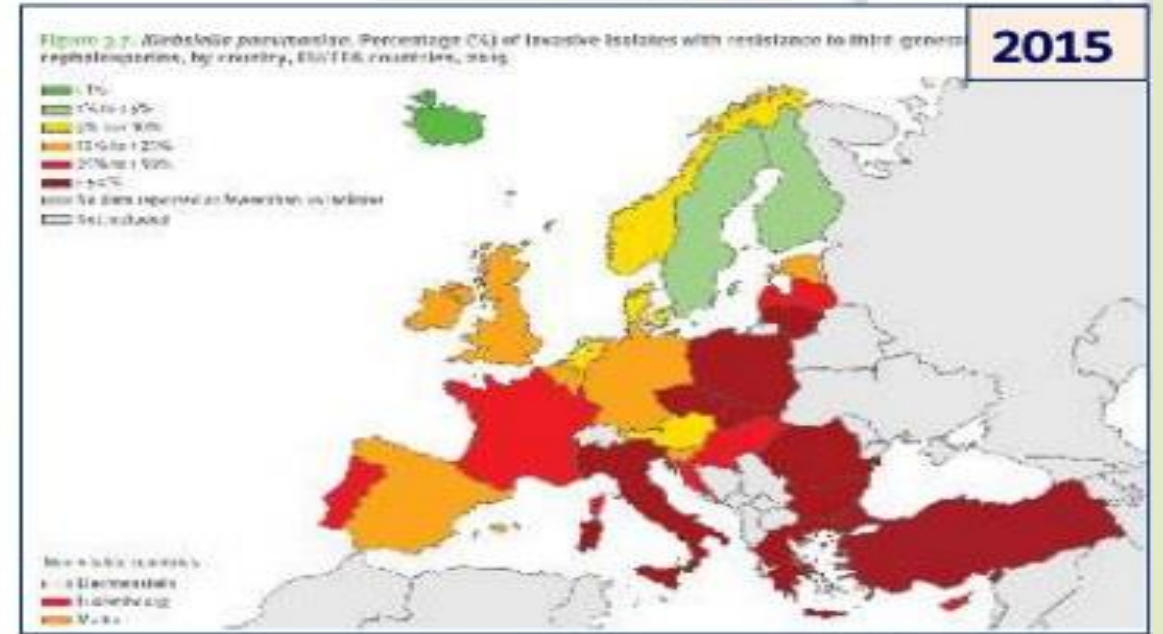
2012

Türkiye: %57
AB Ort: %25.7



2015

Türkiye: %68
AB Ort: %30.3



*Bu haritalar 2012 ve 2015 EARSS-Net Raporundaki haritalar üzerine Türkiye yüzdeleri eklenerek hazırlanmıştır.



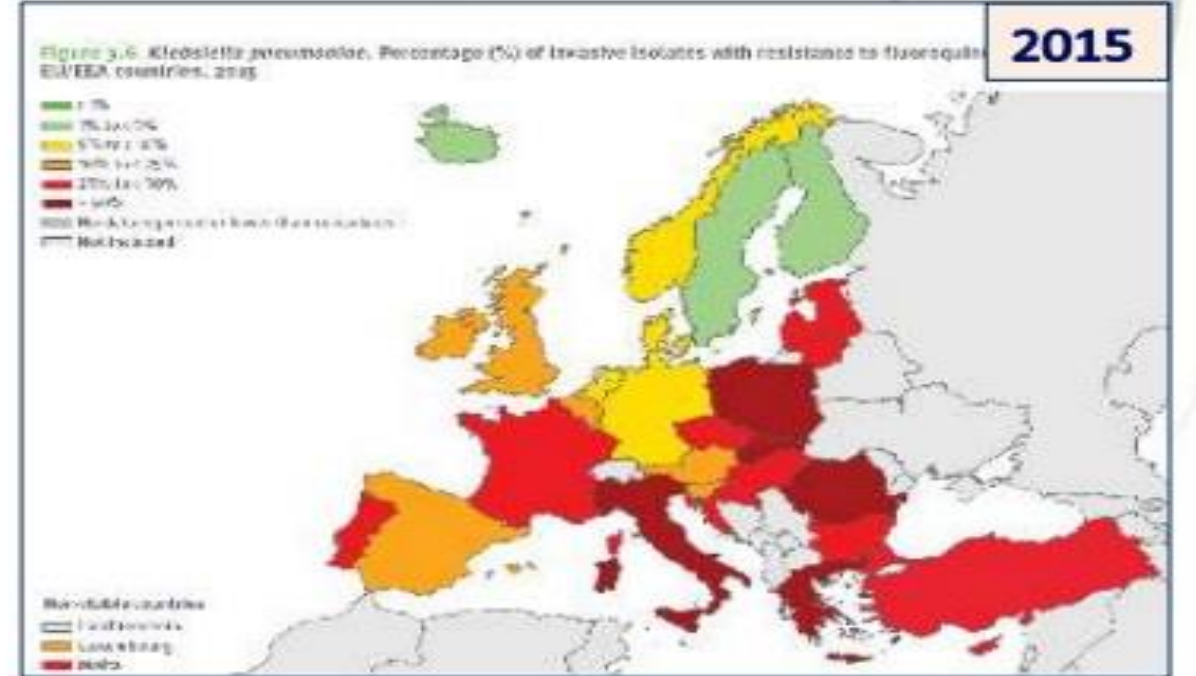
T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

İnvaziv *K.pneumoniae* izolatlarında florokinolon direnç yüzdeleri, AB Ülkeleri ve Türkiye

2012
Türkiye: %37
AB Ort: %25.3



2015
Türkiye: % 48
AB Ort: %29.7



*Bu haritalar 2012 ve 2015 EARSS-Net Raporundaki haritalar üzerine Türkiye yüzdeleri eklenerek hazırlanmıştır.

Invazif *Klebsiella pneumoniae* multirezistan -2016

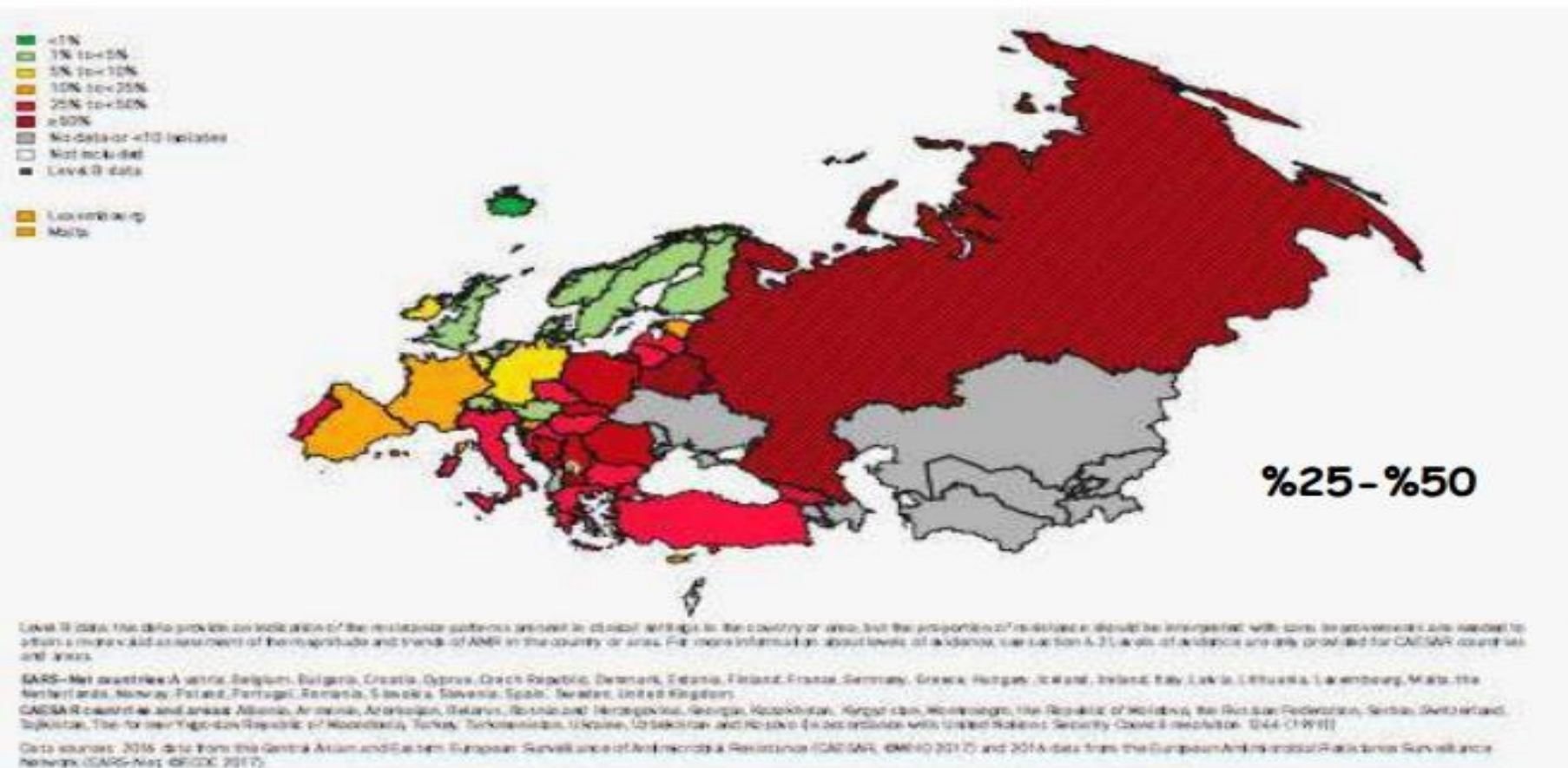


Figure 7.3. Multidrug-resistant (combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides) *K. pneumoniae* in the European Region (EARS-Net and CAESAR), 2016

Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality

17 merkez, geriye dönük çalışma, YBÜ

813 sağlık bakımı ilişkili gram negatif kan dolaşımı infeksiyonu

Sağlık Bakımı İle İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Direnç

Bakteriler	Karbapenemler n (%)	Fluoroquinolonlar n (%)	3. Kuşak sefalosporinler n (%)	Aminoglikozidler n (%)	Kolistin n (%)
<i>A. baumannii</i>	239 (94)	240 (94)	247 (97)	187 (73)	15 (6)
<i>K. pneumoniae</i>	88 (40)	130 (60)	159 (72)	56 (25)	14 (6)
<i>E. coli</i>	13 (6.4)	123 (63)	143 (71)	47 (23)	0
<i>P. aeruginosa</i>	32 (43)	36 (49)	37 (51)	19 (26)	1 (1)
<i>E. cloacae</i>	5 (16)	6 (19)	16 (53)	5 (16)	0

DSÖ acilen yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulan öncelikli patojenler (27 Şubat 2017)

KRİTİK

- *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli
- *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenem dirençli
- Enterobacteriaceae, karbapenem dirençli, GSBL

YÜKSEK

- *Enterococcus faecium*, vankomisine dirençli
- MRSA, VISA ve VRSA -
- *Helicobacter pylori*, klaritromisin dirençli
- *Campylobacter* spp., florokinolon duyarlı olmayan
- *Salmonella*, florokinolon duyarlı olmayan

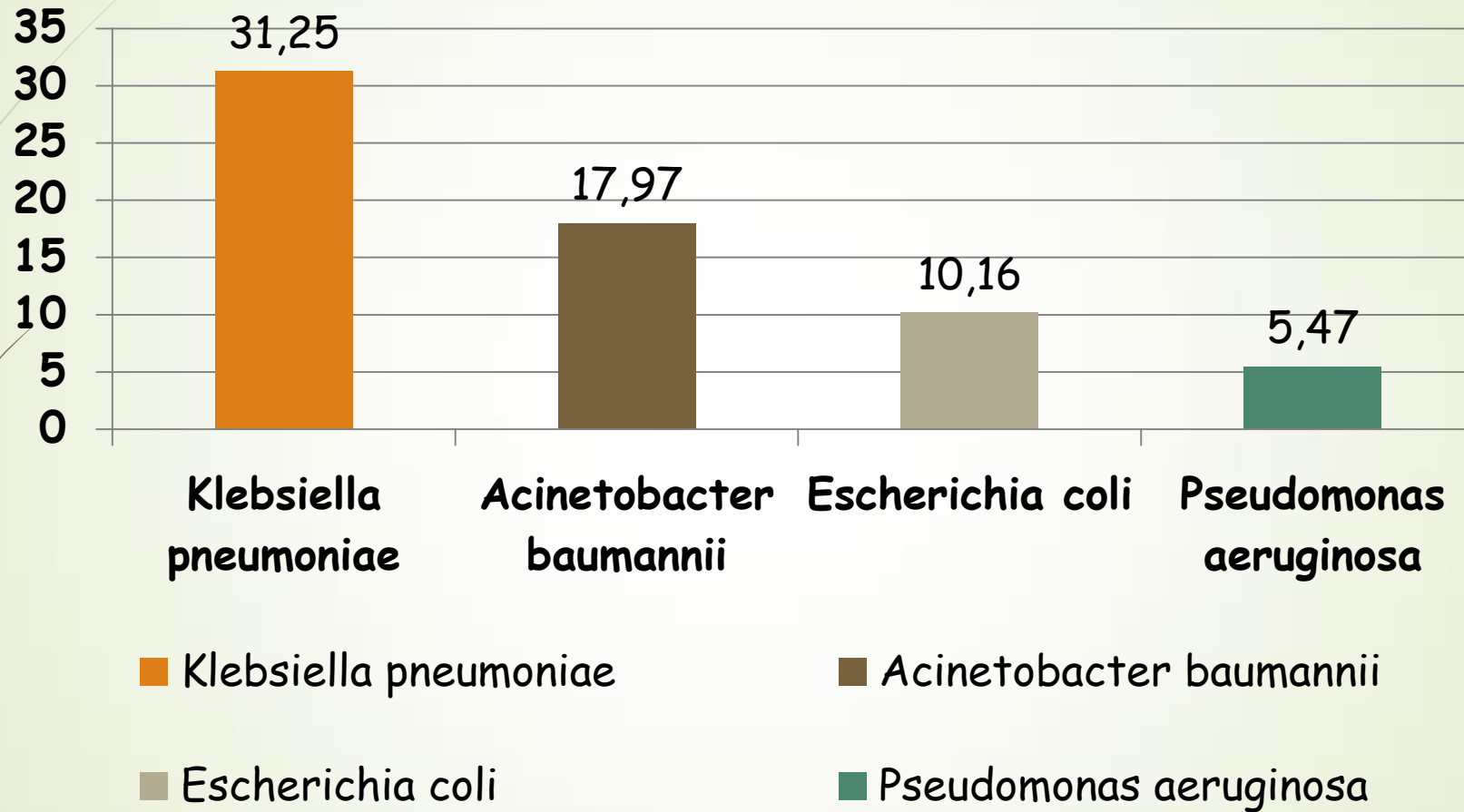


ORTA

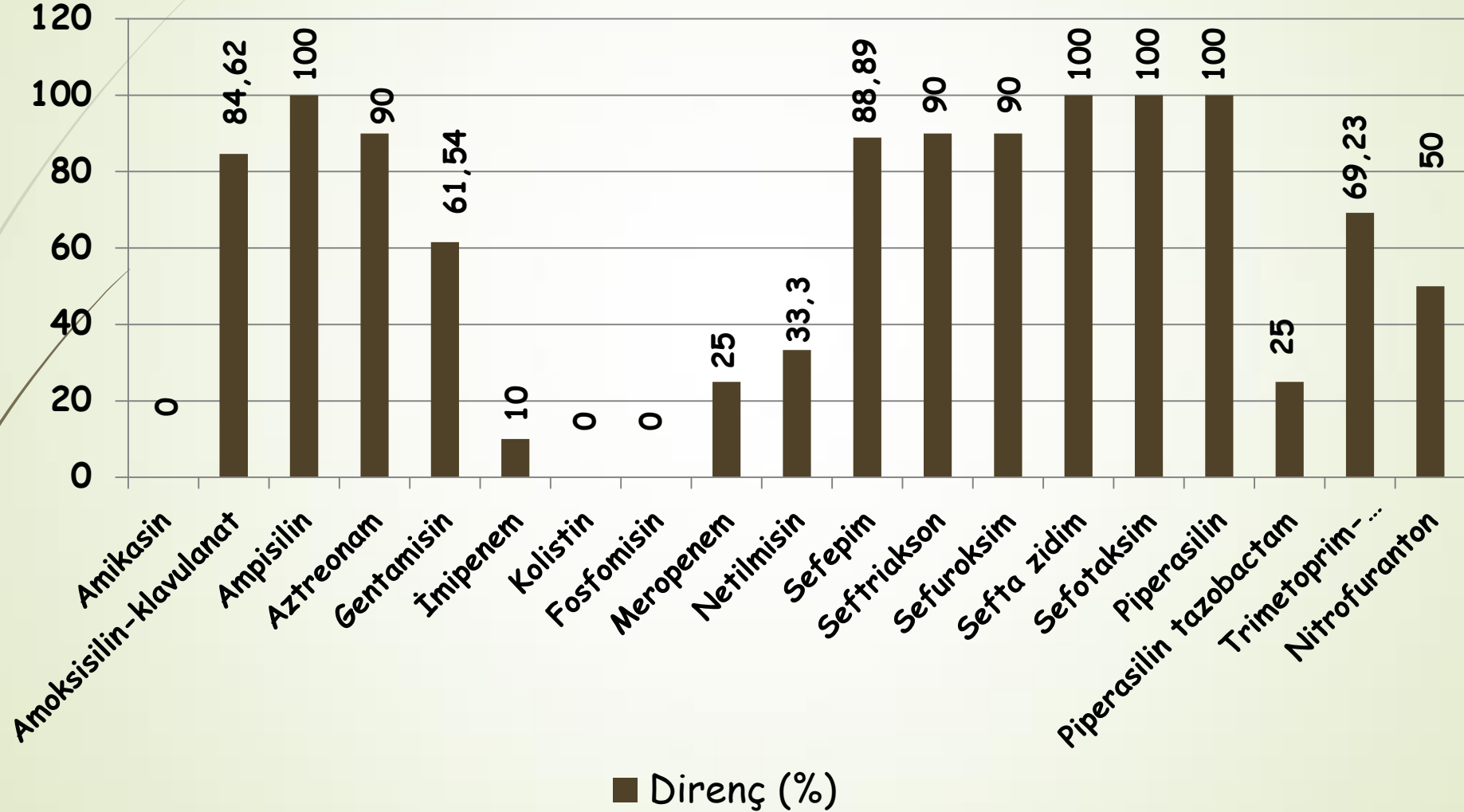
- -Streptococcus pneumoniae, penisiline duyarlı olmayan
- -Haemophilus influenzae, ampisiline dirençli -
- Shigella spp., florokinolon duyarlı olmayan

http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua:1

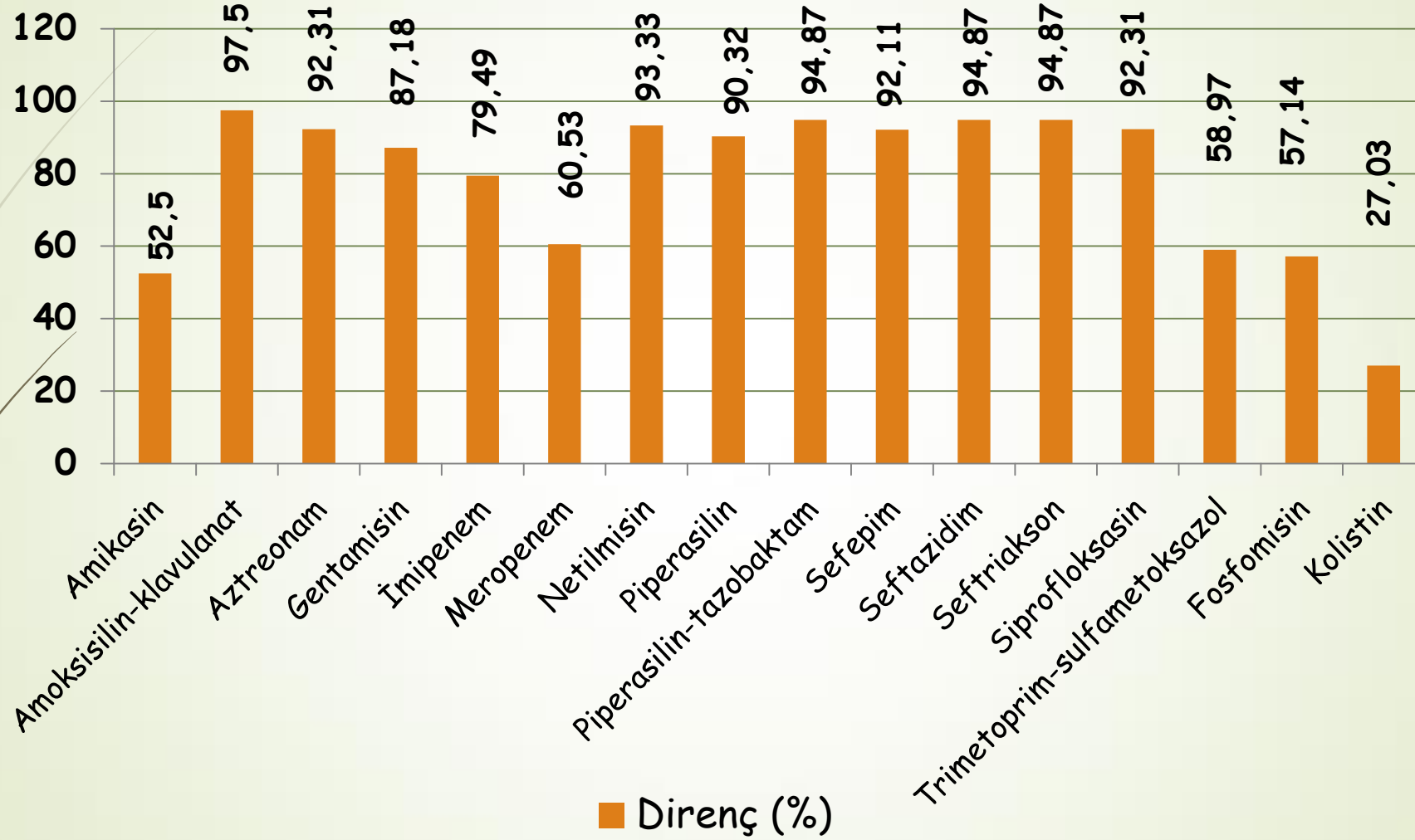
2017 YILI GRAM NEGATİF ETKENLERİN DAĞILIMI



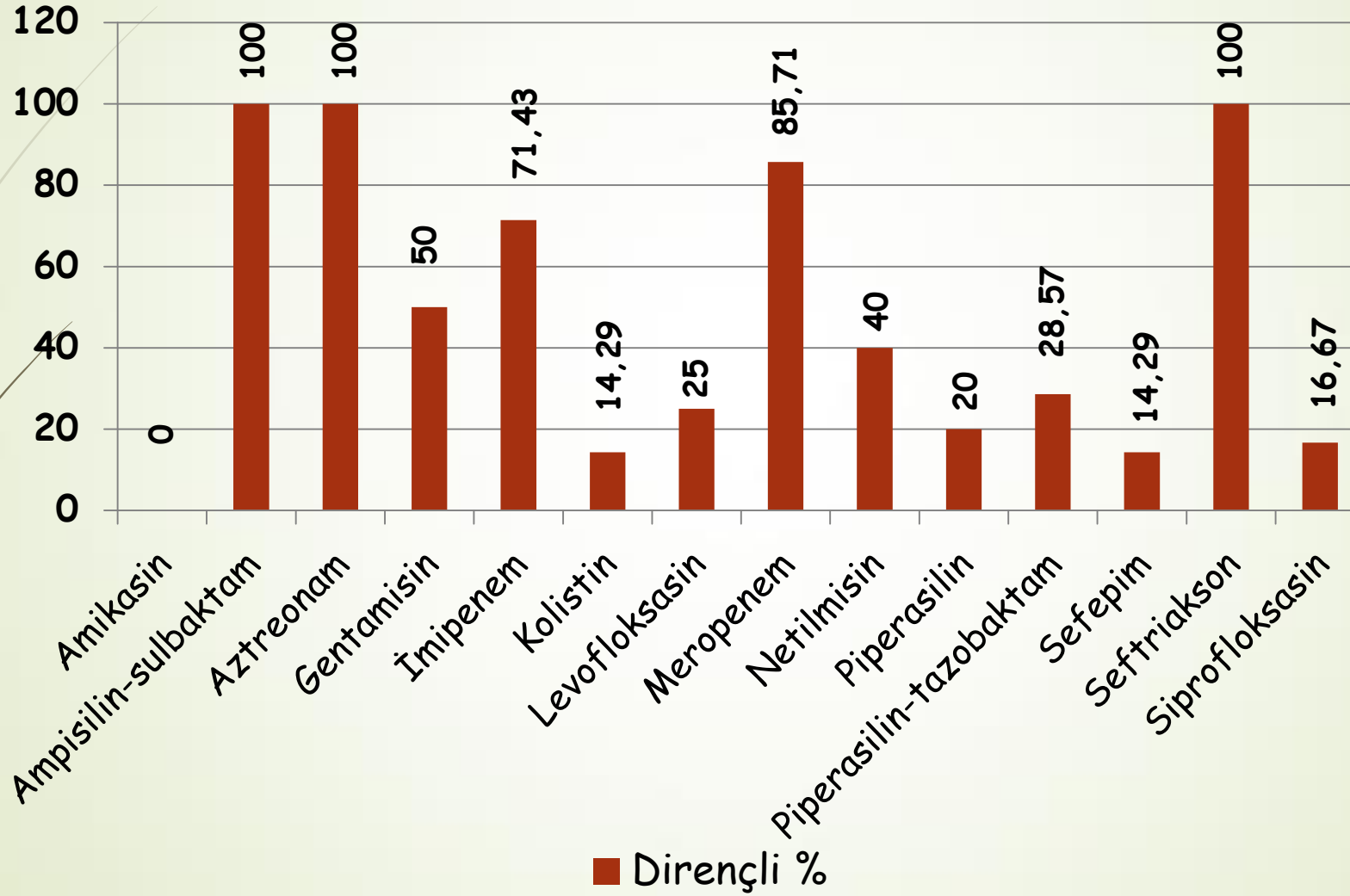
2017 Yılı SBİİ Etkeni Ercherichia coli Antibiyotik Direnç Durumu



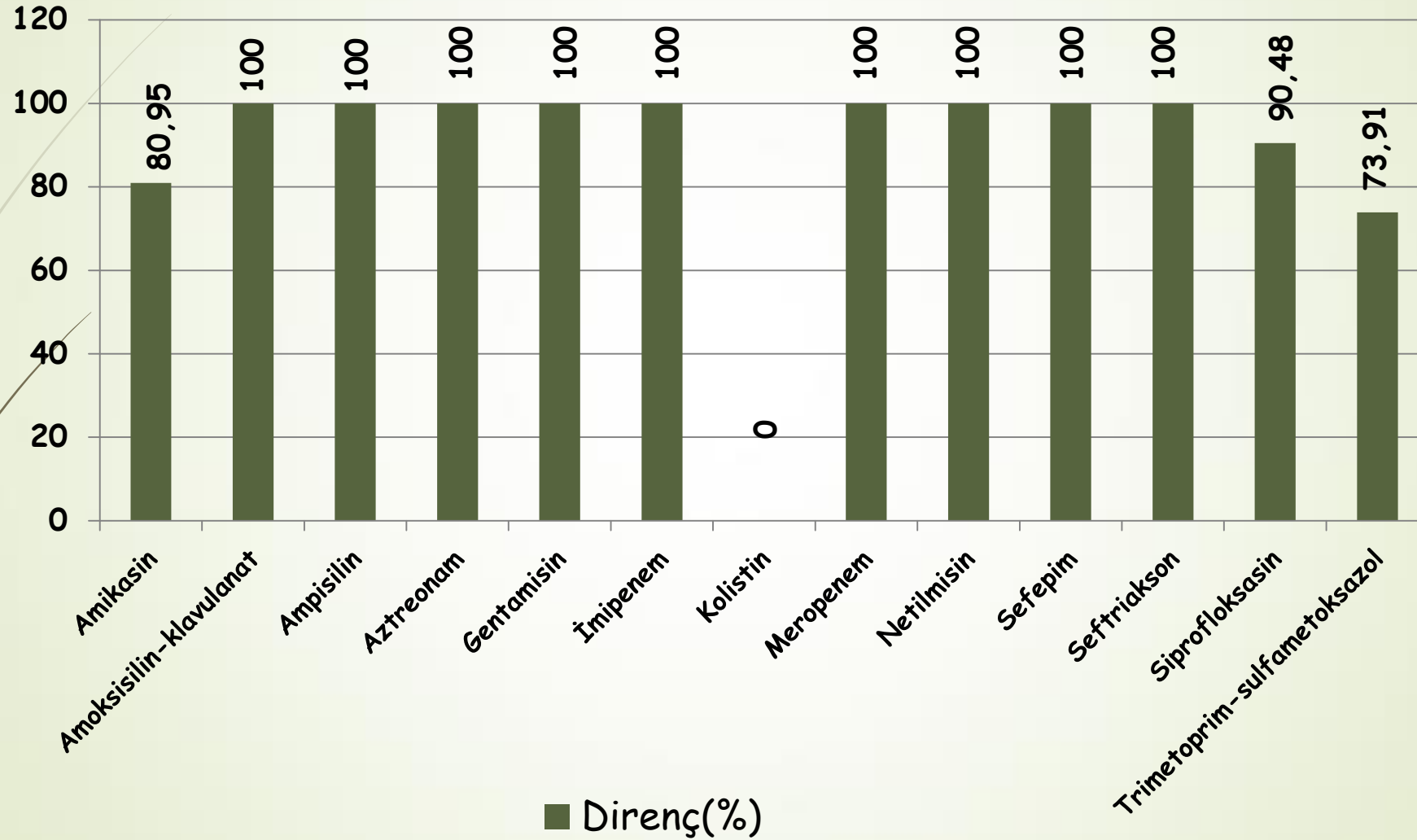
2017 yılı SBİİ etkeni *Klebsiella pneumoniae* Antibiyotik Direnç Durumu



2017 Yılı SBİİ Etkeni Pseudomonas aeruginosa Antibiyotik Direç Durumu



2017 Yılı SBİİ Etkeni *Acinetobacter baumannii* Antibiyotik Direnç Durumu



■ Teşekkürler.....

