



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL
TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ**

**KAN KÜLTÜRLERİNDE KARBAPENEM DİRENÇLİ
KLEBSİELLA PNEUMONİAE ÜREYEN HASTALARIN
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ, RİSK FAKTÖRLERİ
TEDAVİ REJİMLERİ VE MORTALİTE AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nurdan Çoban

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ PROF. DR. CEMİL
TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ**

**KAN KÜLTÜRLERİNDE KARBAPENEM DİRENĐLİ
KLEBSIELLA PNEUMONİAE ÜREYEN HASTALARIN
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ, RİSK FAKTÖRLERİ
TEDAVİ REJİMLERİ VE MORTALİTE AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nurdan oban

Tez DanıŐmanı: DoÇ. Dr. Mustafa Taner YILDIRMAK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yol göstericim olan, maddi manevi her durumda desteğini gördüğüm, hastaya yaklaşım ve hasta takibi konusunda çok şey öğrendiğim kliniğimizin eğitim sorumlusu çok değerli hocam Prof. Dr. Funda Şimşek'e

Bilimsel yönümüzü her daim dinamik tutan, farklı bakış açısıyla bakmayı öğreten, asistanı olmaktan gurur duyduğum, tezimle ilgili yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım çok saygıdeğer hocam Doç. Dr. Taner Yıldırım'a

Tüm soru ve sorunlarımda abla\abi gibi yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin çok değerli uzmanları; Uzm. Dr. Arzu Kantürk 'e, Uzm. Dr. Mehtap Oktar'a, Uzm. Dr. Songül Borahan 'a, Uzm. Dr. Zehra Doğan Tomul 'a, Uzm. Dr. Erdoğan Ağaç 'a, Uzm. Dr. Emine Günel 'a

Mikrobiyoloji laboratuvar eğitimimde çok fazla emeği olan ve tezimle ilgili laboratuvar verilerinin temininde yardımcı olan Doç. Dr. Çiğdem Arabacı'ya, mikrobiyoloji uzmanlarımız Uzm. Dr. Kenan Ak ve Uzm. Dr. Gülten Aydın Tutak'a

Asistanlık sürecini keyifli hale getiren, birlikte çok şey öğrendiğimiz çok kıymetli arkadaşlarım Uzm. Dr. Meryem Balcı'ya, Uzm. Dr. Mine Sönmez'e, Uzm. Dr. Sümeyye Bayram 'a ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma

Birlikte huzur içinde çalıştığım enfeksiyon kontrol komite hemşirelerine, kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine,

Her zaman yanımda olan, desteklerini hep hissettiğim çok değerli aileme,

Desteği ve sevgisi ile her zaman yanımda olan değerli eşime,

Hayatıma renk katan, canım kızlarım Lavin ve Neva'ya

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER.....	4
2.2. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER	6
2.3. ANTİBİYOTİK DİRENCİ	7
2.3.1. Beta-laktam Antibiyotik Direnci.....	8
2.3.2. Karbapenem Direnci ve Karbapenemazlar.....	11
2.3.2.1. Karbapenemazlar	12
2.4.EPİDEMİYOLOJİ.....	14
2.5. TANIMLAMALAR,TANI VE TEDAVİ	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1.ÇALIŞMA DİZAYNI	21
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

AG: Aminoglikozid

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CAESAR: Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance

ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*

ETA: Endotrakeal aspirat

FDA: Food and drug administration

KDKP: Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenamase

MBL: Metallo-beta-laktamaz

MRSA: Metisilin rezistan *Staphylococcus aureus*

NDM: New Delhi metallo-beta-laktamaz

OXA: Oksasilinaz

PBP: Penisilin bağlayıcı protein

SSCM-ESICM: The International Surviving Sepsis Campaign- European Society of Intensive Care Medicine

TMP-SXT: Trimetoprim-Sulfametoksazol

UAMDSS: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistem

VRE: Vankomisin rezistan Enterokok

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ambler sınıflandırmasına göre beta-laktamazlar

Tablo 2. Demografik veriler ve tanımlayıcı özellikler

Tablo 3. KDKP enfeksiyonu ile takipli hastaların yatış tanıları

Tablo 4. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile takip edilen hastalarda tedavi rejimleri

Tablo 5. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunda kombine rejim ve tekli tedavinin mortalite açısından kıyaslanması

Tablo 6. Panrezistan ve en az bir antibiyotik grubuna duyarlı *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonların karşılaştırılmalı özellikleri

Tablo 7. Panrezistan ve en az bir antibiyotik grubuna duyarlı *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonların karşılaştırılmalı özellikleri

Tablo 8. Anlamli fark saptanan değişkenlerin analizi

Tablo 9. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* antibiyotik duyarlılık profili

Tablo 10. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunda kullanılan antibakteriyel ajanlar

Tablo 11. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunda verilen tedavi ile mortalite arasındaki ilişki

Tablo 12. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarında kan dışı ek odak varlığının mortalite ile ilişkisi

Tablo 13. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunda yaş ile mortalite arasındaki ilişki

ŞEKİL LİSTESİ

1. *Klebsiella pneumoniae*- Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), By Country, WHO European Region, 2021
2. *Klebsiella pneumoniae* Mac conkey agar görünümü
3. Bush-Jacoby Medeiros sınıflandırması

ÖZET

Amaç;

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* sıklığı giderek artması, hastanede yatan hastalarda bulaşın kolay olması, poliklinik hastalarında da giderek artan sıklıkta görülmesi ve tedavisindeki zorluklar nedeniyle önemli bir sorundur. *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisinde mortalite çok yüksektir. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarında risk faktörlerinin bilinmesi, önlem alınması, enfeksiyonların daha erken tanınması ve uygun tedavinin başlanması mortaliteyi azaltabilir. Bu çalışmada kan kültürlerinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* üreyen hastaların epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri, tedavi rejimleri ve mortalite açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem;

SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastalardan 2016 Ocak- 2022 Haziran tarihleri arasında kan kültürlerinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* üreyen 18 yaş üzeri hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirilen 254 hastanın verileri hastane bilgi yönetim sistemi, hasta dosyaları ve laboratuvar bilgi yönetimi sisteminden ulaşılarak kayıt altına alındı.

18 yaş altı hastalar, kan kültüründe üreme olmaksızın yalnızca idrar, endotrakeal aspirat, beyin omurilik sıvısı, yara, katater ve diğer kültürlerinde üreme olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular;

Çalışmamızda kan kültürlerinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) üreyen 254 hasta değerlendirilmiş olup hastaların 139'u erkek, 115'i kadın cinsiyetteydi. Olguların yaşları 23 ile 101 arasında değişmekte olup, ortalama $67,2 \pm 16,0$ yıldır.

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan hastalar değerlendirildiğinde 121 hastada en az bir antibiyotik grubuna duyarlı üreme olduğu

gözlendi. Duyarlı bulunan ajanlar sırasıyla kolistin (%72,7) aminoglikozidler (gentamisin%23, amikasin%26,4) ve tigesiklin (37,2) idi.

KDKP enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar sırası ile meropenem (%74,2), kolistin (%57,48), aminoglikozidler (%24,01) idi.

KDKP enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda verilen tedavi ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Kombinasyonlu rejim tedavisi uygulanan hastalarda tekli rejime göre mortalite anlamlı olarak düşük saptandı (**p<0.001**). En fazla iyileşme ertapenem (%46,2) ve tigesiklin (%35,3) içeren kombinasyon rejimlerinde gözlendi.

Panrezistan *Klebsiella pneumoniae* bakteriyemisi ile en az bir antimikrobiyal ajan duyarlılığı olan *Klebsiella pneumoniae* kıyaslandığında panrezistan suşların 7.1 kat daha fazla oranda SARS-CoV2 servisinde takip edildiği gözlendi.

Tedavide en sık kullanılan rejim sıklık sırasına göre meropenem-kolistin kombinasyon tedavisi (%32.3), tek başına meropenem (%12.6), meropenem-aminoglikozid kombinasyon tedavisi (%7.9), meropenem-kolistin-aminoglikozid kombinasyon tedavisi (%6.7), imipenem-kolistin kombinasyon tedavisi (%5.9) idi. Hastaların %65.4'ünde bu 5 farklı rejim kullanılmıştı. 4 hastada seftazidim-avibaktam temelli kombinasyon rejimleri kullanıldı. Bu 4 hastadan 2 'si enfeksiyona bağlı, 1' i enfeksiyon dışı sebeple ex oldu.

Kan kültür pozitifliğine ilave ek odakta üreme saptanan (n:161) hastalarda %34,8 iyileşme %65,2 mortalite ile sonuçlandı. Yalnız kanda üreme saptanan (n:93) hastalarda ise %45,2 iyileşme gözlenirken %54,8 mortalite ile sonuçlandı. Mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda kolistin direnci %65,35, aminoglikozid direnci %76,3 olarak bulunmuştur.

Tüm antibiyotiklere dirençli üremesi olan hastaların takiplerinde entübasyon sıklığı, immünsüprese ajan kullanım öyküsü, karbapenem\sefalosporin kullanım öyküsü en az bir antibiyotik grubuna duyarlı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (**p:0.005, p:0.026, p:0.011**)

Panrezistan üremesi olan hastalarda cerrahi öyküsü ve solid tümör görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (**p:0.005, p:0.009**).

İleri yaşta mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (**p:0.045**).

KDKP bakteriyemisi ile takip edilen hastalarda mortalite %61,4 olarak saptandı. Bu hastalarda 1-9 gün erken mortalite, 10-21 gün geç mortalite olarak değerlendirildi. Hastaların %83,9 (n:131) 'unda erken dönemde, %16,1 (n:25) 'inde ise geç dönemde mortalite gözlemlendi.

Santral venöz katater ilişkili KDKP kan dolaşım enfeksiyonunda mortalite oranı %79.4 saptandı.

Sonuç;

Gr (-) bakterilerde direnç oranı ve mortalite giderek artmaktadır, dirençli mikroorganizmalarla karşılaşmamak için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından, gereksiz ve uzamış invaziv işlemlerden kaçınılmalıdır. Yeni antimikrobiyal ajanlara ulaşım kısıtlı ise tedavide kombinasyon rejimi kullanılmalıdır.

ABSTRACT

Objective;

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* is an important problem due to its increasing frequency, the ease of transmission in hospitalized patients, its increasing frequency in outpatient clinic patients, and the difficulties in treatment. Mortality is very high in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. Knowing the risk factors in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections, taking precautions, recognizing infections earlier and starting appropriate treatment can reduce mortality. This study aimed to evaluate patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in their blood cultures in terms of epidemiological characteristics, risk factors, treatment regimens and mortality.

Materials and Methods;

Patients over the age 18, who were treated as inpatients in SBU Prof. Dr. Cemil Tascioglu city hospital, whose blood cultures yielded carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* between January 2016 and June 2022, were evaluated retrospectively. The data of 254 patients were accessed and recorded from the hospital information management system, patient files and laboratory information management system. Patients under 18 years of age and patients with growth only in urine, endotracheal aspirate, cerebrospinal fluid, wound, catheter and other cultures without growth in blood cultures were not included in the study.

Results;

In our study, 254 patients with *Klebsiella pneumoniae* growing in their blood cultures were evaluated; 139 of the patients were male and 115 were female. The ages of the cases ranged from 23 to 101 years, with an average of 67.2 ± 16.0 years. Patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* growth were evaluated, growth sensitive to at least one antibiotic group was detected in 121 patients. The agents to which sensitivity was felt were colistin (72.7%), aminoglycosides (gentamicin 23%, amikacin 26.4%) and tigecycline (37.2%), respectively. The most frequently used antimicrobial agents in patients with *Klebsiella pneumoniae* infection

were meropenem (74.2%), colistin (57.48%) and aminoglycosides (24.01%). No statistically significant difference was detected between treatment and mortality in patients followed with KDKP infection. Mortality was found to be significantly lower in patients treated with combination regimen compared to single regimen. The greatest improvement was observed in combination regimens containing ertapenem (46.2%) and tigecycline (35.3%).

In our study, colistin resistance was found to be 65.35% and aminoglycoside resistance was 76.3%.

The rate of follow-up of patients with panresistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in SARS-CoV2 services was found to be 7.1 times higher.

The most frequently used regimen in treatment, in order of frequency, meropenem-colistin combination therapy (%32,3), meropenem alone (%12,6), meropenem-aminoglycoside combination therapy (%7,9), meropenem-colistin-aminoglycoside combination therapy (%6.7), imipenem-colistin combination therapy (%5.9). These 5 regimens were used in %65.4 of the patients. Ceftazidime-avibactam-based combination regimens were used in 4 patients. Of these 4 patients, 2 died due to sepsis and 1 died due to non-infectious reasons. In patients with additional focal growth in addition to blood culture positivity (n:161), %34,8 improvement was observed and %65,2 resulted in exitus. In patients with blood-only growth (n:93), %45,2 recovery was observed and % 54,8 resulted in exitus. No statistically significant difference was detected on mortality. In the follow-up of patients with *Klebsiella pneumoniae* resistant to all antibiotics, the frequency of intubation, use of immunosuppressive agents, and history of carbapenem/cephalosporin use were found to be statistically significantly higher than in patients who were sensitive to at least one antibiotic group. Surgical history was low in patients followed up with panresistant *Klebsiella pneumoniae*. Mortality was statistically significantly higher in older ages. %61.4 of the patients with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia died due to sepsis, and %25.2 recovered. The mortality rate in central venous catheter-associated *Klebsiella Pneumoniae* bloodstream infection was 79.4%.

Conclusions;

The resistance and mortality in Gram (-) bacteria are increasing. The use of broad-spectrum antibiotics should be avoided for resistant microorganisms. If there is no access to new antimicrobial agents, a combination regimen should be used in treatment.

1.GİRİŞ VE AMAÇ;

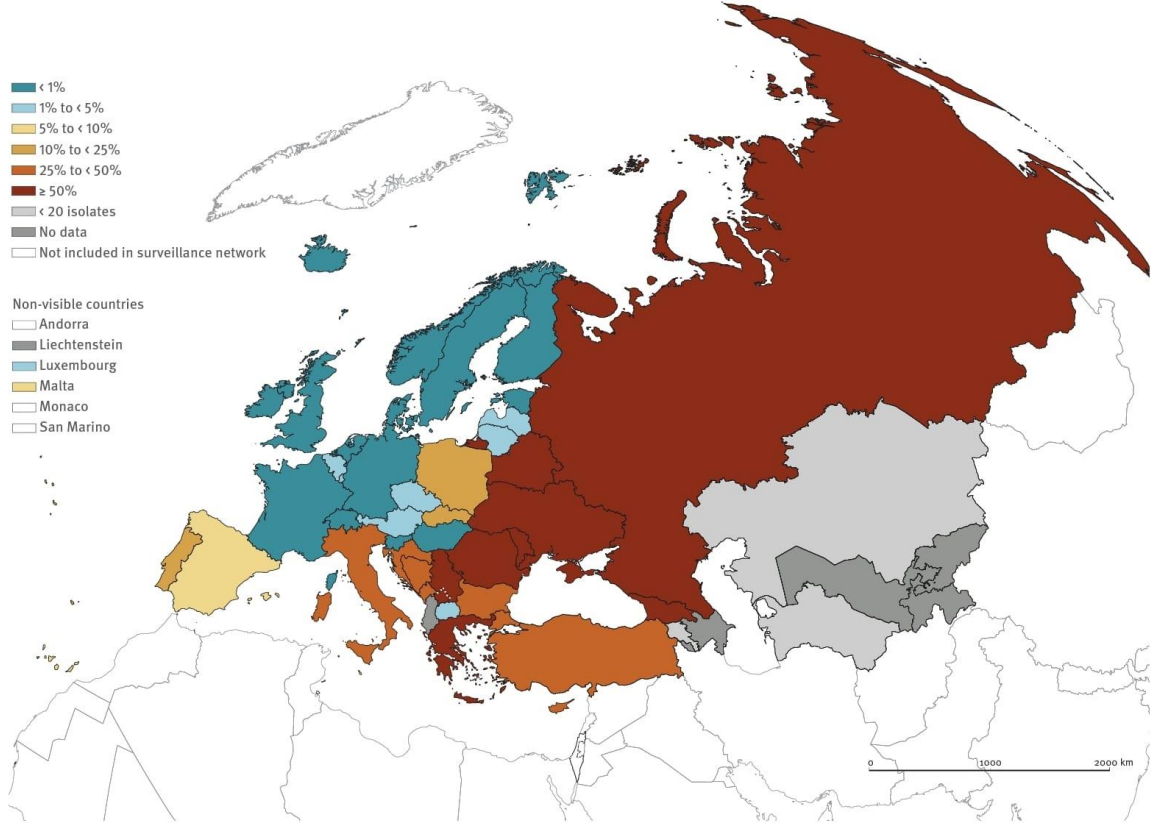
Klebsiella spp. Enterobacteriaceae ailesinden gram negatif bir bakteridir. *Klebsiella* türleri arasında *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) insanda oluşan enfeksiyonların %70'inden sorumludur. *Klebsiella pneumoniae* nazofarenkste, gastrointestinal sistemde ve deride kolonize halde bulunabilir. Toplumda *K. pneumoniae* taşıyıcılığı nazofarenkste %1-6 , dışkı örneklerinde %5-38 arasında değişmektedir (1). Hastanede yatan hastalarda bu oranlar belirgin olarak artmakta; dışkıda %77, nazofarenkste %19 ve ellerde %42 olduğu bildirilmiştir (1-2). Daha yüksek kolonizasyon oranları öncelikle antibiyotik kullanımı ile ilişkili bulunmuştur (1). Nekrotizan pnömoni, piyojenik karaciğer absesi, endoftalmi gibi ciddi toplum kaynaklı enfeksiyonlara neden olabilir. *Klebsiella pneumoniae* 1970'den sonra önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olmuştur. *Klebsiella* türlerinin tüm nazokomiyal bakteriyel enfeksiyonların %3-8 ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Özellikle ciddi idrar yolu enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonu ve kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olmaktadır (3).

Antibiyotiklerin uygunsuz ve yanlış kullanımı sonucu çok ilaca dirençli, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz enzimlerini bulunduran izolatlar yüksek prevalans göstermektedir. Özellikle 1980 sonrası artmaya başlayan antibiyotik direnci nedeniyle *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisi büyük sorun hâline gelmeye başlamıştır. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) ilk kez ABD'de 1990 lı yılların sonunda tanımlanmıştır (4).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), karbapenem dirençli enterobakterleri, en az bir karbapenemaz (yani ertapenem, meropenem, doripenem veya imipenem) dirençli olan veya bir karbapenemaz enzimi üreten bakteriler olarak tanımlamaktadır (5).

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan, ülkemizden de veriler içeren ve 2023 de yayımlanan "Avrupa'da Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı" raporuna göre; *Klebsiella pneumoniae* de karbapenem direnci 2017-2021 arasında önemli bir artış göstermekte, Avrupa Bölgesi'ndeki birçok ülkede, *K. pneumoniae*'da üçüncü kuşak

sefalosporinlere ve karbapenemlere karşı direnç yüzdeleri endişe vericidir. *Klebsiella pneumoniae* da karbapenem direncinin %25 ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (6-7).



***Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, WHO European Region, 2021-Şekil 1.**

2018 yılı DSÖ CAESAR raporunda Türkiye’de kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında ertapenem direnci %43, imipenem /meropenem direnci %38 olarak bildirilmiştir.

Klebsiella pneumoniae’da karbapenem direncine neden olan farklı mekanizmalar bulunmaktadır. En sık neden bakterinin ürettiği karbapenemaz enzimidir. Karbapenemazlar Ambler moleküler sınıflamasına göre başlıca dört sınıfa ayrılmaktadır. A, C ve D sınıfı karbapenemazlar etkin bölümlerinde serin aminoasiti içerirken, B sınıfı karbapenemazlar etkinlik için çinkoya gereksinim duyar, bu nedenle metallo-beta-laktamaz (MBL) adını da alır. Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardan, temelde A, B ve D sınıfı karbapenemaz üreten etkenler sorumludur. OXA-48 tipi karbapenemaz, ilk olarak 2001 yılında Türkiye’de bir hastanın klinik izolatından elde edilen *K. pneumoniae* suşunda rapor edilmiştir ve

bunu takiben beş yıl sonra OXA-48 pozitif *K. pneumoniae* kaynaklı hastane salgınları görülmüştür (8).

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) genellikle nozokomiyal enfeksiyonla ilişkilidir. Kullanılabilen antibiyotiklerin de sınırlı olması nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek olup kan dolaşımı enfeksiyonlarında % 50'ye varan oranda mortalite bildirilmiştir. *Klebsiella pneumoniae* antibiyotik direncinin sık saptandığı ESKAPE olarak kısaltılan bakteri grubunun da önemli bir üyesidir (9). (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*)

KDKP suşlarının nozokomiyal bulaşa ve salgınlara neden olabilmesi nedeniyle bazı merkezlerde KDKP taşıyıcılığı sürveyansı yapılmakta ve KDKP taşıyıcılığı saptanan hastalar izole edilmektedir.

Bu çalışmada 2016-2022 tarihleri arasında servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi gören ve kan kültürlerinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* üreyen hastaların epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri, tedavi rejimleri ve mortalite açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Enterobacteriaceae ailesi, gram-negatif, fakültatif anaerob, sporsuz ve çoğu hareketli olan bakterilerden oluşur. Enterik bakteriler olarak da adlandırılırlar ve klinik örneklerden en sık izole edilen gram-negatif bakteri ailesidir. Gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve üst solunum yolunda kolonize olabilir, toprakta, sulara, çürümüş organik maddelerde yaygın olarak bulunurlar.

Enterobacteriaceae ailesinin bazı önemli üyeleri; *Escherichia* spp, *Klebsiella* spp, *Salmonella* spp, *Proteus* spp cinsi bakterilerdir. *Salmonella*, *Shigella* ve *Yersinia* türleri insan için her zaman patojenken *Escherichia* ve *Klebsiella* türleri fırsatçı enfeksiyonlara sebep olurlar.

Enterobacteriaceae ailesinin ortak mikrobiyolojik özellikleri; glukozu fermente ederler, nitratı nitrite indirgerler, katalaz pozitif ve oksidaz negatiftirler. *Klebsiella* cinsi gibi bazı üyeleri kapsüllüdür. Virülans faktörleri; adezinler, toksinler, lipopolisakkarit ve kapsül yapıları, demir bağlama özelliğidir. Kültürde kolay ürerler.

Enterobacteriaceae ailesi toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir bölümünü oluştururlar. Üriner sistem enfeksiyonu, gastroenterit, pnömoni, sepsis, menenjit, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi çok çeşitli enfeksiyonlara neden olurlar (10).

Klebsiella ilk kez 1882 yılında Alman mikrobiyolog Carl Friedlander tarafından tanımlanmıştır. Friedlander basili olarak da adlandırılan bu bakteri cinsinin ismi mikrobiyolog Edwin Klebs (1834-1913)'i onurlandırmak için *Klebsiella* olarak belirlenmiştir (11).

Klebsiella cinsi bakteriler Enterobacteriaceae ailesinin genel özelliklerini taşır, genellikle kapsüllü, hareketsiz, sporsuz basillerdir. Polisakkarit yapısında O (somatik) ve K (kapsül) antijenleri bulunur. Serolojik tiplendirmeler bu antijenlere göre yapılır. En iyi 37 C'de ve nötr pH'ta ürerler. Besiyerlerinde M tipi koloniler oluşturur (Şekil1). Laktozu fermente eder, üreaz pozitifdir (12).



Klebsiella pneumoniae macconkey agar görünümü (şekil 2)

Klebsiella türleri kuruluğa dirençli, sıcaklığa dayanıksızdır. Oda sıcaklığında haftalarca ve 4°C’de aylarca canlı kalabilirler. Klebsiella ailesi içinde insanlarda hastalık yapan en önemli 3 tür; *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* ve *K. granulomatis*’tir. En sık enfeksiyon etkeni *K. pneumoniae* dır. *Klebsiella pneumoniae*’nin 3 alt türü vardır. Bunlar: *K. Pneumoniae subsp. pneumoniae*, *K. pneumoniae subsp.ozaenae* ve *K.pneumoniae subsp.rhinoscleromatis*’tir (13).

Karbapenem direnci, mikrodilüsyon temelli testlerde MİK tayini, disk difüzyon testinde ise zon çapı ölçümleri ile belirlenir.

2.2. BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam antibiyotikler; bakterisidal etkilidirler, hücre duvarındaki penisilin-bağlayıcı protein (PBP) adı verilen enzimleri hedef almaktadır. Beta -laktam antibiyotikler 5 gruptan oluşmaktadır: Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta-laktamaz inhibitörleri (14-15).

Alexander Fleming 1928 yılında, laboratuvarında kültür ortamında ürettiği küf mantarının çevresinde stafilokokların üremediklerini gözlemlemiş ve penisilin ilk kez 1941 yılında tedavide kullanılmaya başlanmıştır .1945 yılında sefalosporinler,1980'den sonra karbapenemler klinik kullanıma girmiştir (16).

Dünyada en çok kullanılan antibiyotik grubu beta-laktamlardır. Güçlü bakterisidal etki, diğer antibiyotiklere göre daha düşük yan etki profili, geniş etki spektrumu ve çeşitli yaş gruplarında kullanılabilmesi tedavide tercih edilmelerini sağlamıştır. Fakat uygunsuz ve gereksiz kullanıma bağlı olarak beta-laktam antibiyotiklere direnç hızla gelişmiş ve giderek artmıştır.

Karbapenemler *Streptomyces cattleya*'dan elde edilen tienamycin molekülünden üretilmektedir (17). İmipenem ilk kullanılan karbapenemdir. İmipenem renal dehidropeptidaz enzimi ile indirgendiği için bu enzimin seçici antagonisti olan silastatin ile kombine kullanılır. Meropenem ve ertapenem ülkemizde kullanılan diğer karbapenemlerdir. ABD'de doripenem, Uzakdoğu ülkelerinde panipenem, tebipenem ve biapenem kullanılmaktadır. Tebipenem ve Faropenem oral yolla kullanılırken diğer tüm karbapenemler parenteral kullanılır (18).

Karbapenemler en geniş spektrumlu beta laktam grubu antibiyotiklerdir; gram-pozitif, gram-negatif, aerob ve anaerob bakterilere etkilidir. Gram pozitif bakterilere imipenem daha etkili iken, gram negatiflere meropenemin etkinliği daha yüksektir. Bakteri dış membranından iyi penetre olurlar ve birçok PBP'ye yüksek afinite gösterirler. En sık yan etkileri; bulantı, kusma, ishal, deri döküntüsü, baş ağrısı ve flebittir. Karbapenemler epileptik nöbetle ilişkili bulunmuştur, imipeneme bağlı nöbet riski diğerlerine göre daha yüksektir (% 1-2) (19). Karbapenemler renal yoldan atılırlar, böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda doz ayarı gereklidir.

Beta laktamaz inhibitörleri; Beta-laktamaz inhibitörleri, yapılarında beta-laktam halkası bulunan, tek başlarına kullanıldıklarında antibakteriyel etkisi olmayan ya da zayıf etki gösteren kimyasal maddelerdir. Klinikte yaygın kullanılan beta-laktamaz inhibitörleri; klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam ve avibaktamdır.

2.3. ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen direnç, günümüzde giderek artan bir tehdit oluşturmaktadır. Bakterilerde antibiyotik direnci farklı şekillerde meydana gelir; doğal direnç, kazanılmış direnç ve çevre ve koşullarına bağlı direnç (20).

Doğal direnç, bakterinin antibiyotiğe karşı genetik olarak dirençli olmasıdır. Doğal dirence örnek olarak *Klebsiella türü bakterilerin ampisiline, Listeria monocytogenesin* 3. kuşak sefalosporinlere dirençli olması verilebilir. Bakteri sporları da metabolik olarak inaktif olduğu için antibiyotiklere dirençlidir (21).

Çevre ve koşullarına bağlı direnç; pH değişiklikleri, mikrobiyal ilacın enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi nedenlerle in vitro etkili olan antimikrobiyal ilaçların in vivo etkisiz olmasıdır.

Kazanılmış direnç; Antibiyotik direncindeki temel mekanizmadır. Günümüzde antimikrobiyal direncin en önemli mekanizmasını oluşturmaktadır. Daha önce duyarlı saptanan bir antibiyotiğe karşı bakterinin genetiğinde değişim yapması ve dirençli hale gelmesidir. Bakterideki genetik özelliklerin değişimi transpozon veya plazmid DNA'sında meydana gelen mutasyonlarla olur. Dirençli bakteri tarafından konjugasyon, transformasyon ya da transdüksiyon aktarılmasıyla meydana gelen dirençtir.

Kazanılmış direnç mekanizmaları; İlaç hedefindeki değişiklik, alternatif metabolik yolun kullanılması, ilacın enzimatik inaktivasyonu, hücre zarı geçirgenliğinin azaltılması, aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması başlıkları altında sıralanabilir.

1. İlaç hedefindeki değişiklik: Hedef bölgede değişiklik oluşması sonucu direnç gelişimidir. Örneğin; RNA polimerazda meydana gelen hedef nokta mutasyonu sonucu rifampisine, DNA giraz'da meydana gelen hedef nokta mutasyonu sonucu da kinolonlara direnç oluşur.

2. Alternatif metabolik yolun kullanılması: İlaça duyarlı hedef için gereksinimi ortadan kaldıracak yeni bir metabolik yol geliştirerek direnç kazanımıdır. Örneğin trimetoprim/sulfametoksazol kombinasyonu, bakteri kromozomunun replikasyonunda rol oynayan enzimleri inhibe eder. Bakteriler folat sentez etme yerine ortamdan hazır folat alarak alternatif bir metabolik yol kullanır.
3. İlacın enzimatik inaktivasyonu: Beta laktam antimikrobiyal ilaçları parçalayan beta laktamaz enzimi, aminoglikozitleri inaktive eden fosforilaz, asetilaz ve adenilaz enzimleri, kloramfenikolu inaktive eden asetil transferaz enzimi örnek verilebilir.
4. Hücre zarı geçirgenliğinin azaltılması: Mutasyonlar sonucu bakterinin dış membranındaki porin yapılarında oluşan değişiklik sonucu meydana gelen dirençtir.
5. Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması: Bakterideki aktif pompa sistemi metabolik son ürünlerin ve zararlı maddelerin hücre dışına atılmasını düzenleyen proteinlerdir. Yüksek düzeyde sentezleri birçok antimikrobiyal ilacın da içinde bulunduğu çok sayıda bileşiğe karşı ilaç direnci oluşumuna neden olmaktadır.

2.3.1. Beta-laktam Antibiyotik Direnci

Beta-laktam türü antibiyotiklere direnç dört yolla meydana gelir.

1. Beta-laktamaz üretimi
2. PBP yapısının değişmesi
3. Dış membran proteinlerinin (OMP) ifadesinde azalma
4. Atım pompaları ile ilacın hücre içine girişinin önlenmesi

Beta -laktamaz üretimi: Gram negatif bakterilerde en önemli ve en sık görülen direnç mekanizmasıdır. Beta-laktam halkasındaki siklik amid bağı parçalayarak etki ederler. Bugüne kadar 400'e yakın beta laktamaz enzimi tanımlanmıştır. Beta-laktamazların sınıflandırılması Bush-Jacoby-Medeiros (fonksiyonel) sınıflandırması ve Ambler (yapısal) sınıflandırmasına göre yapılır (22).

Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırması: Beta-laktamazların substrat profilleri, inhibitörlere duyarlılıkları, molekül ağırlıkları ve izoelektrik nokta gibi fiziksel ve işlevsel özelliklerine göre yapılan sınıflandırmadır. 1995 yılında geliştirilmiş, 2010 yılında tekrar düzenlenmiştir.

Grup 1: Çoğu indüklenebilen kromozomal enzimlerdir. Gram negatif basillerde yaygın olarak bulunur. Moleküler sınıflamada sınıf C’de yer alırlar.

Grup 2: En geniş kategoriyi oluştururlar. Moleküler sınıflandırmada A ve D’de yer almaktadırlar. Sınıf A’da yer alan 2b, 2be ve 2br alt grubunda bulunan TEM ve SHV grubu enzimler, sık soyutlanan türlerde yaygın olmaları ve plazmidlerce taşınmaları açısından önem taşırlar.

Grup 2a: Moleküler sınıf A da enzimlerin çoğunu bu enzimler oluşturur.

Grup 2b: Enterobacteriaceae ailesinde yaygın olarak bulunurlar.

Grup 2be: Genişlemiş spektrumlu beta laktamazları (ESBL) içeren gruptur. TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimlerin moleküler yapısında 1-4 amino asit değişikliği ile oluşurlar. Penisilinler ve sefuroksim, sefotaksim, seftriakson, seftizoksim, seftazidim, sefpirom ve sefepim gibi oksiminio-aminotiazolil sefalosporinleri hidroliz ederler. Karbapenemler ve sefamisinler bu enzimlere dayanıklıdır. Bu grupta yer alan enzimlerden biri de PER-1 enzimi, ilk kez Türk izolatlarında saptanmıştır.

Grup 2br: ESBL aktivitesi içermemektedirler.

Grup 2d: Moleküler sınıf D’de yer alan OXA grubu enzimler bulunur. OXA-1’den OXA-10’a kadar olanlar dar spektrumludurlar. OXA-11 enzimi, Türkiye’de izole edilen bir suşta saptanmıştır. OXA-11’den sonra gelenler geniş spektrumlu enzimlerdir. Bu genişlemiş spektrumlu OXA grubu enzimler, klavulanik asit ve sulbaktama dirençlidirler ve hastane infeksiyonlarından izole edilen suşlarda saptanmaktadırlar.

Grup 2e: E. coli’den izole edilen FEC-1 bu grupta yer almaktadır.

Grup 2f: Bu grupta, karbapenem antibiyotikleri inaktive eden ancak metalloenzim olmayan serin-beta laktamazlar bulunmaktadır. Karbapenemazlar, imipeneme meropenemden daha fazla direnç oluştururlar. E. cloacae’nın

indüklenebilen IMI-1 ve kromozomal NMC-A enzimi, *S. marcescens*'in Sme-1 enzimi bu grupta yer almaktadır

Grup 3: Moleküler sınıf B'de yer alan, metallo-betalaktamazlar yer almaktadır. Klavulanik asit veya tazobaktam gibi betalaktamaz inhibitörleri ile inhibe olmazlar. Geniş ve dar spektrumlu penisilin ve sefalosporinlere ek olarak karbapenemler dahil monobaktamlar dışında tüm betalaktamları hidroliz edebilirler. IMP, VIM, SPM-1, GIM bu grupta yer alırlar.

Bush-Jacoby group	Molecular class (Ambler's scheme)	Distinctive substrate(s)	Inhibited by:		Representative Enzyme(s)
			Clavulanic acid	EDTA	
1	C	Cephalosporins	-	-	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Cephalosporins	-	-	GC1, CMY-37
2a	A	Penicillins	+	-	PC-1
2b	A	Penicillins, early cephalosporins	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams		+	TEM-3, SHV-2, CTX- M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penicillins	-	-	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams		-	TEM-50
2c	A	Carbenicillin	+	-	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicillin, cefepime	+	-	RTG-4
2d	D	Cloxacillin	Variable	-	OXA-1, OXA-10
2de	D	Extended-spectrum cephalosporins	Variable	-	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenems	Variable	-	OXA-23, OXA-48
2e	A	Extended-spectrum cephalosporins	+	-	CepA
2f	A	Carbapenems	Variable	-	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(B1)	Carbapenems	-	+	IMP-1, VIM-1, CerA, IND-1
3b	B(B2)	Carbapenems	-	+	CphA, Sfh-1

Source: Bush et al. (2010).

Bush-Jacoby Medeiros Sınıflandırması-Şekil 3.

Ambler Sınıflandırması: Ambler tarafından yapılan sınıflandırmaya göre beta-laktamazlar aminoasit yapılarına göre A, B, C, D olarak 4 sınıfa ayrılmıştır. A, C, D sınıfları serin beta-laktamaz yapısındayken, B sınıfı metallo-beta-laktamaz yapısındadır.

PBP yapısındaki değişiklikler: Beta-laktam grubu antibiyotikler, bakteri üzerinde PBP'lere bağlanarak etki ederler. Penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik olması üzerine antimikrobiyal ilaç hedefine bağlanamaz ve direnç görülebilir. Gram

pozitif bakterilerde sık görülür. Tipik örneği Staphylococcus aureus'taki metisilin direncidir.

Beta-laktam giriş ve çıkışının düzenlenmesi: Beta-laktam antibiyotikler gram negatif bakterilerde bakteri hücresinin dış membranında bulunan porinler aracılığıyla hücreye girer. Porin yapısında değişiklik, sayısında azalma antibiyotiğin hücreye girişini engeller. Bakteri hücresi içine giren antibiyotik efluks pompası aracılığıyla enerji harcanarak hücre dışına atılabilir. Bu da hücre içindeki antibiyotik konsantrasyonunu düşürür.

2.3.2. Karbapenem Direnci ve Karbapenemazlar

Karbapenem dirençli enterobakteriler (KDE) genellikle direnç mekanizmasına bağlı olarak karbapenemaz üreten izolatlar ve karbapenemaz üretmeyen izolatlar olarak ikiye ayrılır (23).

Karbapenemaz üretmeyen KDE: Birçok KDE izolatında karbapenemaz genleri yoktur (24). Genellikle bu izolatlardaki karbapenem direnci, bir beta-laktamaz geninin edinilmesine veya karbapenemlerin bakteriye girme yeteneğini sınırlayan bir porin genindeki kromozomal mutasyonun eş zamanlı varlığına bağlıdır.

Karbapenemaz üreten KDE: Bazı KDE izolatlarında karbapenemaz direnci karbapenemazların varlığına bağlıdır. Karbapenemazlar, karbapenemleri, tipik olarak penisilinler ve sefalosporinler dahil diğer beta-laktam antibiyotikleri etkisiz hale getiren, bakteriler tarafından üretilen enzimlerdir.

Karbapenemaz üreten KDE izolatlarının oranına ilişkin veriler karbapenemaz testinin yaygın kullanılmaması nedeni ile sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm KDE izolatlarının yaklaşık yüzde 30'u karbapenemaz üretmektedir, geri kalan yüzde 70'i diğer mekanizmalar nedeniyle karbapenem dirençlidir (25).

2.3.2.1. Karbapenemazlar

Karbapenemazlar, karbapenemleri hidrolize eden beta-laktamazlardır. Bu enzimlerin çoğu karbapenem dışındaki diğer beta-laktam antibiyotikleri de hidrolize ederler ve beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenmezler. Ambler sınıflamasına göre Sınıf A, C ve D beta-laktamazlar aktif bölgelerinde serin aminoasidi taşır. Sınıf B beta-laktamazlar ise çinko içerir ve metallo-beta-laktamaz yapısındadır (26). Karbapenemazlar Ambler sınıflamasına göre A, B ve D gruplarında, Bush-Jacoby sınıflamasına göre ise başlıca 2f ve 3 gruplarında yer alırlar.

Sınıf A Karbapenemazlar:

Bu grubun en önemli üyesi KPC (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemase) enzimidir. KPC enzimi taşıyan ilk izolat ABD’de North Carolina’da 1996 yılında keşfedilmiş ve 2001’de yayımlanmıştır. 21. yüzyılda tüm dünyada yaygın hale gelmiştir (27).

Sınıf B Karbapenemazlar:

Enzim aktivitesi için çinkoya ihtiyaç duyması nedeniyle metallo-beta-laktamaz (MBL) olarak adlandırılırlar. Bu sınıftaki önemli beta-laktamazlar; VIM, GIM, SPM, SIM, NDM’dir. New Delhi metallo-beta-laktamaz (NDM-1) son yıllarda Türkiye’de klinik örneklerde artan sıklıkla saptanmaya başlanmıştır.

NDM-1 karbapenemaz üreten izolatlar, diğer karbapenemaz üreten izolat türlerinin duyarlı olduğu antibiyotikler de dahil olmak üzere birçok antibiyotiğe dirençlidir (örneğin yeni beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu antibiyotikleri) (28).

Sınıf C Karbapenemazlar:

AmpC beta-laktamazlar olarak da bilinirler. Türe özgü, kromozomal olarak kodlanan enzimlerdir. Bu enzimler sefalosporinleri penisilinden daha etkin parçalamaktadır (29).

Sınıf D Karbapenemazlar:

Sınıf D beta-laktamazlar, penisilinden ziyade oksasilini hidrolize etme yeteneklerinden dolayı OXA tipi enzimler olarak da anılırlar. OXA tipi

karbapenemazlar, KDE izolatlarında, özellikle *K. pneumoniae*, *E. coli* ve *E. cloacae*'de tanımlanmıştır. Klinik açıdan en önemli Sınıf D karbapenemaz, OXA-48 tipi karbapenemazdır.

2001 yılında İstanbul'da bir hastadan elde edilen *Klebsiella pneumoniae* suşunda karbapenemler dahil olmak üzere çoklu ilaç direnci saptanması üzerine yeni bir OXA-tipi beta-laktamaz olduğu gösterilmiş ve OXA-48 olarak adlandırılmıştır (30). OXA-48 Türkiye için endemik kabul edilmektedir.

Tablo 1. Ambler sınıflandırmasına göre beta-laktamazlar

SINIF	ENZİM TİPİ	ÖRNEKLER
A	Penisilinazlar	TEM-1, SHV-1, CTX-M, KPC-1, KPC-2, KPC-3
B	Metallo-beta laktamazlar	NDM-1, IMP, VIM, GIM, SPM, SIM
C	Sefalosporinazlar	AmpC tipi enzimler
D	Oksasilinazlar	OXA-1, OXA-48, OXA-51

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

2019 da yapılan bir çalışmada ;4,5 milyon kişinin antibiyotik direncinden hayatını kaybettiği düşünülmekte olup kesinleşmiş ölüm sayısı 1,3 milyon olarak bildirilmiştir. (31). Avrupa parlamentosu 2008 de antibiyotik direncine dikkat çekmek amacıyla 18 Kasım tarihini Avrupa Antibiyotik Farkındalık Günü ilan etmiştir.

Karbapenem direnci 1980’li yıllarda ilk kez *Pseudomonas aeruginosa*’da tespit edilmiştir. *Klebsiella pneumoniae*’da karbapenem direnci 1996’da ABD’de saptanmış ve sonra tüm dünyaya yayılmıştır. ECDC (European Center for Disease Control and Prevention) tarafından her yıl yayımlanan rapora göre Türkiye’de invaziv enfeksiyon yapan *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci 2017 yılında %32,5 iken 2018 yılında %34,4’e 2019 yılında %39,4 2020 yılında %48.2 2021 yılında ise %49.1 e yükselmiştir (32).

2022 de yayımlanan Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporunda kan izolatlarındaki *K. pneumoniae*’da meropenem direnci %63.2, imipenem direnci ise %60.1 olarak bildirilmiştir.

Avrupa ülkelerinde de direnç oranı açısından büyük farklılıklar görülmektedir. ECDC tarafından en son 2023’de yayımlanan rapora göre 45 ülkeden 31 inde %1 ve altında, 15 ülkede %25 civarında, 8 ülkede (Belarus, Gürcistan, Yunanistan, Moldova, Romanya, Rusya, Sırbistan ve Ukrayna) ise %50’ye varan oranlarda antimikrobiyal direnç bildirilmiştir (32).

Türkiye’de antibiyotik direnç verilerinin toplanması amacıyla 2011 yılında Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) kurulmuştur. En son 2016 yılında yayımlanan UAMDSS yıllık raporuna göre ülkemizde *K. pneumoniae* suşlarında %40,1 karbapenem direnci saptanmıştır. Karbapenem direnci olanların %31,7 ’sinde kolistin direnci de belirlenmiştir (33).

Türkiye’nin de dahil olduğu, Dünya Sağlık Örgütü’ne bağlı CAESAR (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) sürveyans

sisteminin 2019 yılında yayımlanan ve 2018 verilerini içeren raporunda, Türkiye’de kandan ve beyin-omurilik sıvısından izole edilen *K. pneumoniae* suşlarında imipenem /meropenem direnci 3641 izolatta %34 olarak tespit edilmiştir (32).

Türkiye’de izole edilen KDKP suşlarında en sık saptanan karbapenemaz OXA48’dir. Son yıllarda NDM-1 içeren suşlarda artış göze çarpmaktadır (27).

2.5. TANIMLAMALAR, TANI VE TEDAVİ

Sepsis; 2016 SCCM/ESICM sepsis tanımını, enfeksiyona karşı düzensiz konak tepkisinin neden olduğu hayatı tehdit eden organ fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır. Organ disfonksiyonu ise enfeksiyona bağlı olarak SOFA skorunda ≥ 2 puanlık akut artış olarak tanımlanmıştır. SOFA skoru, 6 sistemde (solunum, kardiyovasküler, renal, santral sinir sistemi, hepatik, koagülasyon) organ yetmezliğini tanımlar ve her bir sistem için 0 ila 4 puan almaktadır (34).

Enfeksiyon ve bakteriyemisi olan tüm hastalar sepsis gelişimi için risk altındadır. Sepsis ilişkili mortaliteyi azaltmak için rehberler sepsis geliştirebilecek enfekte hastaların erken tanımlanmasına vurgu yapmaktadır. Sepsis taraması için Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri, Hızlı Sıralı Organ Yetmezliği Skoru (qSOFA), Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (SOFA) kriterleri, Ulusal Erken Uyarı Puanı (NEWS)-Değiştirilmiş Erken Uyarı Puanı (MEWS) skorlama sistemleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan iki puanlama sistemi, quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score (qSOFA) ve National Early Warning Score (NEWS) skorlamalarıdır (34).

Dirençli mikroorganizmalarda tanımlamalar şu şekildedir (35);

- Multidrugrezistan (MDR): 3 veya daha fazla antibiyotik grubundan en az 1 ajana dirençli olmayı ifade eder.
- XDR: En fazla 2 antibiyotik grubundan birer antibiyotik dışında dirençli tüm antibiyotiklere dirençli olmayı ifade eder.
- Pandrugrezistan (PDR): Tüm antibiyotiklere dirençli olmayı ifade eder.

Bakteriyemi tanısında altın standart kan kültürüdür. Bir set kan kültürü, aerob ve anaerob olmak üzere 2 şişeden oluşur ve her şişeye en az 10 ml kan örneği alınması önerilir.

Karbapenem dirençli enterobakterilere bağlı enfeksiyonun optimal tedavisi belirsizdir ve antibiyotik seçenekleri sınırlıdır.

Standart spektrumlu antibiyotiklere dirençli izolatlar için genişletilmiş spektrumlu, yeni ajanlarla monoterapi tercih edilmelidir (36).

Karbapenem dirençli enterobakteri enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmekte; tek istisnası, metallobeta-laktamaz üreten izolatlar için seftazidim-avibaktam ve aztreonam kombinasyonudur (36).

Yeni genişletilmiş spektrumlu antimikrobiyaller bulunmadığı zaman KDE enfeksiyonlarında kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Tedavi boyunca kombinasyon rejimi ile devam edilmelidir. Kombinasyon tedavisinde duyarlılığa göre polimiksin (polimiksin B veya kolistin), tigesiklin, eravasiklin, aminoglikozidler ve florokinolonlar kullanılabilir. Meropenem bazen MİK ≤ 8 olan izolatlar için kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılır (izolat duyarlı olmadığı bildirilse bile). Çift karbapenem tedavisi ertapenem tarafından karbapenemazların tüketilmesiyle diğer karbapenemlerin etkisini artıracak hipotezine dayanmaktadır (suisid inhibitör etki) (37).

Tedavi süresi karbapeneme duyarlı Enterobacterales izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlarla aynıdır. Tedavi süresi, enfeksiyon kaynağına ve hastanın klinik yanıtına göre belirlenmelidir. Çoğu durumda 7 ila 14 gündür (38). Tedavi süresinin belirlenmesinde CRP kullanımı rutin önerilmemektedir (36-37).

2014-2015 yıllarında onay almış yeni antibakteriyel ajanlar seftazidim+avibaktam ve ceftazalone-tazobaktamdır.

Ceftazidim + Avibaktam: Dirençli gram (-) enfeksiyonların tedavisi için geliştirilmiş “Seftazidim” ve “Avibaktam” içeren ve karbapenemazlara karşı etkili olan ilk kombinasyondur. Sınıf A ve D b-laktamazlara etkiliyken metallo beta laktamazlara etkisizdir (39). Özellikle KPC ve OXA-48 pozitif izolatlar üzerinde etkinliğinin yaklaşık %98 olduğu bildirilmesine karşın, VIM ve NDM-1 gibi B sınıfı karbapenemazlar üzerinde etkinliği bulunmamaktadır (76). Karbapeneme dirençli

Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarında da kullanılabilir. Komplike intraabdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonları, hastanede kazanılmış pnömoni ve bunlarla ilişkili bakteriyemi durumlarında endikedir. KDKP enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre yönlendirilir. Kombinasyon tedavisi kan dolaşımı enfeksiyonlarında sıklıkla tercih edilmektedir. Buna rağmen mortalite yüksektir ve yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır (40).

Günümüzde ESBL ler ile geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç ve karbapenemazlar ile karbapenemlere direnç endişe verici düzeydedir. Tedavide kullanılan klavulanik asit, tazobaktam, sulbaktam gibi b laktamaz inhibitörleri ESBL leri inhibe eder ancak karbapenemazları inhibe edemez.

2017-2021 tarihleri arasında onay almış 3 yeni b laktamaz mevcuttur. İki yeni karbapenem ve b laktamaz kombinasyonları (meropenem+vaborbaktam, imipenem+relebaktam), diğeri ise tüm b laktamaz sınıflarını taşıyan izolatlara etkili yeni bir sefalosporin olan sefiderokoldür.

Vaborbaktam; Tek başına antibakteriyel etkisi bulunmaz. FDA tarafından komplike ye tedavisinde onay almıştır. Sınıf A ve sınıf C b laktamazları inhibe ederken, sınıf B ve D karbapenemazlara etkisizdir. Yeni bir enzim inhibisyonu mekanizması ile meropenemin serin karbapenemazlar tarafından parçalanmasını engeller. ESBL+ KPC+MDR enterobakterilere karşı etkilidir (41).

Relebaktam; Doğrudan antimikrobiyal aktiviteye sahip değildir. Sınıf A ve C b laktamazlara bağlanır. Sınıf D b laktamazlara etkili değildir. Hastane kaynaklı pnömoni, intraabdominal enfeksiyon ve komplike üriner sistem enfeksiyonlarda FDA tarafından onaylanmıştır. MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides spp* ve Entebakterilere karşı etkilidir (42).

Sefiderokol; Geniş gr (-) spektruma sahip siderofor yapıda bir sefalosporindir. Katekol yan halkası ferrik aside bağlanır ve bakteri içerisine bakteriyel demir taşıyıcıları yoluyla taşınır (43). Sınıf A, B, C, D b laktamazları da içeren çoğu b laktamazlara dirençlidir (44).

Tetrasiklinler; Geniş spektrumlu bakteriyostatik ajanlardır. Tigesiklin üretilen ilk yarı sentetik paraenteral glisiklidir, tetrasiklinlere özgü belirli direnç mekanizmalarından etkilenmez. Eravasiklin ve Omadasiklin isimli 2 yeni tetrasiklin ruhsat almıştır.

Eravasiklin; Yapısal, etki mekanizması, etki spektrumu açısından tigesikline benzeyen sentetik bir tetrasiklidir. Tigesikline göre daha potent etki gösterir. P. aeruginosa dışındaki gr (-) lere ESBL ve KPC üreten Enterobacteriaceae'ya, MDR Acinetobacter baumani'ye ve gr (+) lere karşı etkilidir (45).

Omadasiklin; MRSA, VRE, ESBL+ Enterobakterilere, anaerob ve atipik patojenlere etkilidir (45).

Aminoglikozidler; Bakterisidal etkili ajanlardır. 1943 senesinde ilk kez keşfedilmiştir, ilk keşfedilen aminoglikozid ise streptomisindir. Enterobakterilere, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobakter, H. influenza dahil çok çeşitli gr (-) patojenlere karşı güçlü aktiviteye sahiptir. Aminoglikozidlere karşı en yaygın direnç mekanizması AG değiştirici enzim üretilmesidir. Plazomisin isimli aminoglikozid yeni ruhsat almış bir ajandır.

Plazomisin; Yeni kuşak bir aminoglikozittir. Aminoglikozid modifiye edici enzimlerden etkilenmediği için diğer aminoglikozidlere göre daha yüksek etkinlik gösterir. Gr (-) bakterilere, B laktam dirençli ve MDR Enterobakterilere ve Pseudomonas aeruginosa'ya etkilidir (46).

Polimiksinler; Siklik yapıya katyonik polipeptid antibiyotiklerdir. 1947'de keşfedilen polimiksinlerin nefrotoksik, nörotoksik etkileri nedeniyle parenteral kullanımlarından vazgeçilmiş fakat son yıllarda dirençli bakteri enfeksiyonlarının sıklığının artması sonucu son çare olarak tekrar kullanıma girmiştir (47). Polimiksin B ve kolistin (polimiksin E) kullanımda olan polimiksinlerdir ancak artan kullanıma bağlı direnç de ortaya çıkmıştır. Polimiksinler hücre zarının fosfolipid yapısını bozar ve hücre geçirgenliğini artırır. Yeni bir polimiksin türevidir olan SPR-206 'nın faz1 çalışması tamamlanmıştır. Kolistin aerobik gram-negatif bakterilerin birçoğuna etkilidir. Gram-pozitif bakterilere ve anaeroblara etkisi yoktur. Polimiksin B'nin etki spektrumu kolistine benzer, nefrotoksitesisi daha düşüktür (48).

Fosfomisin: Bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan tabakasının sentezini engelleyerek etki gösterir. Bakterisidal etkilidir. Gram-pozitif ve gram-negatif birçok bakteriye etkilidir. Düşük molekül ağırlığı olan bu antibiyotik vücuttaki dokulara çok iyi dağılır (49). Oral fosfomisin sadece üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılırken intravenöz fosfomisin dirençli mikroorganizmaların etken olduğu bakteriyemi, pnömoni, menenjit, komplike üriner sistem enfeksiyonları, osteomyelit gibi çeşitli enfeksiyonlarda kullanılabilir. Monoterapide fosfomisin direnci gelişebileceğinden kombine tedavide kullanımı önerilir (50).

Tigesiklin; Glilisiklin grubundan bir antibiyotiktir. Minosiklin derivativesidir. Ribozomun 30S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini durdurur, bakteriyostatik etkilidir. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan tigesiklinin dokulara dağılımı iyidir fakat plazma konsantrasyonu düşüktür. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, intraabdominal enfeksiyonlar ve toplum kökenli pnömonide kullanım endikasyonu olan tigesiklinin bakteriyemide kullanımı onaylanmamıştır (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından 05\09\2022 tarihinde E-48670771-514.99 sayılı toplantıda incelenmiş ve 66 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur (Bkz. EK 2).

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.2 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Bu çalışma; kan kültürlerinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* üreyen hastaların değerlendirilmesini hedefleyen; tek merkezli, gözlemsel retrospektif bir çalışmadır.

3.2.1 DAHİL EDİLME VE HARIÇ TUTULMA KRİTERLERİ

Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- 2016 Ocak- 2022 Haziran tarihleri arasında kan kültürlerinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* üreyen hastalar
- 2- 18 yaş ve üzeri hastalar
- 3- En az 1 ay takip edilen hastalar
- 4- Onamı alınmış hastalar

Hariç Tutulma Kriterleri:

- 1-18 yaş altı hastalar
- 2.Kan kültüründe üreme olmaksızın yalnızca idrar, endotrakeal aspirat, beyin omurilik sıvısı, yara, katater kültürlerinde üreme olan hastalar
- 3-Telefonla ulaşılamayan ve/veya onamı alınamayan hastalar

3.3 ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nde (TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi) servis ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen 2016

Ocak- 2022 Haziran tarihleri arasında kan kültürlerinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* üreyen hastalar değerlendirmeye alınmıştır.

254 hastanın verileri hastane bilgi yönetim sistemi, hasta dosyaları ve laboratuvar bilgi yönetimi sisteminden kayıt altına alındı. Hastaların klinik ve demografik verileri (yaş, cinsiyet), ek hastalıkları (diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, solid tümör, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık, kronik nörolojik hastalık), hastaneye yatış tanıları, üreme öncesi takip edildikleri servisler ve yatış süreleri, mekanik ventilasyon kullanımı ve günü, invaziv girişimler (plöreken, santral venöz katater, foley sonda, trakeostomi, eksternal ventriküler drenaj (EVD), ventriküloperitoneal (VP) şant) kaydedildi. Üreme öncesi son bir ayda kullanılan antibiyotikler, son bir ayda yapılan cerrahi girişimler not edildi. Üreme sonrası kullanılan antibiyotikler ve mortaliteye kadar geçen süre, üremesiz kan kültür varlığı değerlendirildi. Dış hastaneye nakil edilen, takibi yapılamayan hastalar hariç tutuldu. Tekrarlayan kan kültürlerinde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* saptanan hastalarda etkenle ilk üreme değerlendirmeye alındı. Tekrarlayan üremeler çalışmaya dahil edilmedi.

Nötropeni, transplantasyon (solid organ transplantasyonu, kemik iliği transplantasyonu), HIV enfeksiyonu, son dönem böbrek yetmezliği, kemoterapi ve 1 aydan uzun süreli steroid kullanımı immünsupresyon olarak kabul edildi.

Hastalardan alınan kan kültürleri pandemi öncesi dönemde tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında BACTEC (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü sistemi ile çalışıldı. Materyaller 5 gün inkübe edildi. Pozitif şişeden alınan örnek %5 koyun kanlı agar (Becton Dickinson, ABD), çikolata agar (Becton Dickinson, ABD), Mac Conkey Agar (Becton Dickinson, ABD) katı besiyerlerine pasaj alınarak 37°C'de aerob şartlarda inkübe edildi. Bakterilerin tanımlanması ve antibiyotik duyarlılık testleri için BD Phoenix TM (Becton Dickinson, ABD) cihazı ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) kriterlerine göre yapıldı ve değerlendirildi.

Pandemi sürecinde mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültür şişeleri, BACT/ALERT 3D (bioMérieux, Fransa) cihazında, 35°C’de beş gün inkübe edildi. Üreme olan kan kültür şişesinden %5 koyun kanlı agar (bioMérieux, Fransa), çikolata agar (bioMérieux, Fransa), Mac Conkey Agar (bioMérieux, Fransa) katı besiyerlerine pasaj alınarak 37°C’de aerob şartlarda inkübe edildi. Petrilerde üreyen bakterilerin tür düzeyinde tanımlanması, matriks ile desteklenmiş lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI TOF MS) VITEK MS (bioMérieux, Fransa) cihazı ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri için VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) tam otomatize tanımlama ve antibiyotik duyarlılık cihazı ve gerekli durumlarda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri EUCAST kriterlerine göre yapıldı ve değerlendirildi.

Antimikrobiyal duyarlılık kriteri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından 2022 yılında tanımlanan duyarlılık sınır değerlerine göre Enterobacterales'in duyarlılık sınır değerleri ertapenem için MİK ≤ 0,5 mg/L, zon çapı ≥ 25 mm, imipenem ve meropenem için MİK ≤ 2 mg/L, zon çapı ≥ 22 mm olarak tanımlanmıştır (56).

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* üremesi olan hastalarda yüksek morbidite ve mortalite riski nedeniyle bir antibiyotiğe karşı orta duyarlılığa sahip olduğu tespit edilen bakteriler bu antimikrobiyal ajana dirençli olarak kabul edilmiştir.

İSTATİSTİK METOT

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Risk faktörleri Cox Regresyon Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 254 hasta değerlendirilmiş olup hastaların 139'u erkek, 115'i kadın cinsiyetteydi. Olguların yaşları 23 ile 101 arasında değişmekte olup, ortalama $67,2\pm 16,0$ yıldır.

Servis yatış süresi ortalama $10,5\pm 12,5$ gün, yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi $32,4\pm 28,2$ gün saptandı.

Etken izole edildikten sonra kan kültürünün negatifleşme süresi ortalama $9,7\pm 4,5$ (3-23) gün (Min-Maks (Median)) olarak saptandı.

Etken izolasyonu ile ölüm arasındaki ortalama süre $5,9\pm 3,7$ (1-21) gün olarak bulundu.

Hastaların %82,7'sinde eşlik eden hastalık vardı. Eşlik eden hastalıklar sıklık sırasına göre; Hipertansiyon (%39.0), Diyabetes Mellitus (%20.9), Kardiyovasküler hastalıklar (%16,5) idi. Ayrıntılar Tablo 2 de belirtilmiştir.

Hastaların takip edildikleri servisler incelendiğinde; %25,6'sı SARS-CoV2 servisinde, %16,9'u iç hastalıkları servisinde takip edilmiştir.

Hastaların %97,6'sına üreme öncesi son 1 aylık dönemde invaziv girişim yapılmış, %82,6 sinin entübasyon, %22,7 sinin immünsüpresif tedavi alma, %83,9 unda sefalosporin/karbapenem grubu antibiyotik kullanma öyküsü vardı.

Hastaların %63,4'ünde kan dışı ek bir odakta da üreme saptandı. En sık saptanan ek odaklar sırasıyla %33,9 ile idrar ve %31,5 ile santral venöz kataterdi.

Hastaların son bir aylık takiplerinde %25,6'sında cerrahi işlem öyküsü mevcuttu. En sık yapılan cerrahiler batın içi cerrahi (%11), kranial cerrahi (%9,1) ve kemik-eklem cerrahisi (%8,7) idi.

K. pneumoniae bakteriyemisi ile takip edilen hastaların %61.4 ünde enfeksiyona bağlı mortalite gözlemlendi. Bu hastalar arasında 1-9 gün erken mortalite, 10-21 gün geç mortalite olarak değerlendirildi. Hastaların %83,9 (n:131) 'unda erken dönemde, %16,1 (n:25) 'inde geç dönemde mortalite gözlemlendi.

Tablo 2. Demografik veriler ve tanımlayıcı özellikler

Yaş Ort.±SD Min-Maks (Median)		67,2±16,0 (23-101)		
Servis Yatış Süresi Ort.±SD Min-Maks (Median)		10,5±12,5 (0-60)		
Ybü Yatış Süresi Ort.±SD Min-Maks (Median)		32,4±28,2 (2-131)		
		N	%	
Cinsiyet	Erkek	139	54,7	
	Kadın	115	45,3	
Kronik Hastalık	Yok	44	17,3	
	Var	210	82,7	
	Hipertansiyon	99	39,0	
	Diyabetes Mellitus	53	20,9	
	Kardiyak Hastalıklar	42	16,5	
	Akciğer Hastalığı	26	10,2	
	Kronik Böbrek Yetmezliği	21	8,3	
	Nörolojik Hastalık	32	12,6	
	Solid Tümör	37	14,6	
	Hematolojik Malignite	14	5,5	
	Aplastik Anemi	1	0,4	
	Romatizmal Hastalık	2	0,8	
Takip Edildiği Klinik	YBÜ	60	23,6	
	Covid servisi	65	25,6	
	İç hastalıkları	43	16,9	
	Genel cerrahi	18	7,1	
	Ortopedi	17	6,7	
	Beyin ve sinir cerrahisi	15	5,9	
	Hematoloji	13	5,1	
	Üroloji	7	2,8	
	Enfeksiyon hastalıkları	4	1,6	
	Onkoloji	3	1,2	
	KBB	3	1,2	
	Nöroloji	2	0,8	
	Plastik cerrahi	2	0,8	
	Kardiyoloji	1	0,4	
	Nefroloji	1	0,4	

		N	%	
İnvaziv Girişim		248	97,6	
Entübasyon		208	82,2	
İmmünsüprese Ajan Kullanımı		69	27,2	
Karbapenem-Sefalosporin* Kullanım Öyküsü		213	83,9	
Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı**		232	91,3	
Mortalite	Enfeksiyon Dışı	34	13,4	
	Enfeksiyona Bağlı	156	61,4	
	İyileşme	64	25,2	
Üremesiz Kan Kültürü	Var	75	29,5	
	Yok	179	70,5	
Ek Odak	Yok	93	36,6	
	Var	161	63,4	
	Katater	80	31,5	
	İdrar	86	33,9	
	Eta	23	9,1	
	Yara	13	5,1	
	Abse	3	1,2	
	Bos	1	0,4	
	Safra sıvısı	1	0,4	
	Periton	1	0,4	
	Doku	1	0,4	
Antibiyotik duyarlılığı	Var	121	47,6	
	Yok	133	52,4	
Cerrahi öyküsü	Yok	169	66,5	
	Var	85	33,5	
	Batın İçi Cerrahi	28	11	
	Kemik Eklem Cerrahisi	22	8,7	
	Kranial Cerrahi	23	9,1	
	Yara Debridman	6	2,4	
	Boyun Cerrahisi	3	1,2	
	Göğüs Cerrahi	1	0,4	
	Kardiyak Cerrahi	1	0,4	
	Vasküler Cerrahi	1	0,4	

Eta: endotrakeal aspirat

*Sefalosporinler; Seftriakson, Sefepim, Ceftazidim, Cefazol

**Geniş spektrumlu antibiyotikler; Piperasilin-Tazobaktam, Vankomisin, Linezolid, Aminoglikozid, Kinolonlar, Kolistin, Daptomisin, TMP-SXT, Teicoplanin

Hastaların %47,6'sında (n:121) en az bir antibakteriyel ajana duyarlılık saptandı, %52,4 ü (n:133) ise tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli idi.

Tablo 3.KDKP enfeksiyonu ile takipli hastaların yatış tanıları

		N	%
Tanı	SARS-CoV2	90	35,42
	Enfeksiyöz patoloji	81	32,28
	Nörolojik olay	20	7,87
	Hematolojik malignite	18	7,09
	Metabolik bozukluk	14	5,51
	Solid Tümör	11	4,33
	Kardiyak olay	10	3,94
	Travma	9	3,54

Hastaların takip edildikleri kliniklerde yatış tanıları sıklık sırasına göre; %35,42 SARS-CoV2, %32,28 enfeksiyöz patoloji idi.

Tablo 4. KDKP ile takip edilen hastalarda tedavi rejimleri

TEDAVİ	N	%
Meropenem Kolistin	82	32,3
Meropenem	32	12,6
Meropenem Aminoglikozid	18	7,9
Meropenem Kolistin Aminoglikozid	17	6,7
İmipenem Kolistin	15	5,9
Ceftazidim-Avibaktam Aminoglikozid Meropenem	1	0,4
Ceftazidim-Avibaktam Kolistin	1	0,4
İmipenem	3	1,2
İmipenem Aminoglikozid	3	1,6
İmipenem Aminoglikozid Tigesiklin	1	0,4
İmipenem Kolistin Aminoglikozid	1	1,2
İmipenem Ertapenem	2	0,8
İmipenem Ertapenem Tigesiklin	1	0,4
İmipenem Fosfomisin	1	0,4
Ceftazidim-Avibaktam Aminoglikozid	1	0,4
İmipenem Tigesiklin	3	1,2
İmipenem Tigesiklin Aminoglikozid	1	0,4
İmipenem Tigesiklin Tmp-Sxt	1	0,4
Kolistin	2	0,8
Kolistin Aminoglikozid	2	0,8
Kolistin Aminoglikozid Tigesiklin	1	0,4
Kolistin Tigesiklin	6	2,8
Aminoglikozid Fosfomisin	1	0,4
Ampisilin-Sulbaktam	1	0,4
Meropenem Aminoglikozid Tigesiklin	3	1,2
Meropenem Ertapenem	4	1,6
Meropenem Ertapenem Aminoglikozid	1	0,4
Meropenem Ertapenem Fosfomisin	1	0,4
Meropenem Ertapenem Kolistin	3	1,2
Meropenem Ertapenem Kolistin Aminoglikozid	1	0,4
Aminoglikozid Tigesiklin	2	0,8
Ceftazidim-Avibaktam İmipenem	1	0,4
Meropenem Kolistin Tigesiklin	11	4,3
Meropenem Tigesiklin	10	3,9
Meropenem Tigesiklin Aminoglikozid	1	0,4
Meropenem Tmp-Sxt	1	0,4
Meropenem Aminoglikozid	1	0,4
Piperasilin Tazobaktam	5	2
Piperasilin Tazobaktam Aminoglikozid	1	0,4

TMP-SXT:Trimetoprim-Sülfametoksazol

Tedavide en sık kullanılan rejim sıklık sırasına göre meropenem kolistin kombinasyon tedavisi (%32.3), tek başına meropenem (%12.6), meropenem-aminoglikozid kombinasyon tedavisi (%7.9), meropenem-kolistin-aminoglikozid kombinasyon tedavisi (%6.7), imipenem-kolistin kombinasyon tedavisi (%5.9) idi. Hastaların %65.4'ünde bu 5 rejim kullanılmıştı. 4 hastada seftazidim-avibaktam temelli kombinasyon rejimleri kullanıldı. Bu 4 hastadan 2'si sepsis nedeniyle, 1'i enfeksiyon dışı sebeple ex oldu (Tablo 4).

Tablo 5. KDKP enfeksiyonlarında kombine rejim ve tekli rejimin mortalite açısından kıyaslanması

	Antibiyoterapi		
	Kombine	Tekli	
Enfeksiyona bağlı mortalite	59 (%33,3)	36 (%87,8)	P<0.001
İyileşme	118 (%66,6)	5 (%12,19)	

Kombine rejim uygulanan hastalarda (n:177) 118 hasta (%66,6) eksitus ile sonuçlanırken 59 hasta (%33,3) iyileşti. Tekli tedavi uygulanan hastalarda (n:41) 36 hasta (%87,8) eksitus ile sonuçlanırken 5 hasta (%12,19) iyileşti.

Tablo 6. Panrezistan ve en az bir antibiyotik grubuna duyarlı *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonların karşılaştırılmalı özellikleri

En az bir antibiyotik grubuna duyarlılık	Var	Yok	
Yaş Ort.±SD Min-Maks (Median)	70,1±15,9	64,5±15,7	0,001
	24-96 (73)	23-101 (66)	
Servis Yatış Süresi Ort.±SD Min-Maks (Median)	12,3±13,6	8,9±11,3	0,07
	0-60 (8)	0-58 (4)	
YBÜ Yatış Süresi Ort.±SD Min-Maks (Median)	33,1±30,0	31,9±26,7	0,453
	2-129 (22)	2-131 (23)	
Etken İzolasyonu ile Mortalite Arası Süre	5,8±4,2	5,9±3,3	0,34
	1-21 (4)	2-20 (6)	
Etken İzolasyonu ile Kültür Negatifliği Arası	10,0±4,6	9,2±4,2	0,443
	3-23 (8,5)	3-19 (9)	

Tüm antibiyotiklere dirençli *K.pneumoniae* saptanan hastaların yaş ortalamaları 64,5±15,7 (Min-Maks(Median)) en az bir antibiyotik grubuna duyarlı üremesi olan hastaların yaş ortalamaları 70,1±15,9 (Min-Maks(Median)) olarak saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı idi (**p=0,001**).

Karbapenem dışı en az bir antibiyotik grubuna duyarlı üremesi olan hastaların servis yatış süresi 12,3±13,6 gün, YBÜ yatış süresi 33,1±30,0 gün, panrezistan üremesi olan hastaların servis yatış süresi 8,9±11,3 gün, YBÜ yatış süresi 31,9±26,7 gün saptanmış olup istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 7. Panrezistan ve en az bir antibiyotik grubuna duyarlı *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonların karşılaştırılmalı özellikleri

En az bir antibiyotik grubuna duyarlılık		Var		Yok		P
		N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	62	51,2	77	57,9	0,287
	Kadın	59	48,8	56	42,1	
Kronik Hastalık	Yok	19	15,7	25	18,8	0,515
	Var	102	84,3	108	81,2	
	DM	21	17,4	32	24,1	0,189
	HT	45	37,2	54	40,6	0,578
	KVS Hastalık	19	15,7	23	17,3	0,733
	Akciğer Hastalığı	9	7,4	17	12,8	0,161
	KBY	11	9,1	10	7,5	0,65
	Nörolojik Hastalık	18	14,9	14	10,5	0,297
	Solid Tümör	25	20,7	12	9	0,009
	Hematolojik Malignite	6	5	8	6	0,713
	Aplastik Anemi	1	0,8	0	0	0,476
	Romatizmal Hastalık	1	0,8	1	0,8	1

Karbapenem dışı en az bir antibiyotik grubuna duyarlı üremesi olan hastaların 62'si erkek, 59'u kadın cinsiyette, panrezistan üremesi olan hastaların 77'si erkek, 56'sı kadın cinsiyetteydi. İstatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Duyarlı ve dirençli gruplar ek hastalıklar açısından incelendiğinde solid tümör görülme oranı, duyarlılığı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (**p=0,009**). Diğer hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı. Detaylar tablo 7'de mevcuttur.

En az bir antibiyotik grubuna duyarlılık		Var		Yok		
Takip Edildiği Servis	YBÜ	29	24	31	23,3	<0,01
	SARS CoV2	8	6,6	57	42,9	
	İç Hastalıkları	30	24,8	13	9,8	
	Genel Cerrahi	13	10,7	5	3,8	
	Ortopedi	12	9,9	5	3,8	
	Beyin ve Sinir Cerrahisi	8	6,6	7	5,3	
	Hematoloji	6	5	7	5,3	
	Üroloji	5	4,1	2	1,5	
	Enfeksiyon Hastalıkları	1	0,8	3	2,3	
	Onkoloji	3	2,5	0	0	
	KBB	3	2,5	0	0	
	Nöroloji	2	1,7	0	0	
	Plastik Cerrahi	0	0	2	1,5	
	Kardiyoloji	1	0,8	0	0	
Nefroloji	0	0	1	0,8		
İnvaziv Girişim		118	97,5	130	97,7	1
Entübasyon		91	75,2	117	88,6	0,005
İmmünespresif Tedavi Öyküsü		25	20,7	44	33,1	0,026
Karbapenem-Sefalosporin Kullanım Öyküsü		94	77,7	119	89,5	0,011
Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı		109	90,1	123	92,5	0,497
Mortalite	Enfeksiyon Dışı	19	15,7	15	11,3	0,055
	Enfeksiyona Bağlı	65	53,7	91	68,4	0,055
	İyileşme	37	30,6	27	20,3	
Üremesiz Kan Kültürü	Var	44	36,4	31	23,3	0,023
Kan kültürü dışı ek odakta üreme	Yok	48	39,7	45	33,8	0,335
	Var	73	60,3	88	66,2	
	Katater (Kan)	36	29,8	44	33,1	0,568
	İdrar	38	31,4	48	36,1	0,431
	ETA	8	6,6	15	11,3	0,196
	Yara	6	5	7	5,3	0,912
	Abse	3	2,5	0	0	0,107
	BOS	0	0	1	0,8	1
	Safra sıvısı	0	0	1	0,8	1
	Periton	1	0,8	0	0	0,476
	Doku	0	0	1	0,8	1
Cerrahi öyküsü	Var	51	42,1	34	25,6	0,005
	Yok	70	57,9	99	74,4	
	Batın İçi Cerrahi	17	14	11	8,3	-
	Kemik Eklem Cerrahisi	17	14	5	3,8	
	Kranial Cerrahi	12	9,9	11	8,3	
	Yara Debridman	2	1,7	4	3	
	Boyun Cerrahisi	2	1,6	1	0,8	
	Kardiyotorasik Cerrahi	2	1,6	1	0,8	
	Vasküler Cerrahi	0	0	1	0,8	

Duyarlılık olan grupta üremesiz kan kültürü yanıtı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Duyarlılık olan grupta mortalite %53,7, duyarlılık saptanmayan grupta ise mortalite %68,4 idi. İstatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi.

Hastaların takip edildiği klinikler değerlendirildiğinde yoğun bakım ünitesinde takip edilmek panrezistan üreme için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak saptandı ($p<0,001$). Tüm antibiyotiklere dirençli üremesi olan hastaların takiplerinde entübasyon sıklığı, immünsüprese ajan kullanımı, karbapenem\sefalosporin kullanım öyküsü en az bir antibiyotik grubuna duyarlı olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,005$ $p=0,026$ $p=0,011$).

Panrezistan üremesi olan hastalarda cerrahi öyküsü düşüktü ($p=0,005$)

Tablo 8. Anlamlı Fark Saptanan Değişkenlerin İncelenmesi

	P	OR	95% C.I.	
Yaş	0,001	0,983	0,965	1,001
Solid (Ref: Yok) Var	0,009	0,498	0,221	1,118
Entübasyon (Ref: Yok) Var	0,005	1,397	0,669	2,917
İmmünsüprese İlaç (Ref:Yok) Var	0,026	1,229	0,621	2,43
Karbapenem\Sefalosporin (Ref: Yok) Var	0,011	1,637	0,752	3,561
Üremesiz kan kültürü (Ref: Yok) Var	0,023	0,613	0,329	1,14
Cerrahi Öyküsü (Ref: Yok) Var	0,005	0,873	0,47	1,623
Covid servisinde takip (Ref: yok ve diğer)	<0,001	7,099	3,012	16,74

Tek değişkenli analizde panrezistan üremesi olan ve en az bir antibiyotik grubuna duyarlı üremesi saptanan hastalarda anlamlı fark saptanan değişkenlerin etkisinin birlikte incelendiği modelde covid servisinde takip edilen hastalarda diğerlerine göre 7,1 kat fazla panrezistan *K. pneumoniae* üremesi istatistiksel açıdan anlamlı risk olarak saptandı ($p:<0,001$).

Tablo 9. Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* antibiyotik duyarlılık profili

N=121	Antibiyotik Duyarlılığı Var	
	N	%
Kolistin	88	72,7
Tigesiklin	45	37,2
Amikasin	32	26,4
Gentamisin	28	23,1
TMP-SXT	19	15,7
Ceftazidim Avibaktam	5	4,1

Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* üremesi olan hastalar değerlendirildiğinde 121 hastada en az bir antibiyotik grubuna duyarlı üreme saptandı. Duyarlı bulunan ajanlar sırasıyla kolistin (%72.7), aminoglikozidler (gentamisin %23, amikasin %26,4) ve tigesiklin (37,2) idi.

Tablo 10. KDKP enfeksiyonunda kullanılan antibakteriyel ajanlar

TEDAVİ	N	%
Meropenem	188	74,02
Kolistin	146	57,48
Aminoglikozid	61	24,01
İmipenem	37	14,57
Tigesiklin	34	13,39
Ertapenem	13	5,12
Ceftazidim Avibaktam	4	1,57
Fosfomisin	3	1,18
Ampisilin	1	0,39
Piperasilin-Tazobaktam	6	2,36
Tmp-Sxt	3	1,18
Sefepim	3	1,18

TMP-SXT: Trimetoprim-sulfametoksazol

KDKP enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar sırası ile meropenem (%74,2), kolistin (%57,48), aminoglikozidleri (%24,01).

Tablo 11. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonunda verilen tedavi ile mortalite arasındaki ilişki

TEDAVİLER	İyileşme		Exitus		P
	N	%	N	%	
Meropenem	46	24,5	142	75,5	0,652
Piperasilin-Tazobaktam	0	0	6	100	0,342
Ertapenem	6	46,2	7	53,8	0,098
Aminoglikozid	17	28,3	44	71,7	0,522
İmipenem	9	24,3	28	75,7	1
Tigesiklin	12	35,3	22	64,7	0,145
Ceftazidim-Avibaktam	1	25	3	75	1
Fosfomisin	0	0	3	100	0,574
Ampisilin-Sulbaktam	0	0	1	100	1
Kolistin	36	24,7	110	75,3	0,818
TMP-SXT	1	33,3	2	66,7	1

TMP-SXT: trimetoprim-sulfametoksazol

KDKP enfeksiyonlarında meropenem ile tedavi edilen hastalarda %24,5 iyileşme, %75,5 mortalite ,kolistin verilen hastalarda %24,7 iyileşme %75,3 mortalite gözlemlendi. Aminoglikozid tedavisi verilen hastalarda %28,3 iyileşme %71,7 mortalite gözlemlendi. Detaylar tablo 10 da belirtilmiştir. KDKP enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda verilen antibakteriyel ajan ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. En fazla iyileşme ertapenem (%46,2) ve tigesiklin (%35,3) içeren kombinasyon rejimlerinde gözlemlendi.

Tablo 12. KDKP enfeksiyonlarında kan dışı ek odak varlığının mortalite ile ilişkisi

		İyileşme		Exitus		P
		N	%	N	%	
Ek Odakta Üreme	Yok	42	45,2	51	54,8	0,102
	Var	56	34,8	105	65,2	

Kan kültür pozitifliğine ilave ek odakta üreme saptanan (n:161) hastalarda %34,8 iyileşme %65,2 mortalite ile sonuçlandı. Yalnız kanda üreme saptanan (n:93) hastalarda ise %45,2 iyileşme gözlenirken %54,8 mortalite ile sonuçlandı. Mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 13. KDKP enfeksiyonunda yaş ile mortalite arasındaki ilişki

Yaş			
	Ort.±SD	Min-Maks (Median)	P
İyileşenler	63,5±18,1	23-101 (66)	0,045
Ex olanlar	68,4±15,1	24-94 (70)	

İyileşenlerin yaş ortalaması 63,5±18,1, ex olanların yaş ortalaması 68,4±15,1 saptandı. İleri yaşta mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (**p=0,045**).

5.TARTIŞMA

Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP) hayatı tehdit eden en ciddi nozokomiyal patojenlerdendir. Ülkemizde oldukça sık görülmekte ancak tedavi seçeneklerinin sınırlı olması tedaviyi güçleştirmektedir. Erken dönemde KDKP enfeksiyonu olasılığını risk faktörleriyle belirlemek ve gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerini almak, KDKP enfeksiyonlarının görülme sıklığını azaltmak için oldukça önemlidir.

Çalışmamızda 254 hasta incelenmiş olup demografik incelemede hastaların cinsiyet dağılımı, yaş ortalamaları tablo 2 de belirtildiği şekilde bulundu. Yaşla birlikte artan ek hastalıklar, yatış süresinin uzaması, altta yatan sebeplere bağlı olarak daha çok invaziv girişim uygulanması, yoğun bakım ihtiyacında artma yaş ortalamasının yüksek saptanmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda KDKP enfeksiyonu olan hastaların üreme öncesi bir ay takiplerinde uzamış entübasyon, immünsüprese ajan kullanımı, karbapenem\sefalosporin kullanım öyküsü istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Literatür incelendiğinde; uzamış hastane yatışı, santral venöz kateter varlığı, sefalosporin, karbapenem, kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımı, immünsüpresyon, yoğun bakımda uzun süre yatış ve mekanik ventilasyon KDKP gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmıştır (52). 86 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada son 3 ay içinde sefalosporin kullanımı bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (53). Ancak antibiyotik maruziyeti olmayan dirençli suşlar da bildirilmiş olup, antibiyotik maruziyeti şart değildir (54).

K. pneumoniae üremesi olan hastaların takip edildiği servislerin değerlendirilmesinde hastaların servis yatış süresi 10.6 ± 12.5 , yoğun bakım yatış süresi $32,4\pm 28,2$ olarak belirlendi. Hastalar çoğunlukla yoğun bakım ünitesi, SARS-CoV2 servisi ve iç hastalıkları servislerinde takip edildi. Hastaların takip edildiği klinikler değerlendirildiğinde yoğun bakım ünitesinde takip edilmek panrezistan üreme için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak saptandı ($p<0,001$).

SARS-CoV2 servisinde takip edilen hastalarda diğerlerine göre 7,1 kat panrezistan mikroorganizma üremesi oldu, SARS-CoV2 servislerinde takip istatistiksel olarak anlamlı risk olarak saptandı. Pandemi süresince komorbiditesi fazla olan hastaların takibinin yapılmış olması, geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanılması, pandemi süresince izolasyon önlemlerine yeterince dikkat edilememiş\uyulamamış olması buna neden olmuş olabilir.

Panrezistan ve en az bir antimikrobiyal ajan duyarlılığı olan grupların karşılaştırılmasında solid tm olan hastalarda panrezistan KDKP kan dolaşım enfeksiyonu görülme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (**p=0,009**). Diğer hastalıklar açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatür tarandığında diyabet, malignite, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği KDKP açısından risk olarak bulunmuştur (55).

Hastaların %97,6'sında üreme öncesi son bir aylık dönemde invaziv girişim (santral venöz katater, eksternal ventriküler drenaj, foley katater, batın dreni, trakeostomi, plöreken, ürostomi, kolostomi, port) öyküsü mevcuttu. %33,5'inde son 1 ay içinde cerrahi girişim öyküsü mevcuttu. En sık yapılan cerrahi girişimler sırasıyla batın içi cerrahi (%11), kranial cerrahi (%9,1) ve kemik-eklem cerrahisiydi (%8.7). Antibiyotik kullanım öyküsü, mesane kateterizasyonu, endotrakeal tüpler ve intravenöz kateterler gibi invaziv kullanımı *Klebsiella spp.* kan dolaşım enfeksiyonları için önemli risk oluşturmaktadır (56). KDKP kan dolaşımı enfeksiyonu ile takip edilen ve santral venöz kataterde de üremesi olan hastalarda (n:68) mortalite oranı %79.4 saptandı. Katater ilişkili KDKP kan dolaşım enfeksiyonlarında mortalitede artış olduğu görüldü. Hastaların santral venöz katater ihtiyacı açısından günlük değerlendirilmesi ve katater bakımına özen gösterilmesi önerilir.

Çalışmamızda kültürlerde saptanan *Klebsiella pneumoniae*'ların %52.4'ü tüm antibiyotiklere dirençliydi.121 hastada en az bir antibiyotik grubuna duyarlılık saptandı. Duyarlılık saptanan antimikrobiyaller sırasıyla %72.7 kolistin, %49,5 aminoglikozidler, %37.2 tigesiklini. Çalışmamızda kolistin direnci %65,35 olarak saptandı. Benzer çalışmalar incelendiğinde kolistin direncinin daha düşük olduğu gözlemlendi (58). Kolistin direnci yıllar içinde *K. pneumoniae*'da belirgin artış

göstermektedir ve yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bu artış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (59-60). Çalışmamızda kolistin duyarlılığı önceki yıllarda yapılan çalışmalara göre daha düşük saptanmış olup bu durum kolistin kullanımının yaygınlaşmış olmasına bağlı olmuş olabilir.

Etken izole edildikten sonra kan kültürünün negatifleşme süresi ortalama $9,7 \pm 4,5$ (3-23) gün (Min-Maks (Median)) olarak saptandı. Etken izolasyonu ile ölüm arasındaki ortalama süre $5,9 \pm 3,7$ (1-21) gün olarak bulundu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 5.günde klinik yanıtızsızlık kötü prognostik gösterge olarak tanımlanmıştır (61).

K. pneumoniae bakteriyemisi ile takip edilen hastaların %61,4 'ü enfeksiyona bağlı mortalite ile sonuçlanırken, %25,2'sinde iyileşme görüldü. 1-9 gün erken mortalite, 10-21 gün geç mortalite olarak değerlendirildi. Hastaların %83,9'unda (n:131) erken dönemde, %16,1'inde (n:25) geç dönemde mortalite gözlemlendi.

2021 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada hastane ve yoğun bakım mortalite oranları sırasıyla %56,1, %65,2 saptanmış (61). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* 'de mortalite oranları %50 civarında bildirilmektedir (57). 2020 yılında merkezimizde yapılan bir tez çalışmasında ise KDKP enfeksiyonunda mortalite oranı %52,6 saptanmıştır (62). Tedavi seçeneklerinin sınırlı olması ve antibiyotiklere giderek artan direnç nedeniyle mortalitenin yıllar içinde giderek arttığı görülmektedir.

2021 yılında yapılan 50 çalışmanın sistematik incelendiği bir çalışmada karbapenem duyarlı suşlar ve karbapenem dirençli suşlar kıyaslanmış ve dirençli suşlarda mortalite daha yüksek saptanmış olup atfedilebilir mortalite oranı %43 gözlenmiştir (63). Karbapenemaz üreten suşlarla enfekte olanlar karbapenemaz üretmeyen suşlarla enfekte olanlar kıyaslandığında karbapenemaz üreten patojenlere bağlı bakteriyemisi olan hastaların mortalitesi 3-5 kat daha yüksek bulunmuştur (64-65). Çalışmamızda direnç mekanizmaları tanımlanamadı ancak bu durum karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyonunda altta yatan direnç mekanizmalarını tanımlamanın önemini göstermektedir.

2015 yılı itibariyle yeni antimikrobiyallerin ortaya çıkmasının mortaliteyi nasıl etkilediğine dair yeterli çalışma bulunmamakla birlikte seftazidim-avibaktam ile diğer tedavilerin kıyaslandığı meta analizde 30 günlük mortalite seftazidim avibaktam grubunda daha düşük saptanmış (66-67). Çalışmamızda 4 hastaya seftazidim-avibaktam içeren kombinasyon tedavisi verildi. 2 hasta sepsise bağlı ex oldu, 1 hastada iyileşme gözlemlendi. KDKP enfeksiyonlarında yeni antimikrobiyalere ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda KDKP enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda en sık kullanılan antibakteriyeller sırası ile meropenem (%74,2), kolistin (%57,48), aminoglikozidler (%24,01). Hastaların %14,57'sine imipenem, %13,39'una tigesiklin verilmişti. Verilen tedavi ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Meropenem içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda %24,5 iyileşme %75,5 mortalite, kolistin içeren kombinasyon tedavisinde hastalarda %24,7 iyileşme %75,3 mortalite gözlemlendi. Aminoglikozid içeren kombinasyon tedavilerinde %28,3 iyileşme %71,7 mortalite izlendi. En fazla iyileşme sırasıyla ertapenem (%46,2) ve tigesiklin (%35,3) içeren kombinasyon tedavilerinde görüldü. Ancak ertapenem (n:13) ve tigesiklin (n:34) verilen hasta sayısı az olması nedeni iyileşme oranı yüksek saptanmış olabilir. Kolistin bakterisidal bir antibiyotiktir ve konsantrasyona bağlı etki gösterir. Tek başına kullanıldığında hızlı direnç geliştireceğini ve kombine halde kullanılmasını öneren yayınlar mevcuttur (68). Kolistin tigesiklin veya bir karbapenemle kombinasyonunun sinerjistik etki gösterebileceği ifade edilmiştir (69).

Kombine rejim uygulanan hastalarda (n:177) 118 hasta (%66,6) eksitus ile sonuçlanırken 59 hasta (%33,3) iyileşti. Tekli tedavi uygulanan hastalarda (n:41) 36 hasta (%87,8) eksitus ile sonuçlanırken 5 hasta (%12,19) iyileşti. Gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p<0,001**).

KDKP enfeksiyonlarının tedavisi tartışmalı bir konudur. Kombinasyon ve monoterapinin kıyaslanmasında farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı çalışmalar karbapeneme dirençli saptansa dahi in vivo olarak yüksek doz yavaş infüzyon verildiğinde faydalı olacağını göstermiştir. Meropenem MİK ≤ 8 mg/lit olması halinde tedavide faydalı olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur (70-71).

Bakteriyi taşıyan kişi ile veya kontamine olmuş çevresel yüzeyle temas sonucu dirençli enterobakteriler hastanelerde kolayca yayılırlar. Hastanelerde belirlenen yayılma kaynakları; yetersiz el hijyeni, stetoskop ve endoskop gibi hastane ekipmanları ve kolonize lavabo ve tuvaletleridir (72). Hastanemizde 2019 tarihinde yapılan bir tez çalışmasında rektal KDKP taşıyıcıları değerlendirilmiş olup rektal KDKP üremesi olan 100 hasta değerlendirilmiş olup bu hastaların %22'sinde bakteriyemi geliştiği bulunmuştur (73).

Karbapenemaz üreten bakterilerle enfekte veya kolonize olan, hastanede yatan hastalara temas önlemleri alınmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastaların hastanede yatış süresi boyunca yatarak temas önlemlerinin sürdürülmesini önermektedir (74). Yüksek riskli hastalarda rektal kolonizasyon taranmasının önemli bir enfeksiyon kontrol yöntemi olduğu öne sürülmüştür (75).

Çalışmanın kısıtlılıkları; Seftazidim-avibaktam duyarlılık testlerinin sınırlı sayıda izolat için çalışılabildiği olması, çalışmanın tek merkezli yapılmış olması, çalışmada KDKP direnç genlerinin çalışılmamış olması.

6.SONUÇ

KDKP enfeksiyonları ülkemizde yaygın görülen, hastane içinde bulaşı kolay olan ve ayaktan poliklinik hastalarında da sıklığı giderek artan şekilde gördüğümüz enfeksiyonlardır. Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle de mortalitesi oldukça yüksektir.

Çalışmamızda 139'u erkek, 115'i kadın 254 hasta incelendi. Yaş ortalaması $67,2 \pm 16,0$ olarak saptandı.

Tüm antibiyotiklere dirençli *K. pneumoniae* saptanan hastaların yaş ortalamaları diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,001$). İleri yaş hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,045$).

Panrezistan *K. pneumoniae* üremesi olan hastaların SARS-CoV2 servislerinde takip edilme oranı 7.1 kat daha yüksek saptandı.

Çalışmamızda *K. pneumoniae* 'ların %52.4 ü tüm antibiyotiklere dirençli saptandı. 121 hastada en az bir antibiyotik grubuna duyarlılık vardı. Duyarlılık saptanan antimikrobiyaller sırasıyla %72,7 kolistin, %49,5 aminoglikozidler, %37,2 tigesiklin idi.

Çalışmamızda kolistin direnci %65,35 olarak bulunmuştur.

KDKP enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda en sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar sırası ile meropenem (%74,2), kolistin (%57,48), aminoglikozidler (%24,01) idi.

Kombine rejim uygulanan hastalarda (n:177) 118 hasta (%66,6) mortalite ile sonuçlanırken 59 hasta (%33,3) iyileşti. Tekli tedavi uygulanan hastalarda (n:41) 36 hasta (%87,8) mortalite ile sonuçlanırken 5 hasta (%12,19) iyileşti. Kombinasyon rejimi kullanılan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0.001$).

KDKP enfeksiyonu ile takip edilen hastalarda verilen antibakteriyel ajan ile mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. En fazla iyileşme ertapenem (%46,2) ve tigesiklin (%35,3) içeren kombinasyon rejimlerinde gözlemlendi.

Çalışmamızda 4 hastaya seftazidim-avibaktam içeren kombinasyon tedavisi verildi. 2 hasta sepsise bağlı ex oldu,1 hastada iyileşme gözlendi

Bakteriyemi ile takip edilen, ilave ek odakta da üreme saptanan hastalarda %65,2 mortalite sonuçlanırken, yalnızca kanda üremesi olan hastalar %54,8 mortalite ile sonuçlandı. İstatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi.

Santral venöz katater ilişki kan dolaşım enfeksiyonlarında mortalite %79,4 saptandı. Santral venöz kataterde üreme olması mortalitede belirgin artışa sebep oldu.

K. pneumoniae bakteriyemisi ile takip edilen hastaların %61,4'ü enfeksiyona bağlı mortalite ile sonuçlandı, %25,2 sinde iyileşme görüldü. 1-9 gün erken mortalite, 10-21 gün geç mortalite olarak değerlendirildi. Hastaların %83,9'unda (n:131) erken dönemde, %16,1'inde (n:25) geç dönemde mortalite olduğu gözlendi.

Çalışmamızda KDKP enfeksiyonu olan hastaların üreme öncesi bir ay takiplerinde entübasyon, immünsüprese ajan kullanımı, karbapenem\sefalosporin kullanım öyküsü istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p:0.005, p:0.026, p:0.011).

Gr (-) bakterilerde direnç oranı ve mortalite giderek artmaktadır, dirençli mikroorganizmalarla karşılaşmamak için geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından ve invaziv işlemlerden kaçınılmalıdır. Yeni antimikrobiyal ajanlara ulaşamıyorsa tedavide kombinasyon rejimi kullanılmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Podschun, Rainer, and U. Ullmann. "Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors." *Clinical microbiology reviews* 11.4 (1998): 589-603.
2. Pollack, Matthew, et al. "Factors influencing colonisation and antibiotic-resistance patterns of gram-negative bacteria in hospital patients." *The Lancet* 300.7779 (1972): 668-671.
3. Schaberg, Dennis R., David H. Culver, and Robert P. Gaynes. "Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection." *The American journal of medicine* 91.3 (1991): S72-S75
4. Yigit H, Queenan 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):1151-1161.
5. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html#Definition> (07.01.2024 22:35)
6. Telli, Murat. "Klebsiella pneumoniae Klinik Suşlarında, 2012-2020 Yılları Arasında Karbapenem Direnç Oranlarındaki Değişimin ve Direnç Genlerinin Araştırılması." *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 95 (2022).
7. Ecdc-Who Antimicrobial Resistance Surveillance In Europe 2021 Data 2023 (07.01.2024 22:35)
8. 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.
9. Cerit, Ender Efe. "ESKAPE (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.) lies at the heart of the AMR crisis." *Global Health Journal* 2020: 46.
10. Özakın C. *Klebsiella Türleri* In: Topçu Aw, Söyletir G, Doğanay M, Editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. P. 2147-9
11. Etymology: *Klebsiella*. *Emerg Infect Dis*. 2010 Sep;16(9):1418.
12. Erdem B. Enterobacteriaceae. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara, Güneş Kitabevi 1999:471-517
13. Nelson GE, Greene MH. Enterobacteriaceae. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition 2020, 218, 2669-2685.e13
14. Falagas, J. S., et al. "Thienamycin, a new β -lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, cannonsolation and physical properties." *The Journal of antibiotics* 32.1 (1979): 1-12.
15. Falagas, Matthew E., and Petros Kopterides. "Old antibiotics for infections in critically ill patients." *Current opinion in critical care* 13.5 (2007): 592-597.

16. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?
Yale J Biol Med. 2017 Mar 29;90(1):135-145
17. Doi Y. Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Doripenem, and Aztreonam. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Ninth Edition 2020, 22, 285-290
18. Jain A, Utley L, Parr TR, Zabawa T, Pucci MJ. Tebipenem, the first oral carbapenem antibiotic.
Expert Rev Anti Infect Ther. 2018 Jul;16(7):513-522.
19. Cannon, Joan P., et al. "The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69.8 (2014): 2043-2055.
20. Kayış U. *Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları*, 2019, Cilt: 5 Sayı:1,2-12
21. riceRice, Louis B. "Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE." *The Journal of infectious diseases* 197.8 (2008): 1079-1081
22. King, Dustin T., Solmaz Sobhanifar, and Natalie CJ Strynadka. "The mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics." *Handbook of antimicrobial resistance* 23 (2017): 177-201.
23. Sarıkaya B. Karbapenemazların sınıflandırması. Görenek L, editör. Karbapenem Dirençli Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.11-4
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (07.01.2024 22:35)
25. Bassetti, Matteo, Elda Righi, and Murat Akova. "Gram-negative infections." *Infection Management in Hematology* (2021): 161-179.
26. Davarcı, İsmail, et al. "Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates." *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* 24.1 (2019): 1-7.
27. Yigit, Hesna, et al. "Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 45.4 (2001): 1151-1161.
28. Nordmann, Patrice, et al. "Does broad-spectrum β -lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria?" *Journal of antimicrobial chemotherapy* 66.4 (2011): 689-692.
29. Tamma, Pranita D., et al. "Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia." *Clinical Infectious Diseases* 64.3 (2017): 257-264.
30. Poirel, Laurent, et al. "Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 48.1 (2004): 15-22.
31. Murray, Christopher JL, et al. "Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis." *The Lancet* 399.10325 (2022): 629-655.

32. Central Asian And European Surveillance Of Antimicrobial Resistance (Caesar) Annual Report https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Raporlar/ECDC-WHO-AMR-report_2023-_2021.pdf (erişim tarihi 08.02.2024)
33. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi 2016 Yıllık Raporu-Tc Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
34. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.
35. Magiorakos, A-P., et al. "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance." *Clinical microbiology and infection* 18.3 (2012): 268-281.
36. Van Duin, David, et al. "Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae." *Clinical Infectious Diseases* 66.2 (2018): 163-171.
37. Mansour, Hanine, et al. "Imipenem/cilastatin/relebactam: A new carbapenem β -lactamase inhibitor combination." *American Journal of Health-System Pharmacy* 78.8 (2021): 674-683.
38. Falcone, Marco, et al. "Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae." *Critical Care* 24.1 (2020): 1-12.
39. ZhanelZhanell, George G., et al. "Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination." *Drugs* 73 (2013): 159-177.
40. Shirley, Matt. "Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections." *Drugs* 78 (2018): 675-692.
41. Lomovskaya, Olga, et al. "Vaborbactam: spectrum of beta-lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 61.11 (2017): 10-1128.
42. O'Donnell, J. Nicholas, and Thomas P. Lodise. "New perspectives on antimicrobial agents: imipenem-relebactam." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 66.7 (2022): e00256-22.
43. Dobias, Jan, et al. "Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant Gram-negative pathogens." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 36 (2017): 2319-2327.
44. McCreary, Erin K., Emily L. Heil, and Pranita D. Tamma. "New perspectives on antimicrobial agents: cefiderocol." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 65.8 (2021): 10-1128.
45. Akbal, Ahmet Uğur, Ahmet Yılmaz Çoban, and Belma Durupınar. "New antibacterials." (2018): 87-99.

46. İnce, Gizem. *Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae izolatlarına karşı plazomisin ve diğer aminoglikozidlerin etkinliklerinin karşılaştırılması*. MS thesis. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2021.
47. Laurent, Aurélie Jayol, and Patrice Poirel Nordmann. "Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes." *Clinical microbiology reviews* 30.2 (2017): 557-596.
48. Zavascki, Alexandre Prehn, et al. "Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review." *Journal of antimicrobial chemotherapy* 60.6 (2007): 1206-1215
49. Yu, Wei, et al. "In vitro antibacterial effect of fosfomycin combination therapy against colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*." *Infection and Drug Resistance* (2018): 577-585.
50. Hazirolan, Gülşen. "Fosfomisin: Geçmişe Dönüş." *Klimik Journal/Klimik Dergisi* 33.3 (2020).
51. Zhanel, George G., et al. "The glycolcyclines: a comparative review with the tetracyclines." *Drugs* 64 (2004): 63-88.
52. Liu, Pin, et al. "Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis." *Microbial drug resistance* 24.2 (2018): 190-198.
53. Marchaim, Dror, et al. "Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship." *Infection Control & Hospital Epidemiology* 33.8 (2012): 817-830.
54. Wei, Ze-Qing, et al. "Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 51.2 (2007): 763-765.
55. Ko, Wen-Chien, et al. "Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns." *Emerging infectious diseases* 8.2 (2002): 160.
56. Podschun, Rainer, and U. Ullmann. "*Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors." *Clinical microbiology reviews* 11.4 (1998): 589-603.
57. Şebnem Ç. et al. 'Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde *Klebsiella Pneumoniae* Bakterisine Bağlı Gelişen Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarının Klinik Özellikleri Ve Mortalite İle İlgili Faktörlerin İncelenmesi' XIX. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ
58. Pan, Hongying, et al. "Infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: microbiological characteristics and risk factors." *Microbial drug resistance* 25.2 (2019): 287-296.
59. Kochar, Sandeep, et al. "Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*." *Infection Control & Hospital Epidemiology* 30.5 (2009): 447-452.
60. Capone, A., et al. "High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality." *Clinical Microbiology and Infection* 19.1 (2013): E23-E30.

61. Eren, Esma, et al. "Karbapeneme Dirençli Klebsiella pneumoniae ile İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörleri." *Klinik Journal/Klinik Dergisi* 34.1 (2021).
62. Emre, Salih. Tıpta Uzmanlık Tezi-2020. Kan Kültüründe Karbapeneme Duyarlı Ve Dirençli Klebsiella Pneumoniae Üreyen Hastaların Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması Ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler
63. Tzouvelekis, L. S., et al. "Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions." *Clinical microbiology reviews* 25.4 (2012): 682-707.
64. Tamma, Pranita D., et al. "Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia." *Clinical Infectious Diseases* 64.3 (2017): 257-264.
65. Satlin, Michael J., et al. "Multicenter clinical and molecular epidemiological analysis of bacteremia due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in the CRE epicenter of the United States." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 61.4 (2017): 10-1128.
66. Yang, Ping, et al. "Efficacy and safety of ceftazidime–avibactam versus polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection: a systematic review and meta-analysis." *BMJ open* 13.5 (2023): e070491.
67. Chen, Yan, et al. "Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriales bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis." *Microbiology Spectrum* 10.2 (2022): e02603-21.
68. Dundar, Devrim, et al. "In-vitro activities of imipenem–colistin, imipenem–tigecycline, and tigecycline–colistin combinations against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae." *Journal of Chemotherapy* 30.6-8 (2018): 342-347.
69. Betts, Jonathan W., et al. "In vitro and in vivo activities of tigecycline-colistin combination therapies against carbapenem-resistant.
70. Daikos, G. L., and A. Markogiannakis. "Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae:(when) might we still consider treating with carbapenems?." *Clinical Microbiology and Infection* 17.8 (2011): 1135-1141.
71. Ben-David, D., et al. "Outcome of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections." *Clinical Microbiology and Infection* 18.1 (2012): 54-60.
72. Almagor, Jonatan, et al. "The impact of antibiotic use on transmission of resistant bacteria in hospitals: Insights from an agent-based model." *PloS one* 13.5 (2018): e0197111
73. Çakmak, Pınar Tıpta Uzmanlık Tezi-2019 Karbapenem Dirençli Klebsiella Türleri ile Rektal Kolonizasyonu Olan Hastalarda Enfeksiyon Oluşumuna Neden Olan Faktörlerin Retrospektif Olarak İncelenmesi.
74. Lledo, W., et al. "Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 58.10 (2009): 256-258.

75. Kochar, Sandeep, et al. "Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*." *Infection Control & Hospital Epidemiology* 30.5 (2009): 447-452.
76. Alexander EL, Loutit J, Tumbarello M, Wudrenik R, Felton T, Daikos G, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: results from a retrospective series and implications for the design of prospective clinical trials. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4: ofx063.

