T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSİELLA PNEUMONİAE'* NIN ETKEN OLDUĞU KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ KLİNİK ve MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Merve YILDIZ KAYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ – 2024

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSİELLA PNEUMONİAE'* NIN ETKEN OLDUĞU KAN DOLAŞIMI ENFEKSİYONLARININ KLİNİK ve MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Merve YILDIZ KAYAR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Esma ERYILMAZ EREN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ–2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgisi ve engin tecrübelerinden yararlandığım, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İlhami ÇELİK ve Prof. Dr. Üner KAYABAŞ'a,

Bilgisi ve tecrübeleri ile yol gösteren, tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sürecinde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen her ihtiyacım olduğunda bana destek olan ve engin deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Esma ERYILMAZ EREN hocama,

Bilgi ve tecrübeleri çok değerli olan saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ayşin Kılıç TOKER'e ve Doç. Dr. Zehra BEŞTEPE DURSUN hocama,

Tezimin moleküler mikrobiyoloji kısmında desteklerini esirgemeyen Süleyman Yalçın ve bir abla gibi her zaman desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Yasemin Ay Altıntop'a,

Tecrübelerini ve bilgilerini uzmanlık eğitimim boyunca benimle paylaşan kliniğimizin tüm uzmanlarına,

Asistanlık süresince hep birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, asistanlığı daha çekilir ve eğlenceli yapan asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterlerimize,

Yaşantımın her döneminde destek olan ve bu günlere gelmemde emekleri çok büyük olan canım annem Perihan YILDIZ'a ve canım babam Lütfi YILDIZ'a,

Hayatın getirdiği zorluklarda yanımda olan eşim Ömer KAYAR'a

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve YILDIZ KAYAR

KAYSERİ/2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **iii**
GRAFİKLER LİSTESİ ..... **iv**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**
KISALTMALAR ..... **vi**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. K.pneumoniae Epidemiyolojisi, Bulaşma Yolları ve Risk Faktörleri 5
2.2. Karbapenem Direnç Genleri ve Direnç Mekanizmaları 7
2.3. Karbapeneme Dirençli K. Pneumoniae Karbapenemaz Tespiti ve Doğrulama Yöntemleri 12
2.4. K. pneumoniae'ye Bağlı Bakteremi için Mortalite Oranları ve Risk Faktörleri 16
2.5. Karbapeneme Dirençli Enterobacterales (KDE) Enfeksiyonlarında Tedavi .. 17
2.6. Karbapeneme Dirençli K. pneumoniae Enfeksiyonlarının Önlenmesi ve Kontrolü 22
3.GEREÇ VE YÖNTEM **24**
3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar 24
3.2. Mikrobiyolojik Yöntemler 25
3.3. Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri 28
3.4. İstatiksel Analiz 31
4. BULGULAR **32**
5. TARTIŞMA **44**
5.1. Tezin Kısıtlılıkları 52
6. SONUÇ **53**
7. KAYNAKLAR **55**
EKLER **69**

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. *K. Pneumoniae*'da karbapenem direncinin CAESAR 2021' ye göre yüzde haritası (14) 2
Şekil 2. Suşların Antibiyotiklere Direnç Oranları 38
Şekil 3. Karbanemazların Dağılımı 39

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalitesi 32
Grafik 2. Çalışmaya dahil edilen hastarın seyri ve tedaviye yanıtı 33

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Karbapenemaz enzimlerin Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasına göre sınıflandırılması 12
Tablo 2. *K. pneumoniae* için EUCAST 2024 rehberine göre duyarlılık sınır değeri önerileri 13
Tablo 3. Yeni beta-laktamaz inhibitörlerinin bazı karbapenemazlara etkisi 19
Tablo 4. Bazı Antibiyotiklerin Beta-laktamaz Türlerine Etkisi 22
Tablo 5. PZR için kullanılan primerler 28
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol grubu hastaların özellikleri 34
Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubunda antibiyotik kullanımı ve günleri 36
Tablo 8. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörleri (Çok Değişkenli Analiz) 36
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ölen ve sağ kalan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması 37
Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için mortaliteyi etkileyen risk faktörleri (Çok Değişkenli Analiz) 38
Tablo 11. Suşlarda tespit edilen karbapenemazlar 39
Tablo 12. Suşların Minimal İnhibitör Konsantrasyon düzeyleri 39
Tablo 13. Karbapenemazlar ve antibiyotik direnç oranları 40
Tablo 14. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların 14 günlük sağ kalım açısından karşılaştırılması 41
Tablo 15. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların 14 günlük mortaliteyi öngören faktörler (Çok Değişkenli Analiz) 42
Tablo 16. Etkene yönelik tedavi verilen hastaların beşinci günde bakılan klinik yanıta göre karşılaştırılması 43

KISALTMALAR

ABY : Akut Böbrek Yetmezliği

ALT : Alanin Aminotransferaz

APACHE-II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II)

AST : Aspartat Aminotransferaz

CAESAR : Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi)

CDC : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention)

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)

CRP : C-reaktif protein

ÇİD : Çok İlaca Dirençli

DM : Diabetes Mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control (Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi)

EDTA : Etilendiamin tetraasetik asit

ESBL : Extended-spectrum beta-lactamase

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi)

FDA : U.S. Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)

GES : Guiana extended-spectrum beta-lactamase

GLASS : Global antimicrobial resistance surveillance system (Küresel Antimikrobiyal Direnç Sürveyans sistemi)

GSBL : Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

HT : Hipertansiyon

IDSA **:** Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

IMP **:** İmipenemaz

KBH **:** Kronik Böbrek Hastalığı

KDE **:** Karbapeneme dirençli Enterobacterales

KİM **:** Karbapenem inaktivasyon yöntemi

KrKP **:** Karbapeneme dirençli *Klebisella pneumoniae*

KPC **:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (*Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı)

MALDI-TOF MS **:** Matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon / iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi)

MBL **:** Metallo-beta-laktamaz

MHT **:**Modifiye Hodge testi

MİK **:** Minimum inhibitör konsantrasyon

NDM **:** New Delhi metallo-beta-lactamase (Yeni Delhi metallo-beta-laktamazı)

OXA **:**Oksasilinaz

PBS **:** Phosphate Buffered Saline

PEG **:** Perkütan endoskopik gastrostomi

PDR **:** Pan-Drug Rezistan

PZR **:** Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RMT **:** rRNA metiltransferaz

SFC **:** *Serratia fonticola* carbapenemase

SHV **:** Sulfhydryl variable lactamase

SME **:** *Serratia marcescens* enzyme

SOFA **:** Sequential organ failure assessment score (Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru)

SPSS **:** Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket)

TEM **:** Temoniere

TMP-SXT **:** Trimetoprim-sulfametoksazol

USHİESA **:** Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı

VIM **:** Verona integron kodlu metallo-beta-laktamaz

YBÜ **:** Yoğun bakım ünitesi

XDR **:** Extensively drug resistance (yaygın ilaç dirençli)

ÖZET

Amaçlar: Hastanemizde Karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae*'ye (KdKp) bağlı gelişen kan dolaşımı enfeksiyonu epizodlarını değerlendirmek, risk faktörleri, etkenlerin karbapenemaz genotipleri ve prognoz ile ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra hastalık şiddeti ve mortalite sonuçlarını belirlemek ve hastalarda kullanılan monoterapi-kombinasyon tedavilerinin etkinliği ile karbapenemaz direnç genleri arasındaki bağlantıyı belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, prospektif gözlemsel kohort çalışma olarak planlanan çalışmamızda, 7 Eylül 2023–7 Mart 2024 tarihleri arasında, hastanemizde, KdKp'nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı ile tedavi başlanan, ≥ 18 yaş olan 83 hasta incelenmiştir. Dahil edilen her hastadan sonra, aynı ünitede tedavi gören, başvuru veya takibinde herhangi bir enfeksiyon gelişmeyen hastalar, kontrol grubu olarak kohortlanmıştır. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bilgilerine hastane otomasyon programı üzerinden ulaşılmıştır. Karbapenem dirençli izolatlara ayrıca seftazidim-avibaktam duyarlılığı için disk difüzyon yöntemi, kolistin duyarlılığı için ise disk elüsyon yöntemi uygulanmıştır. Hastaların prognoz açısından değerlendirilmesi, beşinci günde klinik ve mikrobiyolojik yanıt saptanması, 14. günde mortalite gelişip gelişmemesi üzerinden yapılmıştır. Ayrıca etken suşlarda genetik olarak karbapenemaz üretiminin genotipik özellikleri araştırılmıştır.

Bulgular:Çalışmaya alınan 83 hastanın karbapenemaz direnç genlerinin dağılımı değerlendirildiğinde; OXA-48 yaklaşık %95 hastada saptanırken, NDM %48,2, OXA-48 + NDM %45,7 ve KPC ise %3,6 oranında saptandı. Çalışmada vaka grubunda 14. gün mortalite oranının %25,3 olduğu tespit edildi. Santral venöz katater kullanımı, rektal Kp taşıyıcılığı, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kullanımının KdKp ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörü olduğu tespit edildi. Çok değişkenli analizde 14.gün sağ kalımı öngören faktörlere bakıldığında solunum sistemi kaynaklı bakteremi ve OXA-48+NDM birlikteliğinin mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu, tedavinin beşinci gününde klinik yanıtın olması ise mortaliteyi azaltan faktör olduğu tespit edildi.

Sonuç: Karbapenemaz direnç genlerinin dağılımı değerlendirildiğinde; en sık karbapenemazın OXA-48 (%95) olduğu, OXA-48 + NDM birlikteliğinin ise %45,7 gibi yüksek bir oranda olduğu saptandı. Uygulanan antibiyotik tedavilerinde monoterapi ve kombinasyon tedavi grupları arasında ise mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması , yönetiminin zorluğu, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan önemli bir enfeksiyon olduğundan direnç gelişiminin önüne geçmek için akılcı antibiyotik kullanımı, sağlık çalışanlarının el hijyeni, eldiven kullanımı ve hastane enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı bir şekilde uyulmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae*, bakteremi, karbapenemaz, direnç genleri, OXA-48

ABSTRACT

Aim: To evaluate the bloodstream infection episodes due to Carbapenem-resistant K. pneumoniae (KdKp) in our hospital and reveal the risk factors, their relationship with carbapenemase genotypes, and prognosis. In addition, the severity and mortality results were determined, and the connection between the effectiveness of monotherapy-combination treatments used in patients and carbapenemase resistance genes was determined.

Materials and Methods: In our study, planned as a single-center, prospective observational cohort study, 83 patients aged ≥ 18 years who were treated with a diagnosis of bloodstream infection caused by KdKp in our hospital between September 7, 2023, and March 7, 2024, were examined. After each included patient, patients treated in the same unit and did not develop any infection during admission or follow-up were cohorted as the control group. The hospital automation program accessed demographic, clinical, and laboratory information on the patients. In addition, the disk diffusion method was applied to carbapenem-resistant isolates for ceftazidime-avibactam sensitivity, and the disk elution method was applied to colistin sensitivity. The patient's prognosis was evaluated by determining the clinical and microbiological response on the fifth day and whether mortality occurred. In addition, the genotypic characteristics of carbapenemase production in the causative strains were investigated genetically.

Results: When the distribution of carbapenemase resistance genes is evaluated, The most common carbapenemase was found to be OXA-48, and the association of OXA-48 + NDM was found to be as high as 45.7%. No significant difference was detected in terms of mortality between the monotherapy and combination treatment groups in the antibiotic treatments applied. Since it is an important infection with limited treatment options, difficulty in management, and high morbidity and mortality, it requires rational use of antibiotics, hand hygiene of healthcare workers, use of gloves, and strict compliance with hospital infection control measures to prevent the development of resistance.

Keywords: Carbapenem-resistant K. pneumoniae, bacteremia, carbapenemase, resistance genes, OXA-48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde antibiyotik direnci, halk sağlığını tehdit eden küresel bir felaket haline gelmiştir. Son on yılda, karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerin insidansında ve prevalansında tüm dünyada ciddi bir artış görülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) üçüncü Küresel Antimikrobiyal Direnç Sürveyans sistemi (Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS)) raporuna göre, 2018 yılında 66 ülkede ve bölgede laboratuvar tarafından doğrulanmış 2.164.568 hastada antibiyotik direnci tespit edilmiştir (1). DSÖ'nün 2014 yılında yaptığı antimikrobiyal dirençle ilgili raporunda tüm bölgelerde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KdKp) rapor edilmiştir (2).Türkiye'de de sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonları kapsayan 2016 yılı ulusal antimikrobiyal direnç, ve sürveyans sistemi raporunda *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) suşlarında karbapeneme direnç oranı %40,1 iken 2021 yılında bu oranın %63,5'e yükseldiği dikkat çekmektedir (3, 4).

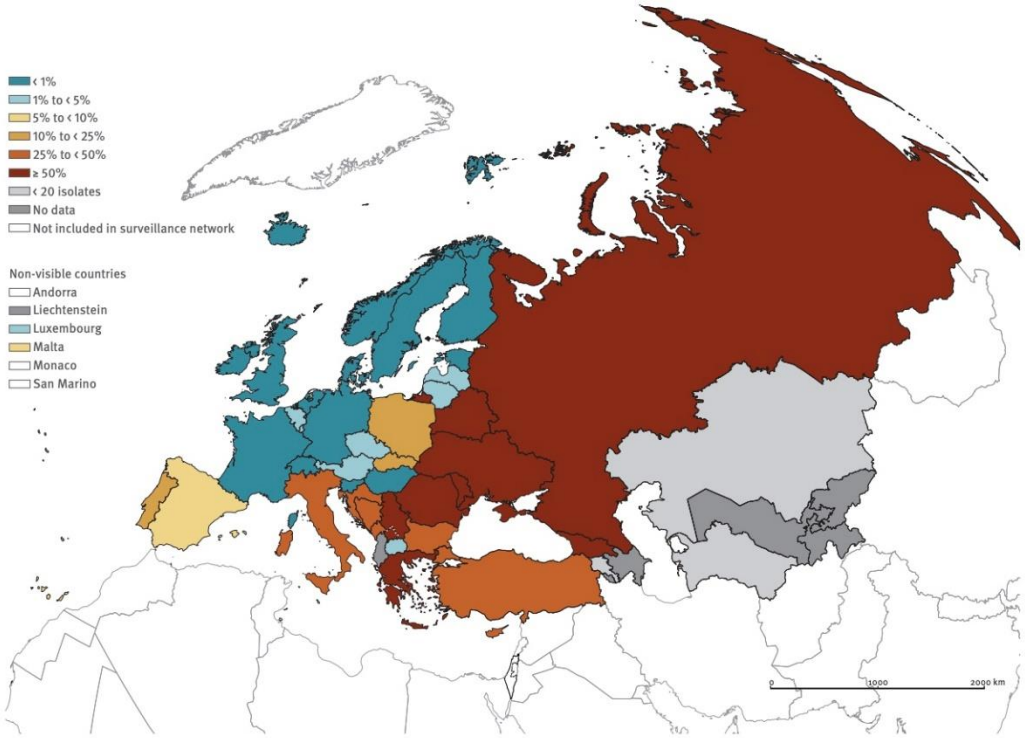
Dünya Sağlık Örgütü'nün antibiyotik direncinin küresel durumuna ilişkin değerlendirmesine göre *K. pneumoniae* tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğini kaybetmesi nedeniyle küresel endişe yaratan ilk üç bakteriden biridir (5). Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde çok ilaca dirençli (ÇİD) ilk on bakteri arasında yer alan *K. pneumoniae* türleri, artık en yaygın ikinci ÇİD bakteridir (6).

Karbapenem direncinden sorumlu mekanizmalar arasında ön plana çıkan karbapenemazlar, karbapenemlerden en az birini belirgin olarak hidrolize eden beta-laktamazlar olarak tanımlanabilir. Bu enzimler karbapenemler dışındaki diğer beta-laktam antibiyotikleri de hidrolize edebilir (7, 8). Ülkemizde KdKp kökenlerinde en sık saptanan karbapenemaz enzimi OXA-48'dir. İlk kez 2001 yılında *K. pneumoniae*'da OXA- 48 geni tespit edilmiş ve 2006 yılı sonrasında da OXA-48 pozitif *K.pneumoniae*'nin etken olduğu hastane epidemileri görülmüştür (9). Ülkemizde karbapenemaz üreten etkenlerle ile ilgili sınırlı veriler olmakla beraber salgınlarda NDM-1, NDM-1/OXA-48 birlikteliği, VIM, IMP gibi karbapenemazlar da saptanmıştır (10-12).

*K.pneumoniae'*daki karbapenem direnç oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Hastane kaynaklı KdKp enfeksiyonun küresel ve bölgesel yaygınlığını 14 ülke ve bölgede tarayan bir metaanalizde, *K.pneumoniae* enfeksiyonlu hastalarda

KdKp küresel yaygınlığının %28,69 olduğu tespit edilmiş. Güney Asya %66 ile yaygınlığı en yüksek bölge olarak değerlendirilirken, ülke düzeyinde ise Yunanistan %70 ile en yüksek yaygınlığa sahip ülke olarak bulunmuştur. Çalışmada Yunanistan 'ı %67,62 ile Hindistan ve %67,54 oranı ile Tayvan takip etmiştir (13).

2023 yılında yayımlanan ve Türkiye'nin de dahil olduğu 45 ülkenin 2021 verilerini içeren DSÖ'ye bağlı CAESAR (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) sürveyans sisteminin raporunda, *K.pneumoniae*'da karbapenem direnci yüzdesi, 15 ülkede % 25'e eşit veya daha fazla, 8 ülkede ise % 50'ye eşit veya daha fazla olarak görülmüştür. Bu raporda ülkemizde son beş yılda karbapenem direnç oranının arttığı, 2021 yılında tanımlanan 4421 izolatta karbapenem direnç oranının % 49,5 olduğu tespit edilmiştir (14).



Şekil 1. *K. Pneumoniae*'da karbapenem direncinin CAESAR 2021' ye göre yüzde haritası (14)

Ülkemizde ''Ulusal Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu" yıllık olarak yayınlanmaktadır. *K. Pneumoniae'*nın etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu antibiyogram sonuçlarına göre, 2022 yılında tanımlanan direnç oranları

meropenemde % 63.2, imipenem %60.1, colistin direnci ise %36.5 olarak bildirilmiştir (15).

KdKp enfeksiyonu gelişiminde rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinin bir veya birkaçı birlikte olabilir. Altta yatan ciddi hastalıklar ve hastalık ağırlığı (solid tümör, diabetes mellitus, hemipleji), uygulanan invaziv işlemler, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi, öncesinde kolonizasyon varlığı, ileri yaş ve geniş spektrumlu intravenöz antibiyotiklerin kullanımı risk faktörleri içerisinde saptanmıştır. Mortaliteye ilişkin risk faktörlerinin belirlenmesi, yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve hasta yönetiminde önemlidir (16).

Sağlık hizmeti ile ilişkili KdKp bakteremilerinde etkili ve güvenli alternatif tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeni ile mortalite ve morbidite oranları yüksektir. Bu oran yıllara göre ve bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir (17). KdKp enfeksiyonlarını tedavi etmek için çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının kullanılmasına ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine rağmen, optimal tedavi rejimi üzerinde bir fikir birliğine varılamamıştır. Yeni tedavi seçenekleri ile karbapenemaz genlerine göre tedavi seçenekleri değişebilmektedir. Yeni ajanların ulaşılamadığı veya tolere edilmediği durumlarda ise mevcut antibiyotiklerle tekli ya da kombine terapi tek seçenek olabilmektedir (18).

KdKp enfeksiyonlarına ilişkin çok sayıda araştırmaya rağmen, belirli bölgesel alanlar için klinik sonuçlar tam olarak araştırılmamıştır. Ülkemizde, KdKp'nin etken olduğu enfeksiyonlar ile ilişkili yayınlanmış raporlar olsa da karbapenemaz enzimleri ve alt tipleri ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada, hastanemizde KdKp'nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu epizodları değerlendirilmiş, risk faktörleri, etkenlerin karbapenemaz genotipleri ve prognoz ile ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır. Bunun yanında şiddet ve mortalite sonuçlarını belirlemek ve hastalarda kullanılan monoterapi-kombinasyon tedavilerinin etkinliği ile karbapenemaz direnç genleri arasındaki bağlantıyı belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmamız tek merkezli, prospektif gözlemsel kohort çalışma olarak planlanmıştır. 7 Eylül 2023–7 Mart 2024 tarihleri arasında, hastanemizde, KdKp'nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümü tarafından tedavi başlanan, ≥ 18 yaş olan 83 hasta incelenmiştir.

Hastaların demografik ve klinik bilgileri, eşlik eden komorbid hastalıkları, yatış süreleri, enfeksiyondan önceki 3 ay içerisinde rektal *K. Pneumoniae* taşıyıcılığı durumu, verilen tedaviler ile takiplerinin beşinci günündeki crp, prokalsitonin, kreatin, laktat dehidrojenaz, lökosit sayısı, lenfosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, AST, ALT gibi labarotuvar değerleri kaydedilmiştir. Hastaların prognoz açısından değerlendirilmesi, beşinci günde klinik ve mikrobiyolojik yanıt saptanması, tedavi başlanan hastalarda 14.günde mortalite gelişip gelişmemesi üzerinden yapılmıştır. Ayrıca etken suşlarda genetik olarak karbapenemaz üretiminin genotipik özellikleri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *K.pneumoniae* Epidemiyolojisi, Bulaşma Yolları ve Risk Faktörleri

K.pneumoniae Enterobacterales ailesine ait kapsüllü, hareketsiz fakültatif anaerop gram negatif bir bakteridir. *Enterobacterales* ailesi üyeleri, suda, toprakta ve bitki örtüsünde bulunan organizmalardır ayrıca; insanlar dahil çoğu hayvanın normal bağırsak florasının bir parçasıdır (19). İlk olarak 1875 yılında pnömonisi olan bir hastanın solunum yolundan Edwin Klebs tarafından izole edilmiştir. *Klebsiella* cinsi *Klebsiella ozaenae, Klebsiella rhinoscleroma* ve *K.pneumoniae* türlerini içerir (20). Patojenik Klebsiella türleri arasında, *K.pneumoniae* en yaygın ve klinik açıdan en önemli olanıdır (21). Genom dizileme verilerinin analiziyle *K.pneumoniae* 'da *K.aerogenes , K.oxytoca , K.quasipneumoniae* ve *K. variicola* gibi çeşitli türler ve alt türler tanınmıştır (22).

K.pneumoniae bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. *K.pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonlar uzun süreli bakım veren merkezler ve toplumda da ortaya çıkabilir. *Klebsiella* türleri, hastane kökenli pnömoni, akciğer apseleri, kan dolaşımı enfeksiyonları, kataterle ilişkili enfeksiyonlar, yara veya cerrahi alan enfeksiyonları, üst ve alt idrar yolu enfeksiyonları, karaciğer apseleri ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabilir (22).

İlk olarak 1980'de Tayvan'da tanımlanmış ve diğer kıtalara yayıldığı rapor edilen sağlıklı bireylerde de ciddi enfeksiyon oluşturan ve invazyon yeteneği fazla suşlar hipervirülan suşlar olarak adlandırılmıştır. Hipervirülan suşlar için birçok virülans faktörü karakterize edilmiştir. Siderofor genlerini ve kapsül oluşumunu artıran plazmidler hipervirülan suşun klasik suştan en önemli virülans farklarıdır (23). Hipervirülan *K.pneumoniae* izolatları genellikle ampisilin dışında diğer antimikrobiyallere duyarlıdır. Ancak, karbapenem direnç genlerini kodlayan mobil genetik elementlerin yayılmasıyla birlikte, karbapenem dirençli hipervirülan *K.pneumoniae* izolatları artmaktadır. KdKp izolatlarının moleküler epidemiyolojisi ve tüm genom dizi verileri incelendiğinde hipervirülan *K. pneumoniae* ST383 izolatları tespit edilmiş olup bunların hipervirülansı ve çoklu ilaç direnci nedeniyle küresel sağlık için artan bir tehdit oluşturduğu düşünülmüştür (24). Duyarlı hasta popülasyonlarında artan riskle birleştiğinde bu

sorunlar, hipervirülan *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının zarar verici etkilerini azaltmak için önlem alınmasını zorunlu kılmıştır (25, 26).

*K. pneumoniae'*nın birincil rezervuarı insanlardır. *Klebsiella* türleri deride nadir bulunmakla birlikte dışkı örneklerinde % 5 ile % 38, nazofarenkste %1 ile % 6 arasında değişen bir taşıyıcılık oranı mevcuttur. Alkol kullanan hastalarda nazofarenkste daha yüksek oranda taşıyıcılık tespit edilmiştir (20). Hastanede yatan hastalarda taşıyıcılık oranlarında belirgin artış mevcuttur. Bu oranların dışkıda %77, nazofarinkste % 19, ellerde % 42 olarak saptanmıştır (27). *Klebsiella* taşıyıcılığındaki bu artış nozokomiyal enfeksiyon gelişme oranlarında artışa neden olmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada dışkıda taşıyıcılığı olan hastalarda enfeksiyon gelişme oranının olmayanlara göre dört kat daha yüksek saptanmıştır (28).

K.pneumoniae enfeksiyonu gelişiminde, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve kolonizasyon, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmaması gibi durumlar risk faktörleridir. Bunun yanında, invaziv girişim uygulanan hastalar, konak savunma sistemi bozulan (diabetes mellitus, malignite, hepatobilier hastalık, kronik obstruktif akciğer hastalığı, glikokortikoid kullanımı olan hastalar, böbrek yetmezliği) hastalar da riskli grup olarak tanımlanmıştır (29, 30). Bazı gıda işleyicilerinde de nadiren bildirilen menenjit olguları mesleki maruziyetin risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (31).

Sağlık hizmetiyle ilişkili *K.pneumoniae* enfeksiyonları en sık sağlık çalışanlarının elleri ve kontamine alet kullanımı ile diğer hastalara yayılmaktadır. Kirlenmiş su ve toprakla temas, yaralanma veya ameliyattan kaynaklanan yaralar ile diğer hastalara yayılma nadirdir. Hava yoluyla bulaşma ise söz konusu değildir. *K.pneumoniae* bulaşmasını ve oluşacak enfeksiyonları azaltmak için el hijyeni uyumuna dikkat edilmeli ve temas önlemlerine uyulmalıdır. Üriner kataterler, santral venöz ve arteriyel kataterler, endotrakeal tüpler ve sentetik implantlar gibi kalıcı cihazlar, patojenlerin yapışması ve biyofilmlerin gelişmesi için yüzeyler sağlayarak enfeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Bu nedenle, invaziv cihazların kullanımının sınırlandırılması, *K.pneumoniae'* nin önlenmesi için önemli müdahalelerdir (32).

2.2. Karbapenem Direnç Genleri ve Direnç Mekanizmaları

Ülkemizde sık kullanılan meropenem, ertapenem ve imipenemi içeren karbapenem antibiyotik grubu, beta-laktam halkasına sahip, geniş bir aktivite ve kullanım yelpazesine sahip beta-laktam antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler, geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten organizmalar ve ÇİD gram negatif basillerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için son çare olarak kullanılmaktadır (33).

GSBL üreten *K.pneumoniae* suşlarının oldukça sık görülmesi ile karbapenem kullanımı artmıştır. Bununla birlikte karbapaenem direnci de artmış ve KdKp izolatları yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olmuştur (21, 34).

Başlıca karbapenem direnç mekanizmaları;

- Dışa atım (efluks) pompaları ,
- Porinlerin veya penisilin bağlayan proteinlerin fonksiyonlarında

ve/veya ekspresyonunda değişikliğe yol açan mutasyonlar ,

- Karbapenemleri hidrolize eden beta-laktamaz üretiminden oluşmaktadır.

Beta-laktamazlar, gram negatif bakterilerin periplazmik aralığında bulunan ve antibiyotiklerin beta- laktam halkasını hidrolize ederek etkinliğini azaltan enzimlerdir (35). Karbapenemazlar; karbapenemlerden en az birini belirgin hidrolize eden, değişen derecelerde penisilinleri, çoğu zaman sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize eden beta-laktamazlardır. Karbapenemazlar karbapenemlere direncin en yaygın nedeni olmakla birlikte gerek biyokimyasal özellikleri gerekse etkiledikleri beta-laktam spektrumu açısından birbirinden farklıdır. (36).

Ekspresyon düzeyi, karbapenemaz tipi, farklı direnç mekanizmalarının birlikte varlığı karbapenemaz enzimini üreten izolatlarda karbapenemlere yüksek düzey direnç gelişmesine neden olmaktadır (36, 37).

Beta-laktamazlar **yapısal** (aminoasit ve nükleotid sekans analizi temeline dayalı) ve **fonksiyonel** (hidrolitik ve inhibitör profillerine göre) özelliklerine göre 2 ana grupta sınıflandırılmaktadır (38).

Enzimlerin etkilediği beta-laktam sınıfına ve inaktive olduğu beta-laktamaz inhibitörüne göre kategorize edildiği Bush-Jacoby-Medeiros'un fonksiyonel sınıflandırmasına göre enzimler 3 gruba ayrılmıştır (39). Ambler sınıflandırmasında C sınıfına denk gelen Grup 1 enzimler sefalosporinazlardır. Klavulanik asit ile inhibisyona dirençli olan bu grup sefalosporin üzerinde aktiftir. Ambler sınıflandırmasında A ve D sınıfına denk gelen Grup 2 beta-laktamazların çoğunluğunu oluşturan serin beta-laktamazlar, diğer beta laktam gruplarına göre penisilin ve benzilpenisilin üzerinde daha etkin olup klavulanik asit ile inhibisyonu ise değişkendir. Grup 3 ise Ambler sınıflandırmasında B sınıfı olarak ifade edilen metalo-beta-laktamazlardır. Klavulanik asite dirençli , monobaktam yıkım etkinliği düşük olan bu grup, etilen diamin tetra asetik asite (EDTA) duyarlıdır (40).

Günümüzde beta-laktamazların sınıflandırılmasında sıklıkla yapısal sınıflama olan Ambler sınıflaması kullanılmaktadır. Ambler sınıflamasında beta-laktamazlar A, B, C ve D olmak üzere 4 farklı sınıfa ayrılmıştır. A, C ve D sınıfı beta laktamazlar beta-laktam halkasını hidrolize etmek için aktif bölgelerinde serin aminoasidi taşır. B sınıfı beta-laktamazlar ise aktif bölgelerinde çinko iyonu bulunduran metallo-beta-laktamazlardır (41, 42).

Sınıf A beta-laktamazlar (penisilinazlar): Karbapenem aktivitesi en az olan ve son yıllarda daha az sıklıkta görülen bu enzimler beta-laktamların çoğunu iyi hidrolize eder. *Enterobacteriaeae* ailesinde tanımlanan en önemli tipleri IMI, SME ve KPC' dir (43).

Bu enzimlerin aktif bölgelerinde serin aminoasidi bulunmaktadır. Bu sınıftaki karbapenemazlar, karbapenemlerin yanında sefalosporinler, penisilinler ve aztreonamı hidrolize etme yeteneğine sahipken, klavulanat ve tazobaktam tarafından inhibe olurlar (44). Filogenetik olarak altı farklı sınıf A karbapenemaz bildirilmiş olup bunlar **KPC** (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), **SME** (*Serratia marcescens* enzyme), **GES** (Guiana extended-spectrum beta-lactamase), **SFC** (*Serratia fonticola* carbapenemase), **IMI/NMC-A** (imipenemase/non-metallocarbapenemase-A),) ve **SHV** (sulfhydryl variable lactamase)'dir (45, 46).

Bu sınıf içerisinde yer alan karbapenemazların klinik olarak en sık görülen ve en önemlisi *K.pneumoniae* karbapenemazı olan KPC'dir. Karbapenemazları kodlayan

genler plazmidler gibi mobil genetik elemanlarla *Escherichia coli* , *Klebsiella oxytoca* , *Enterobacter* , *Serratia* ve *Salmonella* türleri gibi *Enterobacteriaceae* türü ayrıca *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) gibi *Enterobacteriaceae* olmayan bakterilere aktarılabilmektedir (47-49).

Kuzey Carolina ‘ da 1996 yılında KdKp izolatında tespit edilen enzim KPC-1 olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra Baltimore' da *K.pneumoniae*'de KPC-2 bulunmuştur, ancak bu enzimin KPC-1 enzim ile aynı olduğu anlaşılmıştır. KPC-3’ün ise New York City'de bir salgına neden olduğu tespit edilmiştir (50, 51). Bugüne kadar, KPC enzimini kodlayan gen olan blaKPC' nin 12 ek varyantı bulunmuştur (52). Portekiz Lizbon'daki üçüncü basamak hastanelerde elde edilen yirmi KdKp izolatı için tiplendirme, ilaç direnci gen tespiti ve filogenetik inceleme yapılmış. Genomik çeşitliliği ve uluslararası yayılımı araştıran çalışmada KPC-3/ST13 üreten bir klonun baskın olduğu ve yakın zamanda incelenen popülasyonda hızla yayıldığı tespit edilmiş (53).

Küresel olarak yayılan KPC şu anda İsrail, Yunanistan ve İtalya dahil olmak üzere Akdeniz havzasında; Kolombiya, Arjantin ve Brezilya başta olmak üzere Güney Amerika'da ve Çin'de endemiktir (54).

Sınıf B beta-laktamazlar (metallo-beta-laktamazlar): Aktif bölgesinde çinko iyonu bulundurmaları nedeniyle MBL olarak adlandırılan enzimlerin etki spektrumu geniştir. İyon şelatörü olan EDTA tarafından inhibe edilirken tüm beta-laktamaz inhibitörlerine dirençli olup klinikte en güçlü enzim grubudur (39). MBL beta-laktam antibiyotikleri monobaktamlar hariç hidrolize edebilirler (55, 56). Günümüzde birçok MBL tanımlanmış olmasına rağmen karbapenemaz aktivitesine sahip olan en önemli MBL ‘ler IMP (İmipenemase metallo-beta-lactamase) , VIM (Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase) ve NDM-1 (New Delhi MBL) dir (57).

İlk olarak 2008 yılında Hindistan asıllı ancak uzun süredir İsveç’ te yaşayan sık olarak Hindistan seyaheti olan bir hastanın idrar yolunda tespit edilen *K.pneumoniae* izolatından rapor edilen NDM-1, kısa süre içinde Hindistan'ın tamamında, Pakistan'da ve Birleşik Krallık 'ta yaygınlaşmıştır (58).

Japonya ‘da 1988 yılında imipenemi hidrolize eden bir beta-laktamaz olan IMP imipeneme dirençli bir *P.aeruginosa* izolatında tespit edilmiştir (59). IMP varyantları dünya çapında gram negatif bakterilerde pek çok ülkede tanımlanmıştır (60).

Verona Üniversite Hastanesi'nde (Kuzey İtalya) 1997 yılında YBU'de yatan İtalyan bir hastanın yara sürüntüsünden izole edilen karbapenem dirençli *P.aeruginosa* klinik izolatında karbapenem direnci tespiti üzerine bu izolatı araştıran Lauretti ve ark 1999 yılında VIM-1 ismini verdikleri bir metallo-beta-laktamaz tespit etmişlerdir (61). Bir yıl sonra da Fransa 'da bir *P.aeruginosa* suşunda VIM-2 varyantı tespit edilmiştir. Güney Kore, Tunus, Kuzey Avrupa, ABD gibi dünyanın birçok yerinden VIM enziminin bildirildiği çalışmalar mevcuttur (62, 63).

MBL'leri kodlayan genler, plazmit, transpozonlar gibi hareketli genetik elemanlar üzerinde taşınabilmektedir. MBL'leri kodlayan genlerin bakteriler arasında yayılması, bu enzim grubunu antibiyotik direnci açısından önemli hale getirmiştir (64).

Sınıf C beta-laktamazlar (sefalosporinazlar): Bu sınıf enzimlerin aktif bölgelerinde serin aminoasidi bulunmaktadır. *Enterobacteriaceae* familyasının *Enterobacteria* cinsinin birçok üyesinin genomunda taşınan AmpC geninden ekspre edilir. Genellikle penisilinlere ve bazı sefalosporinlere dirençlidirler (65, 66). Klavulanik aside dirençlidir ancak sefoksitin ve seftazidim gibi sefamisinlere duyarlıdır . AmpC'nin ekspresyon seviyesi genellikle düşük olsa da, penisilin veya klavulanik asit uygulamasıyla indüklenebilir ve fazla miktarlarda eksprese edildiğinde karbapenem direnci gösterebilir (67).

Sınıf D karbapenemazlar (Oksasilinazlar): OXA enzimleri olarak bilinen Ambler sınıf D beta-laktamazlar, sınıf A ve C beta-laktamazlar gibi aktif bölgesinde serin aminoasidi bulundurur . Bu beta-laktamazlar kloksasilin ve oksasiline hidrolitik aktivite gösterir ve Bush-Jacoby-Medeiros sınıflamasında fonksiyonel grup 2d'de sınıflandırılır (68, 69). Heterojen OXA grubu içerisinde (100'den fazla enzim içerir), değişen derecelerde karbapenemaz aktivitesine sahip altı alt grup tanımlanmıştır: OXA-23, OXA-24/OXA-40, OXA-48, OXA-51, OXA-58, ve OXA-143 (70, 71). Bu tip beta-laktamazlar sıklıkla plazmidler ve/veya integronlar üzerinde kodlanır. Kromozomal olarak kodlanan (*A.baumannii'*de) OXA-51 dışındaki tüm gruplar plazmidler üzerinde taşınmaktadır (71).

Bu grup enzimler penisilinleri yüksek düzeyde ve karbapenemleri düşük düzeyde hidrolize ederken geniş spektrumlu sefalosporinleri hidrolize edemez ve beta-laktamaz

inhibitörlerine duyarlı değildir. Klinikte en önemli sınıf D karbapenemaz, OXA-48 tipi karbapenemazlardır (70).

OXA-48 tipi karbapenemazlar, 2001 yılında idrar yolu ve yanık nedeniyle Türkiye ‘de (İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi) tedavi gören bir hastanın idrar örneğindeki *K. Pneumoniae*’da ilk olarak izole edilmiştir (9). OXA-48 üreten *K. Pneumoniae* 'nin tanımlanmasının ardından, Mayıs 2006'dan Ocak 2007'ye kadar İstanbul' da OXA-48 üreten *K. pneumoniae* izolatlarından oluşan salgınlar rapor edilmiştir (70). Ayrıca Türkiye'de yine ilk kez *Escherichia coli* ve *Citrobacter freundii*'de OXA-48 geni tespit edilmiştir (72, 73). Uzun yıllar boyunca OXA-48 üreten izolatlara ilişkin raporlarda, hastaların neredeyse tamamının Türkiye'de hastanede yatan veya Türkiye ile bağlantısı olan hastalara ait olduğu tespit edilmiştir (74). OXA-48 tipi karbapenemazlar esas olarak Kuzey Afrika ülkeleri, Orta Doğu, Türkiye ve Hindistan'da tanımlanmış ve bu bölgeler en önemli rezervuarları oluşturmaktadır; ancak OXA-48 üreticilerinin Avrupa ülkelerinde de görüldüğü belgelenmiş ve bazı hastane salgınları rapor edilmiştir (70). Karbapenemaz enzimlerin Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasına göre Tablo 1’de özetlenmiştir (75, 76).

Tablo 1. Karbapenemaz enzimlerin Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırmasına göre sınıflandırılması

Karbapenemazlar	
Ambler sınıflandırma sistemi	**Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırma sistemi**
➢ **Sınıf A (penisilinazlar)** • **GES-1, GES-2, SHV-38** • **GES-5** • **GES-4, KPC** • **KPC-2, SME, IMI/NMC-A, SFC-1**	➢ **Grup 2** • **Grup 2be** • **Grup 2br** • **Grup 2e** • **Grup 2f**
➢ **Sınıf B (metallo-beta-laktamazlar)** • **DIM, GIM, IMP, IND, VIM, NDM, SPM, SIM** • **AIM, CAU-1, L1, GOB-1,FEZ-1** • **CphA, ImiS, Sfh-I**	➢ **Grup 3** • **Grup 3a, Alt Grup B1** • **Grup 3a, Alt Grup B3** • **Grup 3b, Alt Grup B2**
➢ **Sınıf C (sefalosporinazlar)** • **CMY-10, CMY-19, CMY-37**	➢ **Grup 1** • **Grup 1e**
➢ **Sınıf D (oksasilinazlar)** • **OXA-23, OXA-48**	➢ **Grup 2d** • **Grup 2df**

2.3. Karbapeneme Dirençli *K. Pneumoniae* Karbapenemaz Tespiti ve Doğrulama Yöntemleri

Rehberlerin Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI), Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) önerilerine göre klinikte karbapenemaz üretiminin tespiti otomatize sistemler, disk difüzyon, gradient test veya dilüsyon testleri gibi standart duyarlılık sonuçlarının analizine dayanmaktadır (64). En az bir karbapenem antibiyotiğe dirençli *K. pneumoniae* kökeni KdKp olarak tanımlanmaktadır. Standart duyarlılık testleriyle tespit edilen karbapenem direnci bu kökenin kesin olarak karbapenemaz sentezlediğini göstermez. Karbapenemaz sentezi yapan ve yapmayan kökenlerin standart duyarlılık sonuçları benzer olabileceğinden, yanlış duyarlılık raporlamalarına ve ölümcül sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle karbapenemaz sentezinin varlığının tespiti için doğrulama testleri yapılması öneriler arasındadır (77).

Bazı kökenlerde karbapenemaz üretilmesine rağmen, kabul edilen sınır değerler ile duyarlı grupta yer alabileceğinden, enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı için

meropenem MİK değeri >0.125 mg/L (zon çapı <28 mm) olan suşlar için karbapenemaz tarama testlerinin uygulanmasını önerilmektedir (78).

Rutin duyarlılık testlerinde karbapenem etkinliğinde azalmanın tespitinden sonra, karbapanemaz taramasında fenotipik ve genotipik testler kullanılmaktadır. Yerel karbapenemaz prevalansı, bölgesel epidemiyoloji, testin tanı koymadaki performansı, testin sonuçlanma süresi ve maliyeti karbapenemaz tespitinde hangi testin kullanılması gerektiğini etkileyen faktörlerdir (79).

Günümüzde standart duyarlılık testlerinin değerlendirilmesinde sıklıkla EUCAST'in sınır değerleri kullanılmaktadır. *K. pneumoniae* için EUCAST 2024 rehberine göre karbapenem duyarlılık sınır değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir (80).

Tablo 2. *K. pneumoniae* için EUCAST 2024 rehberine göre duyarlılık sınır değeri önerileri

	Disk içeriği (µg)	**MİK (mg/L) Duyarlılık sınır değeri**	**Disk difüzyon zon çapı (mm) Duyarlılık sınır değeri**
Ertapenem	10	≤0.5	**≥25**
Meropenem	10	≤2	**≥22**
İmipenem	10	≤2	**≥22**
Doripenem	10	≤1	**≥24**

MİK : Minimum inhibitör konsantrasyon

Klinik kullanımda başka bir alternatif kalmadığı için, nefrotoksisite endişelerine rağmen kolistin gibi eski antibiyotikler karbapenem dirençli *Enterobacteriacea* (KDE) tedavisinde sık kullanılmaktadır. Meropenem-vaborbaktam, seftazidim-avibaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam gibi daha yeni antibiyotik kombinasyon ilaçları artık ÇİD gram-negatif bakterilere karşı alternatif bir tedavi olarak düşünülmektedir. Bu kombinasyonlar KPC üreten kökenlerde aktifken MBL'lere karşı etkisizdir. Karbapenemaz tiplendirmesinin ve bireyselleştirilmiş antibiyotik tedavisi hasta yönetimi, enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı için önemlidir (77). Karbapenem direncinin altında yatan mekanizmanın karakterizasyonu ile tedavideki başarı oranının artması yanında yeni antibiyotiklerin yanlış ve gereksiz kullanımı ve direnç gelişiminin önlenmeside sağlanabilmektedir (81).

Karbapenemaz tespitinde kullanılan **fenotipik yöntemler**, karbapenemaz enzimlerinin varlığını dolaylı olarak gösteren ve genellikle laboratuvar ortamında hızlı bir şekilde uygulanabilen yöntemlerdir. Kullanımda olan fenotipik testler genel özelliklerine göre 3 grupta sınıflandırılmaktadır (79).

1. Karbapenem antibiyotiğin varlığında mikroorganizmanın üremesine bağlı karbapenem direncini saptayan üremeye bağlı testler :

- Modifiye Hodge testi (MHT)
- Karbapenem inaktivasyon yöntemi(KİM)
- Modifiye karbapenem inaktivasyon yöntemi (mKİM)
- EDTA ilave edilmiş modifiye karbapenem inaktivasyon yöntemi (eKİM)
- Kromojenik besiyerleri kullanılarak kültürde üremeye bağlı testler (Chromagar-KPC medium, Oxoid Brilliance CRE agar , Supercarba medium , ChromID CARBA, Direkt Mac Conkey agar ekim yöntemi vb.)
- İnhibitör bazlı fenotipik testler (Kombine disk yöntemi, çift disk sinerji yöntemi, inhibitör bazlı gradiyent difüzyon yöntemi vb.)

2. Karbapenemaz enzimleri tarafından katalize edilen karbapenemin hidroliz ürününün tespitine dayalı hidroliz temelli testler

- Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) yöntemleri
- Carba NP testi ve türevleri

3. Spesifik antikorların kullanımı yoluyla karbapenemaz enzimlerini tespit eden immünokromatografik testler

- Lateral akım yöntemleri

Kullanımı kolay , uygun maliyetli, her büyüklükteki klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında uygulanması mümkün olan ve hızlı sonuç veren çok sayıda fenotipik test vardır. Ancak tüm özellikleri ile ideal tek bir fenotipik test yoktur (81).

Genotipik yöntemler PCR temelli testler ve mikrodizi (mikroarray) testlerinden oluşmaktadır. Fenotipik testlerden farklı olarak genotipik testlerde, karbapenemaz genlerinin varlığını tespit etmek için moleküler yöntemler kullanır. Gerçek zamanlı veya konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), karbapenemazları tanımlamada en sık kullanılan genotipik yöntemdir. Sonuçlar genellikle duyarlılık testlerinden ve diğer fenotipik testlerden önce çıkar. Nitelikli çalışan gerektirmesi, teknik ekipman ve sarf malzemeler için yüksek maliyet gereksinimi, testte hedeflenen genlerin tespitini sadece yapabilmesi, fenotipik testlere göre karmaşık olması gibi dezevantajları olsada karbapenemaz tanısında, hızlı sonuç alma, yüksek özgüllük ve duyarlılıkla altın standarttır. Başlıca genotipik yöntemler;

- Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri (PZR temelli yöntemler)
- Hibridizasyon temelli yöntemler(Mikroarray yöntemi)
- Dizileme temelli yöntemler (Tüm genom dizileme) dir (82).

Genotipik testlerde karbapenem direnci tespiti için, her bir karbapenemaz için ayrı genotipik test yapılması gerektiğinden tek bir testte birden fazla primer kullanılarak direnç geninin ve varyantlarının tespitini sağlayan multipleks PZR yöntemi geliştirilmiştir. Birçok izolat birden fazla direnç geni barındırdığından bu testler bir izolatın direnç durumunu daha kapsamlı gösterir (83). Real time PZR ise döngüde oluşan floresan sinyal amplifikasyon eğrilerinin görüntülenmesi ile karbapanemazların farklı amplikon boyutları ve erime tepe-pik sıcaklıkları ile tanımlanmasını sağlamaktadır. Moleküler epidemiyoloji ve direnç genlerinin tespitinde önemi artmaktadır. Bu yöntem ile sonuç alma süresi hızlandırılabilmektedir (84, 85). Kültürde üreyen bakteriler gibi gaita ve rektal sürüntü gibi klinik örnekler hakkında da kısa bir sürede bilgi verebilmektedir. Mikrodizi yöntemi çok sayıda farklı geni aynı anda saptayabilen bir tanımlama yöntemidir. Bu teknikle çok parametreli analiz yapılabilmesi, tek nükleotit polimorfizmlerinin hızlı tanımlanması, gereken maliyeti ve zamanı azalttığından geleneksel yöntemlere göre önemli bir avantaja sahiptir (85). Tüm genom dizileme yöntemi yeni nesil dizileme teknolojilerindeki gelişmeler ile geliştirilen moleküler yöntemlerdendir. Bakterilerin tüm genomunu analiz ederek karbapenemaz genlerini tanımlayabilen yöntem, yeni antibiyotiklerin keşfinde, sürveyans amaçlı antibiyotik direnç genlerinin ve dirençli klinik suşların tespitinde kullanılabilmektedir. Bu nedenle,

multipleks PZR ve genom dizileme testleri, yeni direnç genlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte sürekli olarak geliştirilmeli ve genişletilmelidir (86-88).

2.4. *K. pneumoniae*'ye Bağlı Bakteremi için Mortalite Oranları ve Risk Faktörleri

Gram-negatif bakteriler, yetişkinlerde kan dolaşımı enfeksiyonlarının %34-44'ünü oluşturur ve coğrafi konuma bağlı olarak görülme sıklığı değişir (89). *K. Pneumoniae*'da gram negatif bakteremilerin önde gelen bir etkeni olup, yüksek antibiyotik direnç oranlarıyla önemli bir halk sağlığı problemidir (90, 91). Toplum kaynaklı enfeksiyonlardan ziyade hastane kaynaklı enfeksiyonlarda daha sık görülür (92-94).

KdKp bağlı bakteremi gelişimine ve mortalitesine etki eden risk faktörlerinin tanınması, KdKp bağlı bakteremi gelişimini önlemek, uygun tedavinin zamanında uygulanmasını sağlamak ve kontrol önlemlerinde yol gösterici olabilir (95). Hastanede uzun süreli kalış, YBÜ'de kalış süresi, idrar kateterizasyonu ve mekanik ventilatör gibi invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kolonizasyon varlığı, ileri yaş, solid organ nakli, hematolojik malignite gibi ciddi komorbiditeler çeşitli çalışmalarda KdKp'nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonu için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (95-99).

Gastrointestinal sistem kolonizasyonu, üriner sistem, solunum sistemi, *K. pneumoniae* bakteremilerinin önde gelen kaynaklarını oluşturur (91). Gastrointestinal sistem kolonizasyonu nozokomiyal *K.pneumoniae* bakteremilerinin yaklaşık yarısının gelişimine neden olmaktadır (100). *K. pneumoniae* bakteremileri arasında kateter kaynaklı olan bakteremiler, kötü prognoz için risk faktörüdür (101, 102).

K. pneumoniae bakteremilerinde mortalite oranlarına bakıldığında sağlık hizmeti ile ilişkili bakteremilerde artan antibiyotik direncinin yol açtığı tedavi yönetimindeki güçlük ve beraberinde eşlik eden komorbid hastalıklar nedeniyle, toplum kökenli *K. pneumoniae* bakteremilerine göremortalite oranı daha yüksek saptanmaktadır (17, 30). *K. pneumoniae* bakteremisinin araştırıldığı 2014-2019 yılları arasında 297 hastanın alındığı bir çalışmada KdKp ile gelişen bakteremili hastalardaki ölüm riski, karbapenem duyarlı olanlardan 2.9 kat daha yüksek tespit edilmiş olup genel mortalite %42,8, içerisinde

yaygın ilaç dirençli (XDR) *K. pneumoniae*'lerin bulunduğu kökenlerde mortalite %67.9 oranında saptanmıştır (99).

Bir meta-analizde KdKp bakteremisinde 30 günlük mortalite %34 olarak tespit edilmiştir (103).

KdKp'ye bağlı kan dolaşımı infeksiyonu geçiren 82 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastane ve yoğun bakım mortalite oranları sırasıyla %56.1 (46/82) ve %65.2 (30/46) tespit edilmiş ve enfeksiyon gününde Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skorunun mortalite için en önemli prognostik faktör olduğu belirlenmiştir (104).

Türkiye'de 2018-2019 yılllarında 13 tane üçüncü basamak hastanenin katıldığı prospektif çok merkezli gözlemsel bir çalışmada ise KdKp bakteremili 187 hastada 30 günlük mortalite %44 olarak saptanmış. Çalışmaya alınan hastaların %75 'inde OXA-48 benzeri enzimler baskın olarak bulunurken OXA-48 benzeri/NDM birlikteliği % 16 tespit edilmiş (12).

Yapılan çalışmalarda mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerin SOFA skorunun yüksekliği, Charlson komorbidite skorunun >2 olması, kortikosteriod tedavisinin uygulanması, parenteral beslenme, immunsupresyonun varlığı ve başlangıç antibiyoterapinin uygunsuzluğu olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada da yaşayan hastalarda uygun tedavinin kısa sürede başlandığının (ortanca 8.5 saat), ölen hastalarda antibiyoterapinin gecikerek başlandığı (ortanca 48 saat) tespit edilmiş (12, 105-107). Böylelikle uygun antibiyoterapinin 24 saat içerisinde başlanmasının önemi ortaya konulmuştur (108).

2.5. Karbapeneme Dirençli *Enterobacterales* (KDE) Enfeksiyonlarında Tedavi

KDE'ye bağlı enfeksiyonun optimal tedavisinin belirsizliği, antibiyotik seçeneklerinin sınırlı olması, çalışmalarda değerlendirilen bakteremi odaklarının heterojen olması, hastaların klinik durumlarının ağırlığındaki farklılık, kombine tedavilerin içeriğinin net olarak belirtilmemesi tedaviye karar vermedeki zorluklardır. Ayrıca çoğu çalışmada, KPC üreten *K. pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonları

irdelerken OXA-48 ve MBL üreten kökenlerin tedavisini kapsayan çalışma sayısının daha az olduğu görülmektedir (109).

KdKp enfeksiyonlarının tedavisinde güncel Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) rehberlerine bakıldığında meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam , seftazidim-avibaktam ve sefiderokol gibi yeni antibiyotiklerin sistit dışındaki diğer enfeksiyonlarda ilk tercih olarak önerildiği görülmektedir. Günümüzde sadece seftazidim-avibaktam bu antibiyotikler arasından ülkemizde bulunuyor olup karbapenemler, intravenöz veya oral fosfomisin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), polimiksinler ve aminoglikozidler ise eski antibiyotikler olarak sınıflandırılmaktadır (18, 109). Yeni ilaçların özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

Seftazidim-avibaktam: Yapılan invitro çalışmalarda *Enterobacteriaeceae* suşlarında ve *P. aeruginosa*'ya etkili olduğu ve birçok antibiyotik ile sinerji gösterdiği tespit edilmiştir. Komplike üriner sistem, nozokomiyal pnömoni, ventilatör ilişkili pnömoni ve intraabdominal enfeksiyonlarda , Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.

Monoterapi ya da kombinasyon halinde verildiğinde, eski antibiyotiklerin kombinasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında mortaliteyi anlamlı derecede azalttığı tespit edildiğinden kılavuzlarda ilk önerilen antibiyotik halini almıştır. Seftazidim-avibaktama duyarlı suşlarda verilen monoterapi ve kombine tedaviler arasında fark tespit edilmemiştir. Eğer kombinasyon yapılacaksa tedavi bireyselleştirilmelidir. Pnömonilerde fosfomisin, üriner ve intraabdominal enfeksiyonlara sekonder bakteremi ve kan dolaşımı enfeksiyonlarında amikasin veya gentamisin, cilt-yumuşak doku enfeksiyonları ve intraabdominal enfeksiyonlarda tigesiklin veya kolistin ile kombine edilebileceği bazı çalışmalarda yazarlar tarafından desteklenmektedir (110-116).

TEM, SHV, ESBL, AmpC sınıfı sefalosporinaz, KPC, OXA grubu karbapenemazlara etkili iken MBL üreten suşlarda etkin değildir. Efluks mekanizmalarına ve porin mutasyonlarına karşı etkisizdir (112, 117).

MBL üreten suşlarda seftazidim-avibaktamın aztreonam ile kombine tedavisinin, kolistin veya eski antibiyotikleri içeren kombine tedavilerden daha etkili olduğu bulunmuştur (118).

Meropenem-vaborbaktam : Vaborbaktam bir siklik boronik asit inhibitörüdür. Meropenem-vaborbaktam FDA tarafından komplike üriner sistem enfeksiyonlarında onay almıştır. Meropenem-vaborbaktam, OXA ve MBL enzimlerine etkisiz ancak A ve C sınıfı beta-laktamazlara etkilidir (117).

İmipenem-silastatin-relebaktam : Bisiklik bir diazabisiklooktan olan relebaktamın doğrudan antimikrobiyal aktivitesi yoktur ancak birçok Ambler sınıf A ve sınıf C enzimin inhibisyonunu sağlar (119). Hastane kaynaklı bakteriyel pnömoni ve ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni, komplike idrar yolu enfeksiyonları olan yetişkin hastaların tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. MBL ve OXA-enzimlerine karşı etkisiz ancak KPC, ESBL, AmpC sefalosporinaza etkilidir (117).

Bazı karbapenemaz gruplarına karşı avibaktam, vaborbaktam ve relebaktam'ın etkinliği tablo 3'de gösterilmiştir (120).

Tablo 3. Yeni beta-laktamaz inhibitörlerinin bazı karbapenemazlara etkisi

Beta-laktamaz inhibitörleri	**KPC**	**NDM**	**OXA-48**
Avibaktam	Etkili	Etkisiz	Etkili
Relebaktam	Etkili	Etkisiz	Etkisiz
Vaborbaktam	Etkili	Etkisiz	Etkisiz

Sefiderokol: *K.pneumoniae, A.baumannii, P. aeruginosa* dahil çok ilaca dirençli olan klinik açıdan önemli gram-negatif izolatlara karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip parenteral siderofor 5. kuşak bir sefalosporindir (119). Sefiderokol demire bağlanıp, aktif demir taşıyıcıları ile bakteriyel hücre girişini kolaylaştıran sentetik konjugattır. Periplazmik boşluğa girdiğinde demirden ayrışır ve sefalosporin kısmı PBP-3'e bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eder. Sefiderokolün hücreye giriş mekanizması ve kimyasal yapısı, karbapenemazların inaktivasyonuna, porin kanallarının kaybına ve efluks pompalarının aşırı ekspresyonuna karşı koruma sağlayabilir (121). Amerika Birleşik Devletleri'nde, komplike İYE, hastane kaynaklı ve ventilatörle ilişkili pnömoni tedavisi için onaylanmıştır. ESBL (CTX-M) ve karbapenemazlar (KPC, VIM, IMP ,NDM), OXA-48, OXA-51, OXA-58'e etkili iken NDM sentezleyen kökenlerde yüksek MİK düzeylerine sahiptir (122).

IDSA ve ESCMID rehberleri KDE enfeksiyon tedavilerini üriner sistem ve üriner sistem dışı enfeksiyonlar diye 2 alt grupta sınıflandırmıştır. Üriner sistem dışı enfeksiyonlarda tedavi, IDSA rehberinde KDE 'nin karbapenemaz varlığına ya da türüne ve karbapenemlere direnç durumuna göre belirlenmektedir (109).

İzole edilen suş ertapenem dirençli, meropenem duyarlı ve karbapenemaz testi sonucu bilinmiyor ya da negatifse yüksek doz ve uzamış infüzyon meropenem tedavisi seçenekler arasında ilk sıradadır. Eğer izolat hem ertapenem hem meropenem dirençli ise alternatif olarak seftazidim-avibaktam tedavisi öneriler arasındadır (109).

Eğer elde edilen suş ertapenem ve meropenem dirençli ve karbapenemaz testi sonucu negatif ya da bilinmiyorsa veya karbapenemaz testi pozitif ancak türü bilinmiyorsa yeni antibiyotikler olan meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, seftazidim-avibaktam ilk seçenekler arasındadır. Bu antibiyotikler kullanılamıyor ya da dirençli ise veya daha önce MBL üreten bir izolatın ürediği bir kültüre sahip olan, önceki 12 ay içinde bu izolat için yüksek prevalansa sahip bir ülkeye seyahat eden ve gittiği yerde tıbbi bakım alan hastalar MBL riski için yüksek şüphe uyandırmalıdır ve tedavide seftazidim-avibaktam +aztreonam veya sefiderokol gibi alternatif seçenekler kullanılmalıdır (109).

KPC üreten KDE: İlk seçenek tedaviler arasında meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve seftazidim-avibaktam yer alır. Sefiderokol ise polimiksin temelli kombinasyonlarla karşılaştırıldığında klinik iyileşme oranı daha yüksek olan alternatif seçenek olarak kullanılmaktadır (109).

MBL üreten KDE: İlk seçenek tedavi olarak ESCMID ve IDSA rehberlerinde sefiderokol veya seftazidim-avibaktam + aztreonam kombinasyonu önerilmektedir (18, 109). Aztreonam ve sefiderokol ülkemizde ulaşılamadığı için tedavide polimiksin temelli kombinasyonlar önerilmektedir (123). Yapılan çalışmalarda kolistin temelli kombinasyonların seftazidim- avibaktam + aztreonam tedavisine göre mortalite oranı daha yüksek olarak bildirilmiştir (118).

OXA-48 üreten KDE: Seftazidim-avibaktam ilk seçenek olarak, sefiderokol ise alternatif tedavi olarak önerilmektedir (109).

KDE enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak yeni beta-laktam beta-laktamaz inhibitörleri ve sefiderokol önerilse de yeni ilaçlara teminin mümkün olmadığı,

tolere edilmediği veya direnç olduğu durumlarda eski antibiyotiklerle tedavi tek seçenek olmaktadır (18).

KdKp 'nin neden olduğu ağır enfeksiyonlarda eski antibiyotiklerin kullanıldığı çalışmalarda kombinasyon tedavisinin (in vitro etkili en az 2 antibiyotik) monoterapiden daha etkin olduğu bulunmuş. Mortalitede ise kombinasyon tedavileri anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiş (124).

Kombinasyon tedavilerinin başarılı olduğu tespit edilen çalışmalarda en sık kullanılan kombinasyonlar karbapenem+kolistin, karbapenem+tigesiklin, kolistin+tigesiklin ve tigesiklin+gentamisin , monoterapide ise en sık kolistin, tigesiklin ve gentamisin olduğu görülmektedir (124-126).

K.pneumoniae karbapenem dirençli bile olsa, meropenem MIK ≤ 8 mg/L ise yüksek doz ve uzamış infüzyon olarak kullanıldığı kombinasyonlarda, MIK>8 mg/L olan suşlarla gelişen enfeksiyonlardakine göre mortalitenin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (127).

Karbapenem ve kolistin direnci tespit edilen *K. pneumoniae*' nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonun tedavisinde ilk önerilen seçenekler seftazidim-avibaktam olup, eğer meropenem MIK ≤16 mg/L ise yüksek doz ve uzamış infüzyon meropenem ile gentamisin veya fosfomisin kombinasyonu ya da bu üç antibiyotiğin kombine kullanımıdır. Eğer seftazidim-avibaktamda da direnç söz konusu ise fosfomisin+gentamisin tedavisi önerilmektedir (128).

Bakteremilerde tigesiklin+gentamisin, tigesiklin+fosfomisin, fosfomisin+gentamisin kombinasyonlarında mortalite %25, gentamisin, tigesiklin veya fosfomisin monoterapisinde mortalite %43,8 tespit edilmiştir (129). Kombinasyonda amikasin ve gentamisin bulunması mortaliteyi azaltmıştır (130, 131).

Tüm antibiyotiklere dirençli suşların (Pan Drug Resistance-PDR) tedavisinde en düşük MIK düzeyli antibiyotiklerin kombinasyonun yararlı olabileceği düşünülmektedir (18).

Beta-laktamaz türlerine antimikrobiyallerin etkinliği tedaviyi belirleyen etmenler arasında olup karbapenemaz türlerine göre antibiyotiklerin etkinliği tablo 4'te belirtilmeye çalışılmıştır (132).

Tablo 4. Bazı Antibiyotiklerin Beta-laktamaz Türlerine Etkisi

Antibiyotik	KPC (Sınıf A)	NDM (Sınıf B)	OXA-48 (Sınıf C)
Seftazidim-avibaktam	Var	Yok	Var
Meropenem-vaborbaktam	Var	Yok	Yok
İmipenem-relebaktam	Var	Yok	Yok
Polimiksinler	Var	Var	Var
Tigesiklin	Var	Var	Var
Fosfomisin	Var	Var	Var
Aztreonam	Yok	Var	Yok
Sefiderokol	Var	Var	Var

2.6. Karbapeneme Dirençli *K. pneumoniae* Enfeksiyonlarının Önlenmesi ve Kontrolü

Günümüzde karbapenem direnci nedeniyle yeni antimikrobiyaller geliştirilsede bunlar sınırlı sayıda kalmakta ve yeni geliştirilen bu antimikrobiyallere kısa zamanda direnç meydana gelmektedir. Direncin önlenmesi bu nedenle artık bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir (133).

KDE bağlı enfeksiyonların önlenmesinde iki önemli başlık yer almaktadır . Bunlar genel önlemler ve özel önlemlerdir.

Genel önlemler; enfeksiyon kontrolü ve verilen antimikrobiyallerin kontrollü kullanımını içermektedir. Bu önlemler sadece KDE için tedbirler olmayıp , dirençli tüm bakteriyel enfeksiyonlarda dikkat edilmesi gereken temel kurallardır (134).

KDE ‘ye bağlı enfeksiyonların önlenmesindeki özel önlemler Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) , Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve DSÖ tarafından tanımlanmıştır .

Tüm önlemler içerisinde DSÖ VE CDC ‘nin rehberlerindeki uygulamalar, uygulanması daha kolay önlemlerdir. DSÖ KdKp kolonizasyonu ve enfeksiyon kontrol ve önleme önerilerini sekiz basamakta açıklamaktadır (135).

- Enfeksiyon kontrol ve önleme polikalarının uygulanması
- El hijyeni uyumunun sağlanması

- Temas önlemlerinin alınması
- Hasta izolasyonu (kohortlama ve tek oda izolasyonu)
- Enfeksiyon sürveyansı ve kolonizasyon sürveyans kültürlerinin yapılması
- Çevre temizliği
- Çevre sürveyans kültürlerinin alınması
- Denetim, izlem ve geri bildirimlerin yapılması

KdKp enfeksiyonlarındaki bu tedbirler, uygulanma yerine göre toplumda ve sağlık hizmet veren kurumlarda şeklinde ayrılabilir .

Dirençli enfeksiyonların yayılmasında çevresel etmenlerde önemli bir rol oynadığından, yüksek prevalansa sahip bölgelerde çiftlik hayvanlarında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılması, reçetesiz antibiyotik kullanımının önlenmesi, çevresel sürveyans ile yayılma boyutunun belirlenmesi toplumda alınması gereken önemli tedbirlerdir (136).

Sağlık hizmeti verilen kurumlarda KdKp ile enfekte veya kolonize bir hasta saptandığında ilk olarak temas izolasyon önlemleri alınmalıdır. Tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı ve hastalar uzun süre kolonize kalabildiği için yatıs süresince ve sonraki hastane yatışlarında izolasyon önlemlerine devam edilmelidir (135, 137). İnvazif cihaz kullanımının en aza indirilmesi, tıbbi cihazların dezenfeksiyonuna dikkat edilmesi, el hijyenine uyulması ve antimikrobiyal yönetim gibi diğer standart önlemler enfeksiyonun önlenmesi için gerekli olup dirençli organizmaların yayılmasını sınırlandıracaktır (135, 138). Yüksek risk barındıran hastaların ise rektal kolonizasyon açısından taranması öneriler arasındadır (139).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, Tek merkezli, prospektif gözlemsel kohort çalışma olarak planlanmıştır. Kayseri Şehir Hastanesi'nde 7 Eylül 2023–7 Mart 2024 ayları arasında kan kültüründe karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* üreyen ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümü tarafından tedavi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri kaydedilmiştir. Dahil edilen her hastadan sonra, aynı ünitede tedavi gören, başvuru veya takibinde herhangi bir enfeksiyon gelişmeyen hastalar, kontrol grubu olarak kohortlanmıştır. Demografik ve klinik veriler karşılaştırılarak, KdKp ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. KdKp ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastalar, 14 günlük sağkalım durumlarına göre ölenler ve sağ kalanlar olarak ikiye ayrılmış ve mortalite için risk faktörleri değerlendirilmiştir. Bunun yanında, etken suşlardan karbapenemaz üretiminin genotipik özellikleri araştırılmıştır.

Çalışma öncesi, Kayseri Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.09.2023 tarih ve 904 sayı numarası ile izin alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

7 Eylül 2023– 7 Mart 2024 ayları arasında kan kültüründe karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* üretilmiş ve Kayseri Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bölümü tarafından tedavi başlanan 18 yaş üstü 83 hasta dahil edilmiştir. Yine aynı dönemde, hastanemiz YBU'lerinde en az 48 saat yatışı olan herhangi bir enfeksiyon belirtisi göstermeyen 81 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve antibiyogram verilerine hastane bilgi yönetim sisteminden ulaşıldı.

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri (Çalışma grubu)

- 18 yaş üstü erişkin hastalar
- Hastanın Kayseri Şehir Hastanesinde takipli iken, KdKp kaynaklı kan dolasımı enfeksiyonu geçirmiş olması

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri (Çalışma grubu)

- <18 yaş hastalar
- Gebeler
- Polimikrobiyal enfeksiyon (*K.Pneumoniae*'nin diğer bakteri veya mantar organizması ile birlikte izolasyonu)

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri (Kontrol grubu)

- 18 yaş üstü erişkin hastalar
- Hastanın Kayseri Şehir Hastanesinde takipli iken, başvuruda veya takip sırasında herhangi bir enfeksiyon geçirmemiş olması
- En az 48 saat takip edilmiş olması

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri (Kontrol grubu)

- <18 yaş hastalar
- Gebeler
- Hastanede bu yatışında herhangi bir enfeksiyon geçirmiş hastalar

3.2. Mikrobiyolojik Yöntemler

Hastalarda bakteremi tanısı klinik ve laboratuvar sonuçları ile uyumlu kan kültürü sonucu ile tespit edildi.

3.2.1. KdKp izolasyonu

Belirtilen tarihler arasında çeşitli servislerden Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürü örnekleri, BacT/Alert 3D otomatize kan kültür cihazına yüklenmiştir. Kan kültürü şişeleri pozitif sinyal verene kadar 7 günlük süre boyunca cihaz içinde inkübe edilmiştir. Pozitif sinyal vermeyen şişeler 7 gün sonunda cihazdan çıkarılmıştır. İnkübasyon süresi içinde pozitif sinyal veren kan kültür şişeleri işleme alınmıştır. Örnekten Gram boyama yapıldıktan sonra kanlı agar (Oxoid), ve EMB agara (Oxoid) ekim yapılmıştır. 18-24 saat inkübasyon süresinin ardından üreyen koloniler

gram boyası ile değerlendirildikten sonra otomatize sistemle (VITEK 2 Compact; bioMérieux, Fransa) tanımlanmıştır.

18-24 saatlik, kanlı agardaki saf kültürden steril eküvyonla birkaç koloni alınarak, içinde 3.0 mL steril salin (%0.45 NaCl, pH:5.0-7.2) bulunan 12x75 mm'lik şeffaf polistren test tüpleri içine konulmuştur. Vorteks yardımıyla homojen bir karışım oluşturulmuştur. Spektrofotometrik olarak 0.5 McFarland olacak şekilde, Vitek McFarland cihazında (DensiChek plus, bioMérieux, Fransa) bulanıklık ayarı yapıldı. Mikroorganizma süspansiyonunu içeren test tüpü cihazın özel kaseti içine konulmuştur. Tanımlama kartı olan Vitek 2 GN kartın transfer tüpü süspansiyon tüpü içine koyularak ve kart, test tüpüne komşu olacak şekilde kaset içindeki yerine yerleştirilmiştir. Doldurulan kaset, barkotları okutulduktan sonra Vitek 2 Compact (bioMérieux, Fransa) cihazı içine yerleştirilmiştir. 18 saat inkübasyon sonrası sonuçlar cihaz bilgisayarından kontrol edilmiştir. Cihaz değerlendirilmesinde *K. pneumoniae* olarak idendifikasyonu yapılırken izolatların duyarlılıkları da değerlendirilmiştir. Cihazın karbapenem dirençli bulduğu izolatlara direncin doğrulanması için meropenem diskiyle tekrar duyarlılık çalışılmıştır. Bu şekilde *K.pneumoniae* olarak belirlenen 83 izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

Karbapenem dirençli izolatlara ayrıca seftazidim-avibaktam duyarlılığı için disk difüzyon yöntemi, kolistin duyarlılığı için ise disk elüsyon yöntemi uygulanmıştır.

Tüm antibiyogram değerlendirmeleri EUCAST v14.0 2024 klinik sınır değerler tablosuna göre yapılmıştır (80).

3.2.2. Kolistin Disk Elüsyon Testi

Katyon eklenmiş Müeller Hinton sıvı besiyeri tüpleri (10 mL) ve kolistin diskleri oda sıcaklığına getirilmiştir. Tüplerin üzeri her bir izolat için 4 adet 1, 2, 4 µg/mL ve kontrol olmak üzere etiketlenmiştir. Aseptik koşullarda "1 µg/mL" etiketli tüpe 1 adet kolistin diski; "2 µg/mL" etiketli tüpe 2 adet kolistin diski; "4 µg/mL" etiketli tüpe 4 adet kolistin diski eklendi ve vortekslenmiştir. Standart inokülum hazırlanarak yaklaşık 7.5×10^5 CFU/mL'lik bir son bakteri konsantrasyonu elde etmek için, sırayla tüm tüplere 50 µL standart inokülum eklenmiştir. Saflık kontrolü için, orjinal inokülum tüpünden 10 µL'lik bir öze kullanarak, kanlı agar plağına pasaj yapıldı. Tüpler sıkıca kapatılarak düşük hızda vortekslenmiştir. Tüpler ve saflık kontrolü plakları 35 ± 1°C'de 18 ± 2 saat inkübe

edilmiştir. Pozitif kontrol olarak mcr-1 üreten Escherichia coli (CDC AR Bank #0493) izolatı kullanılmıştır. Kontrol tüpünde üreme olmayan örnekler tekrar edilmiştir. Tutarsız üreme şekli olan örnekler (örneğin, 2 µg/mL'de üreme yokken, 1 µg/mL ve 4 µg/mL'de üreme olması) olduğunda test tekrar edilmiştir. Örnekler EUCAST kriterlerine göre MIK 2 ≤ µg/mL ise duyarlı >2 ise dirençli olarak değerlendirilmiştir (78, 140).

3.2.3. Seftazidim Avibaktam Disk Difüzyon Duyarlılık Testi

Kan kültürü ekilmiş plakta değerlendirme yapılırken mukoid bakteri üremesi görüldüğünde standart identifikasyon ve duyarlılık işlemleri için cihaza giriş yapılırken eş zamanlı olarak standart inokulum sürülmüş Müller Hinton agar besiyerine 10/4 10 µg (Bioanalyse) seftazidim avibaktam diski yerleştirilmiştir. Ertesi gün duyarlılık çapı değerlendirilmiştir. *K.pneumoniae* için 13 mm ≥ duyarlı olarak kabul edilmiştir (78).

3.2.4. Karbapenemaz tespiti

Elde edilen suşların 16S rRNA gen dizi analizi ile tür tanımlamaları Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda doğrulanmıştır.

Üreyen izolatlar PBS (Phosphate Buffered Saline) içerisinde homojen hale getirilerek EZ1&2™ Virus Mini Kit (Qiagen, Germany) ile DNA ekstraksiyonu yapılmıştır. Elde edilen DNA'ların Invitrogen Qubit RNA HS Assay kit (Thermo Fisher Scientific, USA) ile Qubit flex cihazında konsantrasyonları ölçülmüştür. PZR yapılırken pozitif kontrol amacıyla blaIMP *E.coli* NCTC13476, *blaKPC K.pneumoniae* NCTC13438, blaOXA48 *K.pneumoniae* NCTC13442, blaNDM -1 *K.pneumoniae* NCTC 13443, blaVIM *K.pneumoniae* NCTC13440 suşları kullanılmıştır. Çalışmada *bla*KPC, *bla*NDM, *bla*VIM, *bla*OXA-48 ve *bla*IMP gen bölgelerini hedefleyen 5 farklı primer kullanılmıştır (141-145). Karbapenemaz gen bölgelerinin çoğaltılması amacıyla Tablo 5'teki primerler ile hazırlanmış olan PZR karışımı kullanılmıştır.

Tablo 5. PZR için kullanılan primerler

Genler	Primer Dizileri (5'→ 3')	Amplifikasyon boyutu (bp)
blaKPC	ATGTCACTGTATCGCCGTC TTTTCAGAGCCTTACTGCCC	893
blaNDM-1	GTAGTGCTCAGTGTCGGCAT GGGCAGTCGCTTCCAACGGT	476
blaVIM	GTGTTTGGTCGCATATCGC CGCAGCACCAGGATAGAAG	380
blaOXA-48	TTGGTGGCATCGATTATCGG GAGCACTTCTTTTGTGATGGC	733
blaIMP	CTACCGCAGCAGAGTCTTTGC GAACAACCAGTTTTGCCTTACC	591

PZR reaksiyonu DreamTaq Green PZR Master Mix (2X) (Thermoscientific, USA) ile multiplex 12,5 Master mix 10 ul Primerler ve 2.5 ul DNA gerçekleştirilmiştir.

PZR siklusu aşağıdaki gibiydi.

95 °C ------ 5 dk

95°C ------ 1 dk

60° C ------ 30 sn

72 °C ------ 1.30 dk

(2-4 arası 35 cycles)

72 °C ------ 10 dk

10° C ------ ∞

3.3. Çalışma ve kontrol grubunun özellikleri

I. Demografik Özellikleri

-Yaş

-Cinsiyet

- Hastaneye yatış tarihi

- *K.pneumoniae* bakteremisi geliştiği tarih

- Bakterenin geliştiği hastane yatış günü

II. Komorbid hastalıkları

-Diabetes Mellitus (DM)

-Hipertansiyon (HT)

-Akut Böbrek Yetmezliği (ABY)

- Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

-Neoplazi

-Hematolojik Malignite

-Solid organ / Doku nakli

-Kardiyovasküler Hastalık

-Karaciğerde Hastalık

-Pulmoner Hastalık

-Serebrovasküler hastalık

-İmmunsupresif tedavi

III. Hastane başvurusu sırasında ve bakteremi geliştiği gün hesaplanan risk skorlamaları

-APACHE-II

- Charlson komorbidite indeks skoru

- Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru (SOFA - Sequential organ failure assessment score)

IV. Girişimsel İşlemler ve Süreleri

-Santral Venöz Kateter (SVK)

-Üriner Kateter

-Mekanik Ventilasyon

-Trakeostomi

- Perkütan Endoskopik Gastrostomi (PEG)

-Nefrostomi

-Dekübit ülseri

-Drenaj katateri

-Diğer işlemler (Göğüs tüpü vb)

-Rektal *K.pneumoniae* taşıyıcılığı varlığı

V. Bakteremi tanısı aldıktan sonra hedefe yönelik tedavinin beşinci günü önemli laboratuvar değerlerindeki değişim ve klinik yanıt (Hastaların ateş ve hipotansiyon bulgularının düzelmesi, beyaz küre sayısı ve C-reaktif protein değerinde düşme olması, klinik durumlarında iyileşme varlığı tedaviye klinik yanıt var olarak kabul edilmiştir.)

-Lökosit, Lenfosit ve Trombosit

-Hemoglobin

-C-reaktif Protein (CRP)

-Prokalsitonin

-Kreatinin

-Laktat dehidrojenaz,

-Aspartat Aminotransferaz (AST)

-Alanin Aminotransferaz (ALT)

VI. Tanı sonrası ve ampirik tedavi olarak aldıkları antibiyotikler, süreleri ve ampirik olarak verilen antibiyoterapinin duyarlılık sonucuna göre uygunluk durumu

VII. Tedavi başlandıktan sonra hastalarda 5.gün mikrobiyolojik yanıt durumu

VIII. Bakteremi tanısı aldıktan sonra hastaların 14.gün mortalite durumu

IX. Antibiyotik duyarlılık sonuçları ve MIK düzeyleri

X. Karbapenemaz direnç geni (OXA-48, NDM, KPC, VIM,IMP) sonuçları

Excel programına kaydedilmiştir.

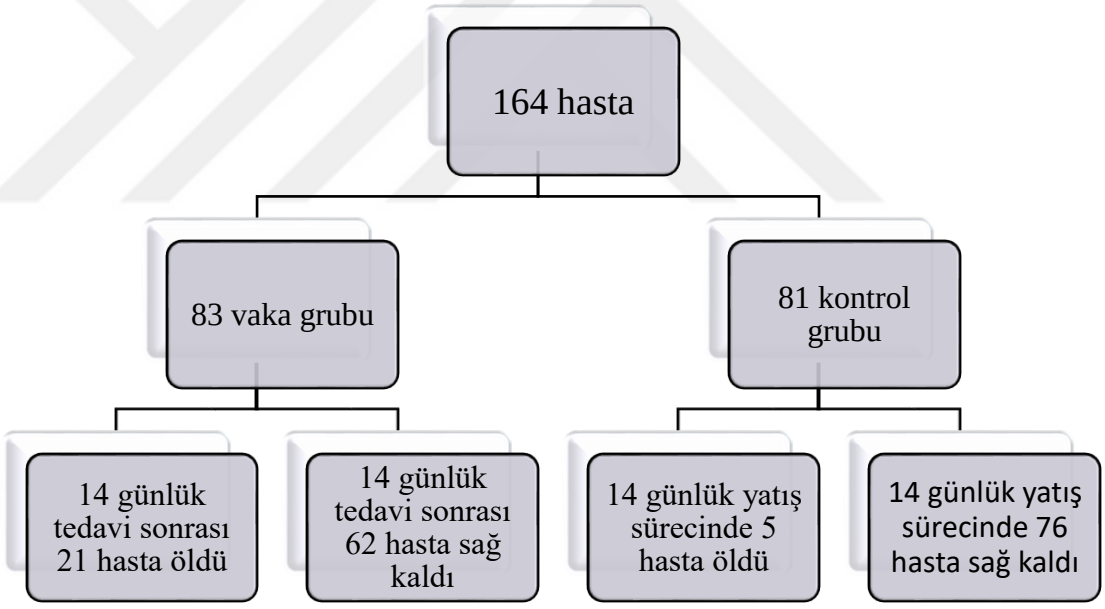
3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiş olup, karşılaştırmalar için Ki-kare veya Fisher's Exact Test analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğinin tespiti için Shapiro-Wilks testi ve histogram analizleri yapılmıştır. Normal dağılımı olan verilerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmış, ortalama±standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanılmış, ortanca (minimum.-maksimum) şeklinde gösterilmiştir. Tüm analizlerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

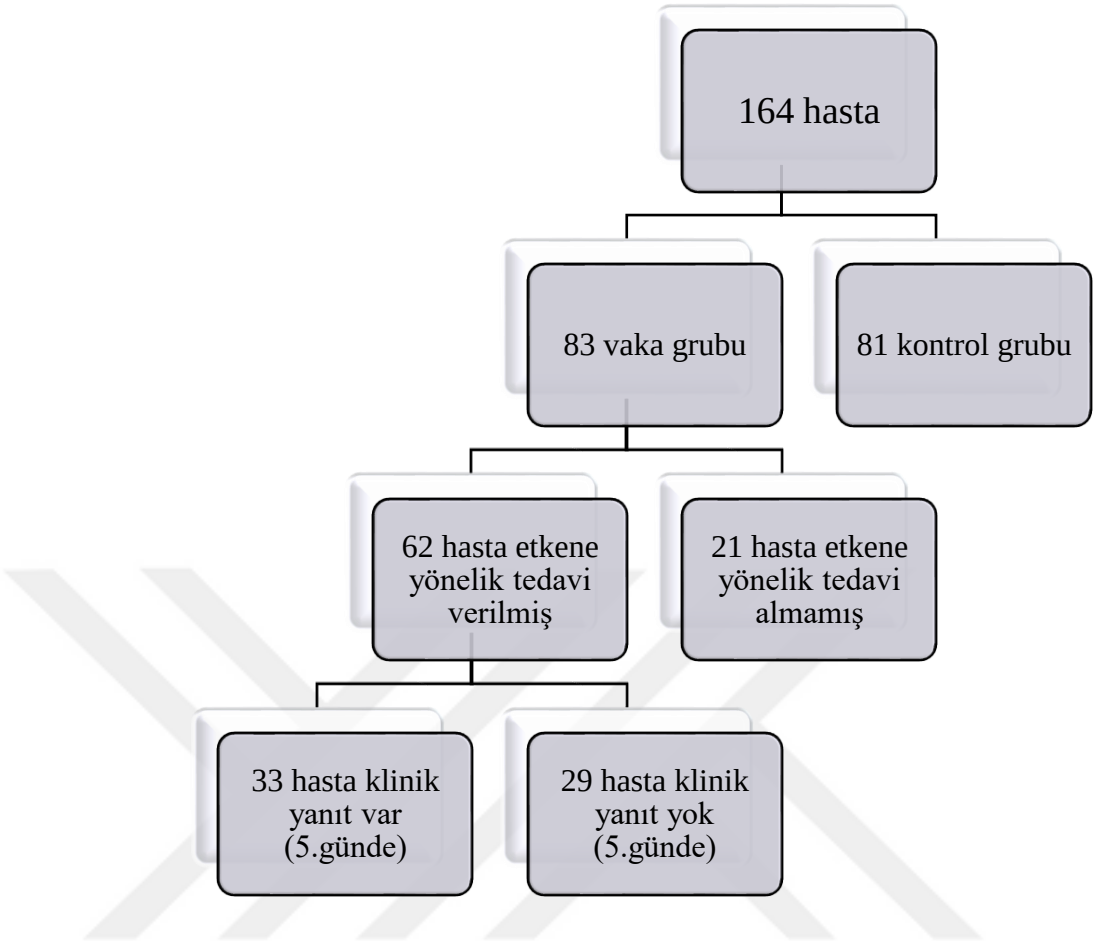
p değeri ≤0,05 olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Her bir grupta beşten az sayıda veri var ise lojistik regresyon analizine alınmamıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 7 Eylül 2023– 7 Mart 2024 tarihleri arasındaki süreçte, hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda kan kültüründe karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* üretilmiş klinik enfeksiyonu olan ve tedavi başlanan 83 hasta alınmıştır. Aynı dönemde, hastanemiz YBU'lerinde en az 48 saat yatışı olan herhangi bir enfeksiyon belirtisi göstermeyen 81 hasta kontrol grubu olarak alınmıştır. Hedefe yönelik tedavi verilen vaka grubunda tedavinin 14. Günü mortalitesine bakıldığında 21 hasta kaybedilmiş, 62 hasta sağ kalmıştır. Çalışmaya alınan 83 hastanın 21 (% 25) ' inin etkene yönelik tedavi almadığı, 62 (% 78) 'sine etkene yönelik tedavi verildiği ve uygun tedavi verilen hastaların 5. Gün klinik yanıtına bakıldığında 33 (% 53) hastada klinik yanıtın olduğu, 29 (% 47) hastada klinik yanıtın olmadığı tespit edilmiştir (Grafik 1/ Grafik 2).



Grafik 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalitesi



Grafik 2. Çalışmaya dahil edilen hastarın seyri ve tedaviye yanıtı

Çalışmada vaka grubunda 14.gün mortalite oranına bakıldığında %25,3 olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubunun 14. günlük yatış sürecinde mortalitesi ise % 6 olarak tespit edilmiştir (Grafik 1) .

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, hastane başvurusu sırasındaki risk skorlamaları, komorbiditeleri, uygulanan invaziv girişimler ve kullandığı antibiyotikler Tablo 6'da değerlendirilmiştir.

Hastaların yaş ortalaması vaka grubunda 69,4±16,5 olup, 37 (%44.6)'i erkek , 46 (%55,4)'sı kadındır. Yaş ve cinsiyet için vaka ve kontrol grubu arasından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Başvuru sırasındaki SOFA skoru vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p =0.007). Vaka grubunda en sık saptanan komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre; 38 (%45.8) hipertansiyon, 32 (%38,6) diabetes mellitus, 19 (%22,9) konjestif kalp yetmezliği, 14 (%16,9) kronik böbrek hastalığı, 10 (%12) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 9 (%10.8) solid tümör, 3 (%3,6) hastada hematolojik

kanserdir. Komorbiditeler için vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Santral venöz katater, entübasyon ve cerrahi işlem uygulamalarının vaka grubunda kontrol grubuna göre daha fazla yapıldığı tespit edilmiştir (p<0.001). Rektal Kp taşıyıcılığının vaka grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir (p<0,001).

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen vaka ve kontrol grubu hastaların özellikleri

Hasta özellikleri	**Vaka n=83 (%)**	**Kontrol n=81 (%)**	**p**
Yaş **Ortalama değer (±SD)**	69.4±16.5	70.1±15.8	**0.781**
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	37/46 (44.6/55.4)	42/39 (51.9/48.1)	**0.438**
APACHE II skoru Ortalama değer (±SD) **(Başvuru sırasında)**	17.7±6.6	16.1±6.7	**0.125**
SOFA Skoru Ortalama değer (±SD) **(Başvuru sırasında)**	3.6±3.1	2.3±2.0	**0.001**
Charlson Komorbidite İndeksi Ortalama değer (±SD) **(Başvuru sırasında)**	5.5±3.0	5.0±2.7	**0.232**
Komorbiditeler			
Hipertansiyon	38 (45.8)	37 (45.7)	**1.000**
Diyabet	32 (38.6)	29 (35.8)	**0.748**
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	10 (12.0)	16 (19.8)	**0.204**
Konjestif kalp yetmezliği	19 (22.9)	20 (25.0)	**0.855**
Kronik böbrek hastalığı	14 (16.9)	16 (19.8)	**0.689**
Solid tümör	9 (10.8)	7 (8.6)	**0.794**
Hematolojik kanser	3 (3.6)	3 (3.7)	**1.000**
İnvaziv Girişimler			
Santral Venöz kateter	70 (84.3)	17 (21.0)	**<0.001**
Entübasyon	40 (48.2)	10 (12.3)	**<0.001**
Trakeostomi	11 (13.3)	0 (0.0)	**0.001**
Üriner kateter	82 (98.8)	77 (95.1)	**0.207**
Dekübit	21 (25.3)	0 (0,0)	**<0,0**
Drenaj kateteri	9 (10.8)	1 (1.2)	**0.025**
PEG	12 (14.5)	0 (0.0)	**<0.001**
Nefrostomi	4 (4.8)	2 (2.5)	**0.432**
Cerrahi	20 (24.1)	2 (2.5)	**<0.001**
Diğer (göğüs tüpü vb .)	2 (2.4)	3 (3.7)	**0.630**
Rektal ***K.pneumoniae*** taşıyıcılığı	**49 (59.8)**	**2 (2.5)**	**<0.001**

Vaka ve kontrol grubunda kullanılan antibiyotik ve günü değerlendirildiğinde beta-laktam ve/veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem ve aminoglikozid kullanımı vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca kullanılan antibiyotiklerden beta-laktam ve/veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem ve kinolon kullanım süresinin vaka grubunda kontrol grubuna göre daha uzun süre kullanıldığı tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma ve kontrol grubunda antibiyotik kullanımı ve günleri

Hasta özellikleri	**Vaka n=83 (%)**	**Kontrol n=81 (%)**	**p**
Kullanılan antibiyotikler			
Beta-laktam ve/veya Beta-laktam/Beta-laktamaz inhibitörü	44 (53.0)	14 (17.9)	**<0.001**
Karbapenem	57 (68.7)	13 (16.0)	**<0.001**
Kinolon	13 (15.7)	11 (13.6)	**0.706**
Aminoglikozid	13 (15.7)	1 (1.2)	**0.001**
Polimiksin	13 (15.7)	0 (0.00)	**0.059**
Tigesiklin	8 (9.6)	0 (0.00)	**0.004**
Seftazidim/Avibaktam	4 (4.8)	0 (0.00)	**0.121**
Antibiyotik Kullanım Günü, ortanca (min-max)			
Beta-laktam ve/veya Beta-laktam/Beta-laktamaz inhibitörü	7 (2-22)	5 (4-10)	**0.011**
Karbapenem	14 (1-40)	7 (2-16)	**0.028**
Kinolon	8 (2-10)	5 (2-7)	**0.082**
Aminoglikozid	6 (1-33)	0 (0-7)	**<0.001**
Polimiksin	1 (1-13)	0 (0-0)	**0.004**
Tigesiklin	0 (0-33)	0 (0-0)	**0.035**
Seftazidim/Avibaktam	14 (2-14)	0 (0-0)	**<0.001**

Çok değişkenli analizde santral venöz katater kullanımı, beta-laktam ve/veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kullanımı ve rektal *K.pneumoniae* taşıyıcılığı, KdKp ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörleri (Çok Değişkenli Analiz)

	OR (95% CI), p
SOFA skoru, medyan değer (min-max) (Yatış günü)	1.080 (0.894-1.304), 0.427
Santral Venöz kateter	7.642 (2.260-25.843), 0.001
Entübasyon	2.218 (0.547-8.998), 0.265
Beta-laktam ve/veya Beta-laktam/Beta-laktamaz inhibitörü	6.323 (2.033-19.670), 0.001
Karbapenem kullanımı	2.047 (0.577-7.267), 0.268
Rektal *K.pneumoniae* taşıyıcılığı	31.296 (5.242-186.835), <0,001

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ölen ve sağ kalan grup hastalar arasında yaş, cinsiyet, komorbiditeler arasından anlamlı fark saptanmamıştır. Toplam hastane yatış

günü ölen grupta fazla olup, başvuru sırasındaki SOFA skoru yüksekliği ölen grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ölen hasta grubunda KdKp bakteremisinin istatiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu ve gelişen bakteremeinin daha çok santral katater kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Solunum sistemi kaynaklı bakteremininde ikinci en sık saptanan kaynak olduğu ve ölen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ölen ve sağ kalan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

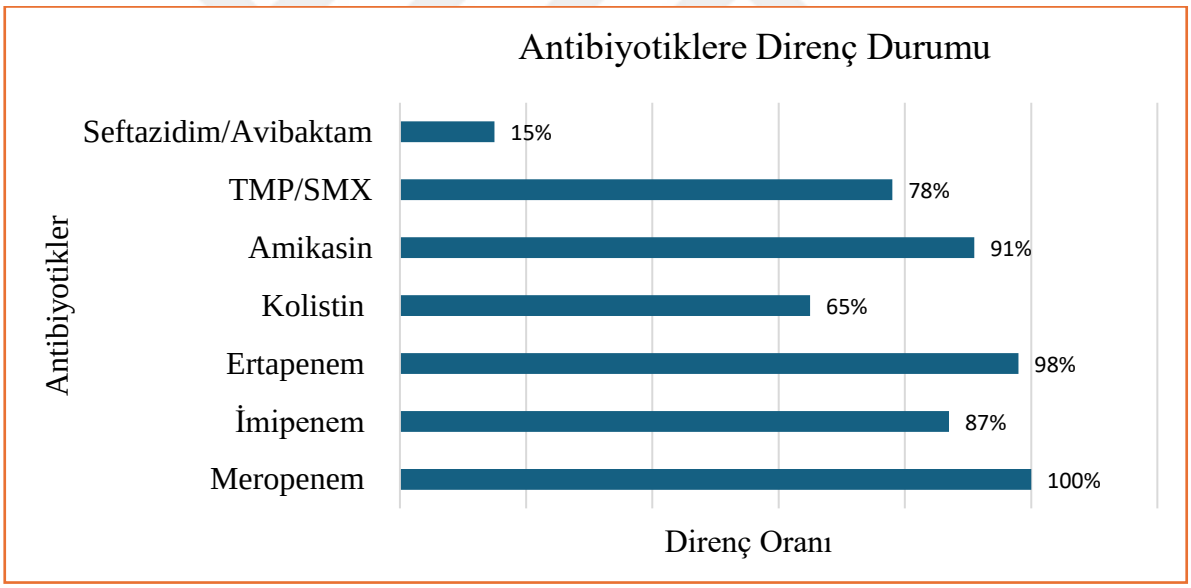
Hasta özellikleri	**Ölenler n=45 (%)**	**Sağ Kalanlar n=119 (%)**	**p**
Yaş Ortalama değer (±SD)	68.7±16.3	70.1±16.0	0.634
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	17 (37.8)	62 (52.1)	0.101
Toplam yatış günü Ortalama değer (±SD)	28.8±19.0	28.4±39.1	0.956
APACHE II skoru Ortalama değer (±SD) **(Başvuru sırasında)**	18.3±6.5	16.4±6.7	0.108
SOFA Skoru Ortalama değer (±SD) **(Başvuru sırasında)**	3.9±2.9	2.6±2.6	0.010
Charlson Komorbidite İndeksi Ortalama değer (±SD) **(Başvuru sırasında)**	5.8±2.8	5.1±2.8	0.259
Komorbiditeler			
Hipertansiyon	21 (46.7)	54 (45.4)	0.883
Diyabet	18 (40.0)	43 (36.1)	0.648
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	9 (20.0)	17 (14.3)	0.472
Konjestif kalp yetmezliği	13 (28.9)	26 (22.0)	0.413
Kronik böbrek hastalığı	8 (17.8)	22 (18.5)	0.916
Solid tümör	6 (13.3)	10 (8.4)	0.380
Hematolojik kanser	1 (2.2)	5 (4.2)	0.547
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumonia* ile)	40 (88.9)	43 (36.1)	<0.001
Kan Dolaşımı Enfeksiyonu odağı			
Santral kateter	15 (33.3)	17 (14.3)	0.006
Primer bakteremi	6 (13.3)	8 (6.7)	0.212
Solunum sistemi	13 (28.9)	4 (3.4)	< 0.001
Üriner sistem enfeksiyonu	5 (11.1)	9 (7.6)	0.468
Diğer (Deri, yumuşak doku ve batın)	2 (4.4)	5 (4.2)	0.945

Çok değişkenli analizde tüm hastalar için KdKp bakteremisinin ve santral katater kaynaklı bakteremininin mortaliteyi etkileyen önemli risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için mortaliteyi etkileyen risk faktörleri (Çok Değişkenli Analiz)

	OR (95% CI), p
SOFA skoru, medyan değer (min-max) (Yatış günü)	0.933 (0.814-1.070), 0.322
Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumonia* bakteremisi	6.128 (2.007-18.713), 0.001
Santral katater kaynaklı bakteremi	4.510 (1.457-13.958), 0.009

Suşların antibiyotiklere direnç durumuna bakıldığında tüm kökenlerin meropenem dirençli olup, amikasin direnci 76 (%91), kolistin direnci 54 (%65) , seftazidim-avibaktam direnci 13 (%15) suşta belirlenmiştir (Şekil 2).

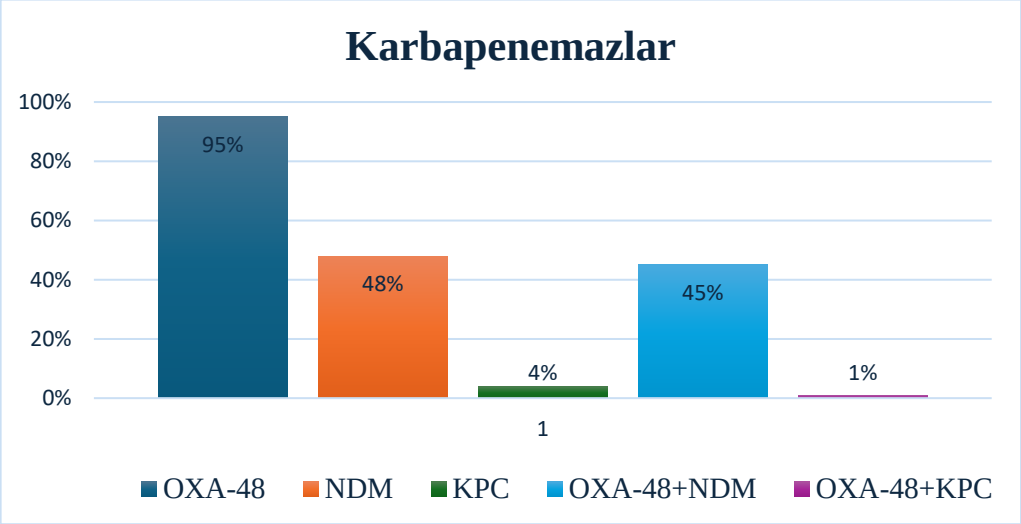


Şekil 2. Suşların Antibiyotiklere Direnç Oranları

Karbapenemaz direnç genlerinin dağılımı değerlendirildiğinde 79 hastada (%95.2) OXA-48, 40 (%48.2) hastada NDM, 3 (%3,6) hastada KPC, OXA-48+NDM 38 (%45,7) hastada, OXA-48+KPC 1 (%1.2) hastada saptanmıştır (Şekil 3 /Tablo 11).

Tablo 11. Suşlarda tespit edilen karbapenemazlar

	İZOLAT SAYISI N=83
OXA-48	79 (% 95.2)
NDM	40 (% 48.2)
KPC	3 (% 3.6)
VIM	0
IMP	0
OXA-48+NDM birlikteliği	38 (% 45.7)
OXA-48+KPC birlikteliği	1 (% 1.2)
KPC+NDM birlikteliği	0



Şekil 3. Karbanemazların Dağılımı

Suşların MIK düzeylerinin ortanca (en küçük-en büyük) değerleri meropenem MIK 16 µg/mL (8-16), imipenem 16 µg/mL (1-16), ertapenem 8 µg/mL (8-8), TMP/SMX 20 µg/mL (20-320), amikasin 32 µg/mL (1-32) olarak tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Suşların Minimal İnhibitör Konsantrasyon düzeyleri

	Minimal İnhibitör Konsantrasyon düzeyi, ortanca (min-maks) n=83 (%)
Meropenem MİK, medyan değer (min-maks)	16 µg/mL (8-16)
İmipenem MİK, medyan değer (min-maks)	16 µg/mL (1-16)
Ertapenem MİK, medyan değer (min-maks)	8 µg/mL (8-8)
TMP/SMX MİK, medyan değer (min-maks)	20 µg/mL (20-320)
Amikasin MİK , medyan değer (min-maks)	32 µg/mL (1-32)

KdKp kökenlerinde antibiyotik direnç oranları ve karbapenemazların farklılığı incelendiğinde kolistin direnci olan 52 (% 66,7) hastada OXA-48 ve 26 (%68,4) hastada OXA-48+NDM varlığı tespit edilmiştir. Amikasin direnci olan 37 (%97,4) hastada OXA-48+NDM varlığı tespit edilmiştir. TMP/SMX direnci olan 63 (%79,7) hastada OXA-48 tespit edilmiştir. Seftazidim/avibaktam direnci olan 13 (%16,5) hastada OXA-48 ve 11 (%28,9) hastada OXA-48+NDM varlığı tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Karbapenemazlar ve antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler n=83	**OXA-48 n=79 (%)**	**NDM n=40 (%)**	**KPC n=3 (%)**	**OXA-48+NDM n=38 (%)**
Meropenem	79 (100.0)	40 (100.0)	3 (100.0)	38 (100.0)
İmipenem	69 (87.3)	40 (100.0)	3 (100.0)	38 (100.0)
Ertapenem	78 (98.7)	40 (100.0)	3 (100.0)	38 (100.0)
Kolistin	52 (66.7)	27 (67.5)	1 (33.3)	26 (68.4)
Amikasin	73 (92.4)	38 (95.0)	3 (100.0)	37 (97.4)
TMP/SMX	63 (79.7)	27 (67.5)	1 (33.3)	26 (68.4)
Seftazidim/avibaktam	13 (16.5)	11 (27.5)	0	11 (28.9)

KdKp bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların 14 günlük sağ kalım açısından değerlendirilmesinde ölen ve sağ kalan hastalar arasında yaşları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Komorbiditelerin değerlendirilmesinde ölen ve sağ kalan hasta grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Kan dolaşımı enfeksiyonun geliştiği gün bakılan APACHE II skorunun sağ kalan grupta daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.032). Ölen ve sağ kalan hastaların bakteremi odakları karşılaştırıldığında ölen hasta grubunda solunum sistemi kaynaklı daha fazla bakteremi olduğu tespit edilmiştir (p=0,003). Gelişen bakteremenin odağının ise en fazla santral venöz katater kaynaklı olduğu tespit edilirken solunum sistemi ikinci en sıklıkta saptanan kaynaktır. Ölen ve sağ kalan grup arasında 14.gün mortalite için karbapenemaz enzimleri karşılaştırıldığında ölen hasta grubunda OXA-48+NDM enzimlerinin birlikteliğinin varlığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,026). Ampirik tedavinin ölen hasta grubunda daha fazla verildiği ve verilen ampirik antibiyotiğinde karbapenem grubu bir antibiyotik olduğu tespit edilmiştir. Ampirik tedavinin uygunluğu açısından ölen ve sağ kalan grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Etkene yönelik tedavinin sağ kalan hasta grubunda daha fazla verildiği tespit edilmiştir (p=0,011). Tekli ve kombinasyon tedavilerinde ölen ve sağ kalan hasta grubu arasında istatiksel olarak

anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Tedavinin 5.günü klinik yanıtın sağ kalan grupta daha fazla olduğu tespit edilmiştir (p=0,003) (Tablo 14)

Tablo 14. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların 14 günlük sağ kalım açısından karşılaştırılması

	Ölenler=21	**Sağ kalanlar= 62**	**p**
Yaş Ortalama değer (±SD)	68.6±19.0	69.7±15.8	0.790
Komorbiditeler			
Hipertansiyon	9 (46.9)	29 (46.8)	0.756
Diyabet	10 (47.6)	22 (35.5)	0.323
Konjestif kalp yetmezliği	7 (33.3)	12 (19,.4)	0.188
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	3 (14.3)	4 (6.5)	0.362
Kronik böbrek hastalığı	2 (9.5)	12 (19.4)	0.298
Solid tümör	1 (4.8)	8 (12.9)	0.300
Hematolojik kanser	0 (0.00)	3 (4.8)	0.568
APACHE II skoru Ortalama değer (±SD) **(Bakteremi gelişme günü)**	19.6±7.9	24.4±9.9	0.032
SOFA skoru Ortalama değer (±SD) **(Bakteremi gelişme günü)**	5.2±4.2	7.6±5.4	0.056
Charlson Komorbidite İndeksi Ortalama değer (±SD) **(Bakteremi gelişme günü)**	5.3±2.7	5.6±3.0	0.792
Bakteremi odağı			
Santral kateter	7 (33.3)	25 (40.3)	0.570
Primer bakteremi	4 (19.0)	10 (16.1)	0.758
Solunum sistemi	9 (42.9)	8 (12.9)	0.003
Üriner sistem enfeksiyonu	1 (4.8)	13 (21.0)	0.087
Diğer (Deri, yumuşak doku ve batın)	1 (4.8)	6 (9.7)	0.484
Karbapenemazlar			
OXA-48	21 (100)	58 (93.5)	0.233
NDM	14 (66.7)	26 (41.9)	0.076
KPC	1 (4.8)	2 (3.2)	0.744
OXA-48+NDM	14 (66.7)	24 (38.7)	0.026
OXA-48+KPC	1(4.8)	0 (0.0)	0.253
Tedaviler			
Ampirik tedavi	10 (47.6)	11 (17.7)	0.006
Karbapenem	8 (38.1)	9 (14.5)	0.030
Beta laktam ve/veya Beta laktamaz inhibitörü	1 (4.8)	1 (1.6)	0.416

	Ölenler=21	Sağ kalanlar= 62	p
Sefalosporin	1 (4.8)	1 (1.6)	0.416
Ampirik tedavi uygunluğu	1 (4.8)	7 (11.3)	0.381
Etkene Yönelik Tedavi	11 (52.4)	50 (80.6)	0.011
Tekli tedavi	1 (4.8)	14 (22.6)	0.067
Seftazidim/Avibaktam	1 (4.8)	13 (21.0)	0.087
TMP/SMX		1 (1.6)	0.558
Kombinasyon Tedavisi	9 (42.9)	37 (59.7)	0.180
Karbapenem-Polimiksin	5 (23.8)	17 (27.4)	0.746
Karbapenem-Aminoglikozid	3 (14.3)	8 (12.9)	0.872
Karbapenem-Tigesiklin	-	3 (4.8)	0.568
Karbapenem- TMP/SMX	-	1 (1.6)	0.558
Seftazidim/Avibaktam-Polimiksin	1 (4.8)	2 (3.2)	0.744
Seftazidim/Avibaktam-TMP/SMX	-	1 (1.6)	0.558
Polimiksin-Tigesiklin	-	3 (4.8)	0.305
Beta laktam/Beta laktamaz inhibitörü-Aminoglikozid	1 (4.8)	-	0.253
TMP/SMX-Fosfomisin	-	1 (1.6)	0.558
Karbapenem-Polimiksin-Tigesiklin	-	1 (1.6)	0.558
Tedavinin 5. Gününde klinik yanıt	4 (19.0)	35 (56.5)	0.003

Çok değişkenli analizde 14.gün sağ kalımı öngören faktörlere bakıldığında solunum sistemi kaynaklı bakteremi (OR:5.723) ve OXA-48+NDM birlikteliğinin (OR:3.376) mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu, tedavinin beşinci gününde klinik yanıtın olması ise sağ kalım açısından olumlu bir faktör olduğu tespit edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Kan dolaşımı enfeksiyonu gelişen hastaların 14 günlük mortaliteyi öngören faktörler (Çok Değişkenli Analiz)

	OR (95% Cl), p
APACHE II skoru	0.933 (0.866-1.006), 0.071
Solunum sistemi kaynaklı bakteremi	5.723 (1.495-21.907), 0.011
OXA-48+NDM	3.376 (1.018-11.191), 0.047
Etkene Yönelik Tedavi	2.975 (0.868-10,202), 0.083
Tedavinin 5. Gününde klinik yanıt	4.237 (1.118-16.055), 0.034

Etkene yönelik tedavi verilen hastaların 5. günde bakılan klinik yanıta göre karşılaştırılmasında yaş, komorbiditeler, enfeksiyon günü bakılan APACHE II skoru, SOFA skoru, Charlson Komorbidite İndeksi, bakteremi odağı ve sentezlediği

karbapenemaz genleri karşılaştırılmasında istatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Etkene yönelik tedavi verilen hastaların beşinci günde bakılan klinik yanıta göre karşılaştırılması

	Klinik yanıt yok n=29 (%)	**Klinik yanıt var n=33 (%)**	**p**
Yaş Ortalama değer (±SD)	67.0±18.1	71.0±15.9	0.241
Hipertansiyon	13 (44.8)	16 (48.5)	0.773
Diyabet	13 (44.8)	9 (27.3)	0.149
Konjestif kalp yetmezliği	10 (34.5)	4 (12.1)	0.066
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4 (13.8)	2 (6.1)	0.405
Kronik böbrek hastalığı	4 (13.8)	4 (12.1)	1.000
Solid tümör	7 (24.1)	1 (3.0)	0.036
Hematolojik kanser	2 (6.9)	0.00	0.125
APACHE II skoru Ortalama değer (±SD) (Enfeksiyon günü)	24.3±9.9	25.1±9.9	0.766
SOFA skoru Ortalama değer (±SD) (Enfeksiyon günü)	8.1±4.7	7.6±6.0	0.214
Charlson Komorbidite İndeksi Ortalama değer (±SD) (Enfeksiyon günü)	6.1±3.3	5.0±2.8	0.247
Bakteremi odağı			
Santral kateter	11 (37.8)	13 (40.6)	0.830
Primer bakteremi	3 (10.3)	5 (15.6)	0.710
Solunum sistemi	7 (24.1)	5 (15.6)	0.404
Üriner sistem enfeksiyonu	6 (20.7)	6 (20.7)	1.000
Diğer (Deri, yumuşak doku ve batın)	2 (6.9)	3 (9.4)	0.725
Karbapenemaz Salgılayan Genler			
OXA-48	29 (100.0)	30 (90.9)	0.241
NDM	12 (41.4)	16 (48.5)	0.617
KPC	0.00	1 (3.0)	0.629
OXA-48+NDM	12 (41.4)	14 (42.4)	1.000
OXA-48+KPC	0.00	0.00	0.00

5. TARTIŞMA

Son yıllarda giderek artış gösteren ÇİD *K.pneumoniae* enfeksiyonları, uygun tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve mortalite oranın yüksekliği nedeniyle günümüzde önemli bir sağlık sorunudur. DSÖ tarafından yayınlanan bildiriye göre KdKp, karbapenem dirençli *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* gibi kritik öneme sahip ve yeni antibiyotik üretiminin gerekli olduğu bakteriler arasındadır (146). Ülkemizde nozokomiyal enfeksiyon verilerinin araştırıldığı etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporunda nozokomiyal tüm enfeksiyonların %20,8'sinde *Klebsiella spp.*'nin etken olduğu, enfeksiyon odağı açısından bakıldığında ise kan dolaşım enfeksiyonlarının %17,1'inden *Klebsiella spp.*'nın sorumlu olduğu tespit edilmiştir (15).

Tedavi seçeneği kısıtlı olması nedeniyle, çalışmamızda KdKp enfeksiyonlarının azaltılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavisi hakkında politika geliştirmek amacıyla KdKp bakteremisi gelişen hastaların klinik ve moleküler özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza KdKp bakteremisi gelişen 83 hasta ve kontrol grubu olarak 81 hasta dahil edilmiştir.

Solunum yolunda ve sindirim sisteminde kolonize olan *K. pneumoniae*, konağın bağışıklık durumu bozulduğunda enfeksiyon gelişmesine yol açabilmektedir. Konağın yaşı, altta yatan hastalıkları ve kalıtımı bağışık durumunu etkileyerek enfeksiyon duyarlılığını artırabilmektedir (20). Yuan ve ark.' larının yaptığı, KdKp bakteremisi için risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada yaş ve cinsiyet karbapenem direnci gelişmesinde istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (147). Türkiye' de yapılan bir çalışmada da yine yaş ve cinsiyetin karbapenem direnci gelişiminde risk faktörü olmadığı saptanmıştır (148). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyetin KdKp bakteremisi için anlamlı bir değişken olmadığı saptanmıştır.

Karaciğer transplantasyonu sonrası YBÜ'de takip edilen KdKp bakteremisi gelişen ve gelişmeyen hastaların incelediği Mouloudi ve ark.' larının çalışmasında altta yatan hastalıkların (DM, akciğer, renal ve kalp hastalıkları) karbapenem direnci için risk faktörü olmadığı kabul edilmiştir (149). Bizim çalışmamızda da komorbid hastalıkların karbapenem direnci gelişiminde risk faktörü olmadığı saptanmıştır.

KdKp enfeksiyonları/bakteremileri için yapılan farklı çalışmalarda risk faktörleri farklılık gösterse de ön plandaki faktörlerin YBU yatış öyküsü, antibiyotik/karbapenem kullanımı, uzamış hastane yatış günü, renal disfonksiyon, gastrointestinal sistem kolonizasyonu, mekanik ventilasyon/trakeostomi varlığı, cerrahi işlem öyküsü, gastrik kateterizasyon gibi işlemler olabileceği tespit edilmiştir (91, 96-100, 150-152). Çalışmamızda da santral venöz katater kullanımının ve rektal *K.pneumoniae* taşıyıcılığının, KdKp bakteremisi için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Antibiyotiklerin seçici baskısının, antibiyotik dirençli enfeksiyonların gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (149). KdKp enfeksiyonu risk faktörlerinin saptanması ile ilgili Liu ve ark.' larının yaptığı bir metaanalizde, önceden kullanılan kinolon, karbapenem, aminoglikozid, antipsödomonal antibiyotikler ve glikopeptidlerin KdKp enfeksiyonları için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (153). Bizim çalışmamızda da üreme öncesi beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kullanımının karbapenem direnci gelişiminde risk faktörü olduğu saptanmıştır.

İtalya'da, 2015-2018 yılları arasında yapılan bir çalışmada, YBÜ'de takipli 102 hastada KPC sentezleyen KrKp'nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında, 14 günlük mortalitenin %32,4 oranında olduğu tespit edilmiştir (108). Başka bir çalışma 2016-2019 yılları arasında Güney Kore'de yapılmış, 147 hastanın dahil edilmiş ve demografik özellikleri ile *Enterobacteriaceae* türleri ve karbapenemaz tipini içeren klinik ve mikrobiyolojik verileri analiz edilmiş; en fazla saptanan patojenin *K.pneumoniae* (%80,3) olduğu, toplamda 128 (%87,1) izolatın karbapenemaz ekspresyonu yaptığı ve çoğu karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatının KPC enzimini barındırdığı bulunmuştur. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* bakteremisinde 14 günlük ve 30 günlük mortalite oranları ise sırasıyla %34,0 ve %42,2 tespit edilmiştir (154). Değerlendirilen birçok farklı metaanalizde KdKp bağlı enfeksiyonlarda mortalite %37,2 ile %42,1 arasında değiştiği tahmin edilmiştir (155, 156). Bizim çalışmamızda 14. Gün mortalitenin %25,3 olduğu tespit edilmiştir.

KdKp bakteremilerinin değerlendirildiği çalışmalarda mortalite için saptanan risk faktörleri değişkenlik gösterse de sık bildirilen faktörler; YBÜ'de yatış, mekanik ventilasyon, septik şok varlığı, komorbidite-mortalite/bakteremi skorlarındaki (APACHE II, SOFA, Pitt bakteremi skoru) yükseklik, mutlak nötrofil sayısının <500 /mm3 olması

, immünosüpresif ek hastalıkların varlığı, yetersiz ampirik antibiyotik tedavisi ve kolistin direnci olarak sayılabilir (12, 95, 108, 154, 157-159). Çalışmamızda solunum sistemi kaynaklı bakteremi ve OXA-48+NDM birlikteliğinin mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu, tedavinin beşinci gününde klinik yanıtın olması ise mortaliteyi azaltıcı faktör olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda KdKp bakteremi ve santral katater kaynaklı bakteremininin mortaliteyi etkileyen faktörler olduğu saptanmıştır.

Çeşitli çalışmalarda KdKp bakteremisinde oranlar farklı olsa da kaynak solunum sistemi, üriner sistem, batın içi/hepatobiliyer sistem, yumuşak doku kaynaklı veya kateter iken primer bakteremilerde görülebilmektedir (17, 96, 108, 152). Ayrıca *K. pneumoniae* bakteremileri arasında kateter kaynaklı olan bakteremilerin çeşitli çalışmalarda kötü prognoz için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (101, 102). Bizim çalışmamızda da en fazla santral venöz katater kaynaklı olduğu tespit edilirken solunum sistemi ikinci en sık saptanan kaynaktı.

Kıtalar ve ülkeler arasında karbapenemaz direnç genleri farklılık göstermekte olup, son yıllarda direnç genlerinin dünyadaki yayılımında değişiklikler gözlemlenmektedir. KPC üreten *K. pneumoniae*, ABD'de yaygın olarak görülürken, bazı Avrupa ülkelerinde de endemiktir (160). Güney ve Güneydoğu Asya'da MBL üreten *K. pneumoniae* sık görülürken bazı doğu Avrupa ülkelerinde de MBL'ın baskın karbapenemaz geni olduğu görülmüştür (161). 2001 yılında Türkiye'de ilk olarak saptanmış olan OXA-48 geninin ilerleyen yıllarda Avrupa, Kuzey Afrika , ABD ve Orta Doğu gibi birçok bölgeden de bildirilmiştir (70, 162). Türkiye OXA-48 geni açısından 2015 yılında endemik bölge olarak bildirilmiştir (163, 164). Önceden ülkemizde sadece OXA-48 geni hâkim olarak görülürken, son yıllarda farklı direnç genleride bildirilmektedir (11, 12, 105) .

Aslan ve ark.'nın yürüttüğü, 124 KdKp ile bakteremili hastanın araştırıldığı bir çalışmada OXA-48 %85,5, NDM %3,2, OXA-48 + NDM %8,9 sıklığında saptanmış olup KPC üreten köken ise saptanmamıştır (105). 2018-2019 yılları arasında KdKp ile bakteremik 187 olgunun irdelendiği çok merkezli bir çalışmada ise OXA-48 benzeri gen %79,1, OXA-48 benzeri gen + NDM %15,5, NDM %5,9, KPC ise %3,2 oranında olduğu görülmüştür (12). Ankara, Bursa ve Trabzon'da Zarakolu ve ark. tarafından yapılan diğer

bir araştırmada da 131 bakteremik olguda OXA-48 %62,6, NDM %9,2, OXA-48 + NDM %6,9 ve KPC %14,5 oranında saptanmıştır (11). Çalışmamızda da direnç genlerinin dağılımı; OXA-48 %95, NDM %48, KPC %4, OXA-48 + NDM %45,7 ve OXA-48 +KPC %1 oranında tespit edilmiştir. OXA-48+NDM birlikteliğinin bu kadar yüksek oranda saptandığı ilk çalışmadır. Bu durumun, ülkemiz için önemli bir veri olduğunu ve ampirik tedavi seçimlerinin etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Bulgaristan Sofya'da büyük bir hastanede kolistin ve karbapenem dirençli izolatların genetik ve klonal ilişkinin araştırılması planlanan bir çalışmada da 14 izolatın %72'sinde NDM-5 ve OXA-232 beraber bulunduğu ayrıca bu izolatların sadece sefiderokole duyarlı olduğu tespit edilmiş. Bizim çalışmamızdada NDM %48, OXA-48 + NDM %45,7 oranında tespit edilmiş olup, bu tür izolatlarla enfekte hastalar için uygun tedavinin sınırlı olması ve izolatların daha hızlı yayılmaları, durumu kontrol altına almak için acil önlemlere ihtiyacı vurgulamaktadır (165).

Romanya' da üçüncü basamak bir hastanede KdKp dirençli enfeksiyonların iki yıllık retrospektif incelendiği çalışma sonucunda ana karbapenemazın OXA-48 + NDM (%49,4) olduğu ve insidansındaki artışa dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda da OXA-48 + NDM birlikteliğinin %45,7 oranında olduğu tespit edilmiş olup enfekte hastaların tedavisinde ve bu patojenlerin yayılmasının kontrolünde dikkatli olunması gerektiği, akılcı antibiyotik kullanımı ve tek sağlık yaklaşımının izlenmesi konusunda halk sağlığı politikasında değişiklik gerektiği bu çalışmada vurgulanmıştır (166).

Seftazidim-avibaktam, OXA ve KPC grubu karbapenemazlara etkili iken; NDM grubuna etkisiz olduğu bilinmektedir. Seftazidim-avibaktamın porin mutasyonları ve efluks mekanizması nedeniyle etkin olduğu gruplarda etkinliğini kaybedebileceği bilinmektedir (112, 117). Yapılan çalışmalarla seftazidim-avibaktam direncinin farklı mekanizmalarla da olabileceği tespit edilmiştir. Yunanistan'daki bir yenidoğan YBU'da 110 gündür yatışı devam eden KdKp bakteremili MBL sentezi olmaksızın seftazidim-avibaktam direnci olan prematüre bir yenidoğanda, multipleks PZR ile KPC-2 ve bla VEB-25 (Vietnam geniş spektrumlu beta-laktamazı) taşıyan *K.pneumoniae'ye* bağlı bir yenidoğan sepsis vakası tespit edilmiş (167). VEB tipi beta-laktamazlar, avibaktam tarafından inhibe edilen Ambler A grubu bir enzimdir (168). VEB tipi beta-laktamazlar 237-K234R pozisyonunda lizinin, arginin ile yer değiştirmesi ile

avibaktamın inhibe edici etkinliğinin azalmasına neden olmuştur (168, 169). ST258 sekansı KPC enzimi üreten *K.pneumoniae'da* seftazidim-avibaktam direnci ile ilişkili en sık görülen tür olarak kabul edilir. Yapılan bu çalışmada ise KPC-2 barındıran *K. Pneumoniae*'da ST35'e Tipi Sekans tespit edilmiş. Zaman içerisinde (özellikle yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri için) direnç mekanizmaları dünyanın farklı bölgelerinde ve hatta aynı kurum içinde bile farklılık gösterebilir. Seftazidim-avibaktam direncinin çeşitli mekanizmaları bize seftazidim-avibaktam dirençli patojenlerin sürveyansının yapılmasını ve bu ilacın akılcı kullanımını zorunlu hale getirmiştir (170).

Seftazidim-avibaktam +aztreonam kombinasyon tedavisi MBL sentezleyen *K.pneumoniae* tedavisinde önerilsede neden olduğu enfeksiyonlarda bu tedavi rejimine ilişkin gözlem sayısı sınırlıdır. Haziran 2022 ile Kasım 2023 arasında Polonya Varşova'daki bir hastanede yapılan bir çalışmada 23 farklı klinik izolatta NDM sentezleyen *K.pneumoniae* tespit edilmiş. Test edilen tüm izolatların ayrı ayrı seftazidim/avibaktam ve aztreonam'a dirençli olduğu tespit edilmiş. 23 hastaya seftazidim-avibaktam +aztreonam tedavisi başlanılmış ve klinik takipte hastaların tümünde enfeksiyona ait laboratuvar bulgularının azaldığı ve enfeksiyon bölgelerinden bakterilerin eradike edildiği gözlemlenmiş (171).

Günümüzde yeni çıkan antibiyotik kombinasyonları arasında sadece seftazidim-avibaktam ülkemizde bulunuyor olup karbapenemler, intravenöz veya oral fosfomisin, TMP-SMX, polimiksinler ve aminoglikozidler eski antibiyotikler olarak sınıflandırılmaktadır (18, 109). 187 kökenin araştırıldığı İşler ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında ise %72'sinde kolistin direnci ve %19'unda seftazidim-avibaktam direnci tespit etmiş olup, araştırmacılar yüksek orandaki bu kolistin direncini OXA-232 taşıyıcılığıyla sonuçlanan ST2096'ya bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (12). Çalışmamızda tüm genom analizi yapılamadığı için değerlendirme tam yapılamasa da OXA-48 grubundaki kolistin direnci benzer durumla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

KdKp ile bakteremili 200 hasta üzerinde seftazidim-avibaktam duyarlılığıyla ilgili İşler ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada, OXA-48 benzeri karbapenemaz sentezleyen tüm kökenler seftazidim-avibaktama duyarlı iken, NDM grubu karbapenemaz sentezleyen 42

hastanın 7'sinde seftazidim-avibaktamın duyarlı olduğu tespit edilmiş. Bu durumun karbapenemaz geninin moleküler olarak saptanmasının enzimin niceliksel ve fonksiyonel durumunu temsil etmemesine ya da tekrarlanan pasajlarda plazmid aracılı NDM'nin kaybolabilmesine bağlı olabileceği düşünmüşlerdir (172, 173). Bizim çalışmamızda da antibiyotik direnç oranları karbapenemaz genlerine göre karşılaştırıldığında OXA-48 benzeri karbapenemaz sentezleyen 79 hastanın 13'ünde seftazidim-avibaktam direnci, NDM grubu karbapenemez salgılayan 40 hastanın 29'unda seftazidim-avibaktamın duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki OXA-48 grubu karbapenemez sentezleyen 79 hastadan 13'ün saptanan seftazidim-avibaktam direncinin porin mutasyonlarına veya efluks mekanizmasına bağlı olabileceği, NDM enzimi üreten 29 izolattaki seftazidim-avibaktam duyarlılığı ise enzimin niceliksel ve fonksiyonel durumundaki değişikliğe ya da tekrarlanan pasajlarda plazmid aracılı NDM'nin kaybolabilmesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

KdKp ortaya çıkması önemli bir klinik endişeye neden olmakta ve polimiksin temelli tedaviler, yeni geliştirilen antibiyotiklerin kullanılmadığı özellikle NDM prevelansı yüksek bölgelerde tedavide son çare olarak kullanılmaktadır. 2018-2020 yılları arasında yapılan bir çalışmaya KdKp ile enfekte olmuş 160 hasta dahil edilmiş. KdKp enfeksiyonu gelişen hastaların verileri polimiksin B tedavisinden önce ve sonra olacak şekilde retrospektif olarak değerlendirilmiş. Uzun süre ve suboptimal dozda polimiksin B tedavisi alan grupta virülansın ve polimiksin direncinin daha fazla olduğu tespit edilmiş. Bu bulgular bize klinikte polimiksin B 'nin kullanılma süresinin ve dozunun uygun şekilde ayarlanmasının, dirençli bakterilerin ortaya çıkışını engelleyebileceğini göstermektedir (174).

Çalışmamızda 83 KdKp kökenin tümü meropeneme dirençli olup, meropenem MİK düzeyinin ortanca değeri 16 µg/mL olduğu görüldü. İmipenem direnci %87, amikasin direnci %91, TMP-SMX direnci % 78, seftazidim-avibaktam direnci % 15 ve kolistin direnci ise % 65 olarak belirlendi. Meropenem dirençli imipenem duyarlı izolatlar bize 2012 yılında Japonya'da ilk kez *K. Pneumoniae'*da tanımlanan IMP-6 enziminin varlığını düşündürmüştür (175). IMP-6 ilk olarak idrar yolu enfeksiyonu olan bir hastanın idrarından izole edilen *Serratia marcescens* için Kuzey Japonya'daki bir hastanede bildirilmiştir. IMP-1 geninin baz dizisindeki bir nokta mutasyon ile bir aminoasit

değişikliği sonucu oluşan enzim IMP-6 olarak adlandırılmıştır. IMP-6 karbapenemlere dirençli olup, meropenem MİK'i özellikle imipenemden yüksektir (176).

Aslan ve ark.'nın çalışmasında da KdKp bakteremili olgunun antibiyotik direnç durumu incelendiğinde, kolistin direnci %46 ve seftazidim-avibaktam direnci %14,5 olarak belirlenmiştir (105).

Aminoglikozidlerdeki direncin ana nedeni aminoglikozid modifiye edici enzimlerken, son yıllarda plazmid ile kodlanan 16S rRNA metiltransferaz (RMT)'lar, tüm aminoglikozidlere yüksek düzeyde direnç sağlamaktadır (177). ArmA en yaygın RMT tipi olup daha sık NDM tipi karbapenemazlarla birlikte taşınmaktadır. İşler ve ark.'nın çalışmasında ise ArmA'nın esas olarak OXA-48 benzeri karbapenemazlarla birlikte taşındığı gösterilmiştir (177, 178). Bu bağlamda, çalışmamızda amikasin direncinin OXA-48, NDM ve OXA-48 + NDM grubunda yüksek bulunmasını aminoglikozidlere dirençte rol alan RMT'lerin bu direnç genleriyle birlikte taşınmasıyla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

KdKp bakteremilerinde antibiyoterapinin etkinliğini inceleyen çalışmalarda farklı antibiyotik kombinasyon tedavilerinin mortaliteyi etkilediğini gösteren yayınların yanında , mortalite açısından hiçbir fark gösterilemeyen birçok çalışma da mevcuttur (12, 96, 105, 108, 111, 159, 179, 180).

Çin'de 2012-2022 yılları arasında Fang ve ark.'nın yaptığı KdKp bakteremili 184 hastada antibiyoterapinin etkinliğini değerlendirdikleri bir çalışmada; polimiksin, tigesiklin veya seftazidim-avibaktam ile tedavi edilen grup ile konvansiyonel (levofloksasin, imipenem, gentamisin vb.) antibiyoterapilerle tedavi edilen grup arasında 30 günlük mortalitede istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, seftazidim-avibaktamın 30 günlük mortalite üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş (180). İtalya'da 2016-2017 yılları arasında Tumbarello ve ark.'nın KPC sentezleyen KdKp bakteremili 208 hastayı inceleyen çalışmasında da seftazidim-avibaktam tedavisi (tek başına veya diğer aktif ajanlarla birlikte) alan grupta, seftazidim-avibaktam içermeyen diğer tedavileri alan gruba göre 30 günlük mortalite anlamlı olarak düşük saptanmıştır (108). Bu iki çalışmanın aksine 2015-2018 yıllarını kapsayan Falcone ve ark.'nın KdKp bakteremilerini inceledikleri bir araştırmada, KPC sentezleyen 102 YBU hastasında seftazidim-avibaktam veya kolistin içeren tedaviler ile diğer tedavi kombinasyonları

karşılaştırıldığında 30 günlük mortalite açısından istatiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiş (111). Xiao ve ark.'nın 104 hastada gelişen KdKp bakteremilerini inceledikleri bir çalışmada, uygun ve uygun olmayan ampirik ve etkene yönelik tedavi gruplarının hiçbirisinde 28 günlük mortalite için istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş (96). Güney Hindistan'da Manesh ve ark.'nın çoğunluğu OXA (OXA-232 ve OXA 181) veya NDM1/NDM5 (tek başına veya OXA ile birlikte) enzimi sentezleyen 181 KdKp bakteremili hastayı içeren çalışmasında seftazidim-avibaktam ve kolistin kombinasyon tedavisi, seftazidim-avibaktam veya kolistin monoterapisi ile karşılaştırıldığında hem 14 günlük mortalite hem de 30 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (159). On ülkenin dahil edildiği INCREMENT çalışmasında KDE bakteremili 437 hastada monoterapi ile kombinasyon tedavisi karşılaştırıldığında 30 günlük mortalitede anlamlı bir fark saptanmazken, bakteremiden sonraki 5 gün içerisinde etkin antibiyotiğin başlandığı hastalarda 30 günlük mortalitenin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (179).

2014-2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi'nde 124 KdKp bakteremili hastanın uygun tedavi (bakteremiden sonraki 5 gün içerisinde uygun en az bir aktif antibiyotiğin başlanması) başlanan grup ile uygun tedavi almayan grubun 30 günlük mortalitesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada , uygun tedavi alan grupta mortalitenin daha düşük olduğu gözlenmiş. Ayrıca çalışmada uygun tedavi alan grup kendi içinde monoterapi (karbapenem ve daha az oranda kolistin) ve kombinasyon tedavisi (karbapenem ve kolistin temelli) şeklinde karşılaştırıldığında 30 günlük mortalitede iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiş (105).

Çalışmamızda etkene yönelik tedavinin 14 günlük sağ kalım açısından anlamlı bir faktör olduğu tespit edildi. Monoterapide seftazidim-avibaktam tedavisinin ve kombinasyon grupları (karbapenem temelli, polimiksin temelli, seftazidim-avibaktam temelli ve diğer kombinasyon tedaviler) arasında ölen ve sağ kalan grup arasında birçok çalışmaya benzer şekilde 14 günlük sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

5.1. Tezin Kısıtlılıkları

Çalışmamaya aldığımız suşların birbirleriyle olan klonal ilişkisi araştırılamamıştır, ayrıca dahil ettiğimiz suşlarda fenotip çalışmak amaçlanmış ancak teknik ve personel yetersizliği nedeniyle çalışılamamıştır.

EUCAST rehberinde tigesiklinin *Klebsiella spp.*'ye karşı yetersiz aktiveye sahip olması nedeniyle tigesiklin duyarlılığı hastanemizde çalışılmamaktadır.

6. SONUÇ

7 Eylül 2023– 7 Mart 2024 tarihleri arasındaki süreçte kan kültüründe karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* üretilmiş olan 83 hasta ve 81 kontrol grubu hastanın değerlendirildiği çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında başvuru sırasında SOFA skorunun vaka grubunda daha yüksek olduğu ayrıca vaka grubunda santral venöz katater, entübasyon ve cerrahi gibi işlemlerin daha fazla yapıldığı, vaka grubunda bakteremi öncesi beta-laktam ve/veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü, karbapenem ve aminoglikozid grubu antibiyotiğin daha fazla ve daha uzun süre kullanıldığı saptanmıştır.

Çalışmada vaka grubunda 14. gün mortalite oranının % 25,3 olduğu tespit edilmiştir.

Santral venöz katater kullanımı, rektal Kp taşıyıcılığı, beta-laktam ve/veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kullanımının KdKp ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için KdKp bakteremisi ve santral katater kaynaklı bakterreminin mortaliteyi etkileyen önemli faktörler olduğu saptanmıştır.

Bakteremiler en fazla santral venöz katater kaynaklı iken, solunum sistemi ikinci en sıklıkta saptanan kaynak idi.

Çalışmamızda 83 KdKp kökeninde amikasin direnci 76 (%91), kolistin direnci 54 (%65) , seftazidim-avibaktam direnci 13 (%15) suşta tespit edilmiştir.

Karbapenemaz direnç genlerinin dağılımı değerlendirildiğinde; OXA-48 yaklaşık %95 hastada saptanırken, NDM %48,2, OXA-48 + NDM %45,7 ve KPC ise %3,6 oranında saptandı. Amikasin direnci OXA-48 + NDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, seftazidim-avibaktam direnci NDM ve OXA-48 + NDM gruplarında, OXA-48 grubuna göre daha yüksek bulundu. Kolistin direnci ise OXA-48, NDM ve OXA-48 + NDM gruplarında benzer oranda saptanmıştır.

Çok değişkenli analizde 14.gün sağ kalımı öngören faktörlere bakıldığında solunum sistemi kaynaklı bakteremi ve OXA-48+NDM birlikteliğinin mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu, tedavinin beşinci gününde klinik yanıtın olması ise sağ kalım üzerine olumlu bir faktör olduğu tespit edilmiştir.

Uygulanan antibiyotik tedavilerinde etkene yönelik tedavinin 14 günlük sağ kalım için anlamlı olduğu, tekli ve kombinasyon tedavi grupları arasında ise mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KdKp bakteremisi tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması , yönetiminin zorluğu, morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan önemli bir enfeksiyon olduğundan direnç gelişiminin önüne geçmek için akılcı antibiyotik kullanımı, sağlık çalışanlarının el hijyeni, eldiven kullanımı ve hastane enfeksiyon kontrol önlemlerine sıkı bir şekilde uyulmasını gerektirmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2020: World Health Organization; 2020.
2. Sawai T, Mitsuhashi S, Yamagishi S. Drug Resistance of Enteric Bacteria: XIV. Comparison of β-Lactamases in Gram-negative Rod Bacteria Resistant to α-Aminobenzylpenicillin. Japanese journal of microbiology. 1968;12(4):423-34.
3. Sistemi UUADS. Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Ankara. 2016. [Erişim tarihi 4 Ağustos 2024]erişim adresi: https://www.saglik.gov.tr/TR-11656/raporlar.html
4. Hekimoğlu C, Batir E, Gözel E, Altun D. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (Ushiesa) Özet Raporu 2021. 2022.
5. Amann S, Neef K, Kohl S. Antimicrobial resistance (AMR). European Journal of Hospital Pharmacy. 2019;26(3):175-7.
6. Rello J, Kalwaje Eshwara V, Lagunes L, Alves J, Wunderink RG, Conway-Morris A, et al. A global priority list of the TOp TEn resistant Microorganisms (TOTEM) study at intensive care: a prioritization exercise based on multi-criteria decision analysis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2019;38:319-23.
7. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases. Clinical microbiology reviews. 2007;20(3):440-58.
8. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. 2007.;30(1):10-23.
9. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae.* Antimicrobial agents and chemotherapy. 2004;48(1):15-22.
10. Süzük Yildiz S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, Numanoğlu Çevik Y, Hekimoğlu C, Kiliç S, et al. The epidemiology of carbapenemases in escherichia coli and *klebsiella pneumoniae* isolated in 2019 in Turkey Türkiye'de 2019 Yili Içinde Izole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Izolatlarinda Karbapenemaz Epidemiyolojisi. Mikrobiyoloji Bulteni. 2021;55(1).
11. Zarakolu P, Eser ÖK, Otlu B, Gürpınar Ö, Özakın C, Akalın H, et al. In-vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates and frequency of OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP types of carbapenemases in the carbapenem-resistant groups. Journal of Chemotherapy. 2022;34(4):235-40.
12. Isler B, Özer B, Çınar G, Aslan AT, Vatansever C, Falconer C, et al. Characteristics and outcomes of carbapenemase harbouring carbapenem-resistant *Klebsiella spp.* bloodstream infections: a multicentre prospective cohort study in an OXA-48 endemic setting. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2022;41(5):841-7.
13. Lin X-c, Li C-l, Zhang S-y, Yang X-f, Jiang M, editors. The global and regional prevalence of hospital-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a systematic

review and meta-analysis. Open Forum Infectious Diseases; 2024: Oxford University Press US.

14. Prevention ECfD, Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data. Antimicrob. Resist. Surveill. Eur In; 2023.

15. Genel TSBHS. Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağı (USHİESA) özet raporu 2021 [Erişim tarihi 5 Ağustos 2024] erişim adresi: https://www researchgate net/publication/364113964_Ulusal_Sağlık_Hizmeti Ilişkili_Eenfeksiyonlar_Surveyans_Ağı_USHIESA_ Ozet_Raporu_2021

16. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenberg K, Livshiz-Riven I, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae.* American journal of infection control. 2012;40(5):421-5.

17. Xu M, Fu Y, Kong H, Chen X, Chen Y, Li L, et al. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae:* prevalence of bla KPC, virulence factors and their impacts on clinical outcome. BMC infectious diseases. 2018;18:1-9.

18. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clinical Microbiology and Infection. 2022;28(4):521-47.

19. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology E-book. Elsevier Health Sciences. 2020;9:426-33.

20. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, Zhang D. Clinical epidemiology, risk factors, and control strategies of *Klebsiella pneumoniae* infection. Frontiers in microbiology. 2021;12:750662.

21. Yu WL, Chuang YC. Clinical features, diagnosis, and treatment of *Klebsiella pneumoniae* infection. Calderwood, Up To Date. 2015.

22. Brisse S, Passet V, Grimont PA. Description of *Klebsiella quasipneumoniae sp.* nov., isolated from human infections, with two subspecies, *Klebsiella quasipneumoniae subsp. quasipneumoniae subsp. nov. and Klebsiella quasipneumoniae subsp. similipneumoniae subsp. nov.*, and demonstration that K*lebsiella singaporensis* is a junior heterotypic synonym of *Klebsiella variicola.* International journal of systematic and evolutionary microbiology. 2014;64(Pt_9):3146-52.

23. Lan P, Jiang Y, Zhou J, Yu Y. A global perspective on the convergence of hypervirulence and carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*. Journal of global antimicrobial resistance. 2021;25:26-34.

24. Tsui CK-M, Ben Abid F, Al Ismail K, McElheny CL, Al Maslamani M, Omrani AS, et al. Genomic epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella* in Qatar: emergence and dissemination of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* sequence type 383 strains. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2023;67(7):e00030-23.

25. Zhan L, Wang S, Guo Y, Jin Y, Duan J, Hao Z, et al. Outbreak by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolates with carbapenem resistance in a tertiary hospital in China. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2017;7:182.

26. Li W, Sun G, Yu Y, Li N, Chen M, Jin R, et al. Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China. Clinical infectious diseases. 2014;58(2):225-32.

27. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clinical microbiology reviews. 1998;11(4):589-603.

28. SELDEN R, Lee S, Wang WLL, BENNETT JV, EICKHOFF TC. Nosocomial Klebsiella infections: intestinal colonization as a reservoir. Annals of Internal Medicine. 1971;74(5):657-64.

29. Ko W-C, Paterson DL, Sagnimeni AJ, Hansen DS, Von Gottberg A, Mohapatra S, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns. Emerging infectious diseases. 2002;8(2):160.

30. Kang C-I, Kim S-H, Bang J-W, Kim H-B, Kim N-J, Kim E-C, et al. Community-acquired versus nosocomial *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: clinical features, treatment outcomes, and clinical implication of antimicrobial resistance. Journal of Korean medical science. 2006;21(5):816.

31. Habib A, Tambyah P. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* central nervous system infections in adults in Singapore. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2003;22:486-8.

32. Control CfD, Prevention. *Klebsiella pneumoniae* in healthcare settings. [Erişim tarihi 8 Ağustos 2024] erişim adresi: https://www.cdc gov/hai/organisms/klebsiella/klebsiella html 2010.

33. Eatemadi A, Al Risi E, Kasliwal A, Al Za´abi A, Moradzadegan H, Aslani Z. A proposed evidence-based local guideline for definition of multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) and pan drug-resistant (PDR) bacteria by the Microbiology Laboratory. Int J Curr Sci Res Rev. 2021;4(3):146-53.

34. Kim D, Park BY, Choi MH, Yoon E-J, Lee H, Lee KJ, et al. Antimicrobial resistance and virulence factors of *Klebsiella pneumoniae* affecting 30 day mortality in patients with bloodstream infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2019;74(1):190-9.

35. Majiduddin FK, Materon IC, Palzkill TG. Molecular analysis of beta-lactamase structure and function. International journal of medical microbiology. 2002;292(2):127-37.

36. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(11):4943-60.

37. Mena A, Plasencia V, García L, Hidalgo O, Ayestarán JI, Alberti S, et al. Characterization of a large outbreak by CTX-M-1-producing *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms leading to in vivo carbapenem resistance development. Journal of clinical microbiology. 2006;44(8):2831-7.

38. SARIKAYA B. Karbepenemazların Sınıflandırması. Turkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics. 2023;16(1):11-4.

39. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-lactamases. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2010;54(3):969-76.

40. Gauba A, Rahman KM. Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in gram-negative bacteria. Antibiotics. 2023;12(11):1590.

41. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske C, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. Clinical microbiology and infection. 2010;16(2):112-22.

42. Kılıç Ü, Demiray T, Aaltındiş M. Karbapenemaz Üreten Enterobactericeae İzolatlarının Saptanmasında Fenotipik ve Genotipik Metotlar. Ankem Derg. 2016;30(2):62-75.

43. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends in molecular medicine. 2012;18(5):263-72.

44. Poirel L, Le Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum β-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae.* Antimicrobial agents and chemotherapy. 2000;44(3):622-32.

45. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing β-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae.* Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001;45(4):1151-61.

46. Henriques I, Moura A, Alves A, Saavedra MJ, Correia A. Molecular characterization of a carbapenem-hydrolyzing class A β-lactamase, SFC-1, from *Serratia fonticola* UTAD54. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2004;48(6):2321-4.

47. Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Leavitt A, Schwaber MJ, Schwartz D, Carmeli Y. Plasmid-mediated imipenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 among multiple carbapenem-resistant *Escherichia coli* clones in Israel. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006;50(9):3098-101.

48. Villegas MV, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, Quinn JP. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing β-lactamase. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007;51(4):1553-5.

49. Miriagou V, Tzouvelekis LS, Rossiter S, Tzelepi E, Angulo FJ, Whichard JM. Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2003;47(4):1297-300.

50. Smith Moland E, Hanson ND, Herrera VL, Black JA, Lockhart TJ, Hossain A, et al. Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolysing β-lactamase, KPC-2, in *Klebsiella pneumoniae* isolates. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003;51(3):711-4.

51. Woodford N, Tierno Jr PM, Young K, Tysall L, Palepou M-FI, Ward E, et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β-lactamase, KPC-3, in a New York medical center. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2004;48(12):4793-9.

52. Perez F, Van Duin D. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a menace to our most vulnerable patients. Cleveland Clinic journal of medicine. 2013;80(4):225.

53. Elias R, Spadar A, Hendrickx AP, Bonnin RA, Dortet L, Pinto M, et al. Emergence of KPC-3-and OXA-181-producing ST13 and ST17 *Klebsiella pneumoniae* in Portugal: genomic insights on national and international dissemination. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2023;78(5):1300-8.

54. Tzouvelekis L, Markogiannakis A, Psichogiou M, Tassios P, Daikos G. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. Clinical microbiology reviews. 2012;25(4):682-707.

55. Wang J-F, Chou K-C. Metallo-β-lactamases: structural features, antibiotic recognition, inhibition, and inhibitor design. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2013;13(10):1242-53.

56. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-β-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. Journal of medical microbiology. 2013;62(4):499-513.

57. Sydnor ER, Perl TM. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings. Clinical microbiology reviews. 2011;24(1):141-73.

58. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-β-lactamase gene, bla NDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(12):5046-54.

59. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1991;35(1):147-51.

60. TR W. Metallo-β-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005;18:306-25.

61. Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al. Cloning and characterization of bla VIM, a new integron-borne metallo-β-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1999;43(7):1584-90.

62. Giakkoupi P, Pappa O, Polemis M, Vatopoulos AC, Miriagou V, Zioga A, et al. Emerging *Klebsiella pneumoniae* isolates coproducing KPC-2 and VIM-1 carbapenemases. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(9):4048-50.

63. Ktari S, Arlet G, Mnif B, Gautier V, Mahjoubi F, Ben Jmeaa M, et al. Emergence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing VIM-4 metallo-β-lactamase, CTX-M-15 extended-spectrum β-lactamase, and CMY-4 AmpC β-lactamase in a Tunisian university hospital. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006;50(12):4198-201.

64. Abbas FM. Metallo-β-lactamases: A review. Annals of the Romanian Society for Cell Biology. 2021:1308-16.

65. Jacoby G. AmpC B-lactamases clin. Microbiol Rev Jan. 2009;22:161-82.

66. Thomson KS. Extended-spectrum-β-lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. Journal of clinical microbiology. 2010;48(4):1019-25.

67. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. Medical Sciences. 2017;6(1):1.

68. Hall L, Livermore D, Gur D, Akova M, Akalin H. OXA-11, an extended-spectrum variant of OXA-10 (PSE-2) beta-lactamase from *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1993;37(8):1637-44.

69. Danel F, Hall L, Gur D, Livermore DM. OXA-15, an extended-spectrum variant of OXA-2 beta-lactamase, isolated from a *Pseudomonas aeruginosa* strain. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1997;41(4):785-90.

70. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67(7):1597-606.

71. Lee J, Sunny S, Nazarian E, Fornek M, Abdallah M, Episcopia B, et al. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in Large Public Acute-Care Healthcare System, New York, New York, USA, 2016–2022. Emerging Infectious Diseases. 2023;29(10):1973.

72. Gülmez D, Woodford N, Palepou M-FI, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. International journal of antimicrobial agents. 2008;31(6):523-6.

73. Nazic H, Poirel L, Nordmann P. Further identification of plasmid-mediated quinolone resistance determinant in *Enterobacteriaceae* in Turkey. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2005;49(5):2146-7.

74. Aktaş Z, Kayacan ÇB, Schneider I, Can B, Midilli K, Bauernfeind A. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul, Turkey. Chemotherapy. 2008;54(2):101-6.

75. Jeon JH, Lee JH, Lee JJ, Park KS, Karim AM, Lee C-R, et al. Structural basis for carbapenem-hydrolyzing mechanisms of carbapenemases conferring antibiotic resistance. International journal of molecular sciences. 2015;16(5):9654-92.

76. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum β-lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. Journal of intensive care. 2020;8(1):13.

77. Kundu J, Rathore S, Kanaujia R, Kansal S, Gupta A, Kaur R, et al. Comparative evaluation of phenotypic and genotypic methods for the rapid and cost-effective detection of carbapenemases in extensively drug resistant *Klebsiella pneumoniae.* Indian Journal of Medical Microbiology. 2023;42:65-70.

78. Testing ECoAS. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. EUCAST Clinical Breakpoint Tables. 2015;12.

79. Aktaş Z, Erdem F. Karbapenem Dirençli Gram-Negatif Bakterilerin Tanısı. Turkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics. 2023;16(1):21-34.

80. EUCAST T. European committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters Version 100. 2020.

81. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. Journal of clinical microbiology. 2018;56(11):10.1128/jcm. 01140-18.

82. Rabaan AA, Eljaaly K, Alhumaid S, Albayat H, Al-Adsani W, Sabour AA, et al. An overview on phenotypic and genotypic characterisation of carbapenem-resistant *Enterobacterales.* Medicina. 2022;58(11):1675.

83. Monteiro J, Widen RH, Pignatari AC, Kubasek C, Silbert S. Rapid detection of carbapenemase genes by multiplex real-time PCR. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67(4):906-9.

84. Mendes RE, Kiyota KA, Monteiro J, Castanheira M, Andrade SS, Gales AC, et al. Rapid detection and identification of metallo-β-lactamase-encoding genes by multiplex real-time PCR assay and melt curve analysis. Journal of clinical microbiology. 2007;45(2):544-7.

85. Bialvaei AZ, Kafil HS, Asgharzadeh M, Yousef Memar M, Yousefi M. Current methods for the identification of carbapenemases. Journal of Chemotherapy. 2016;28(1):1-19.

86. Gazin M, Paasch F, Goossens H, Malhotra-Kumar S. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum-β-lactamase-harboring and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Journal of clinical microbiology. 2012;50(4):1140-6.

87. Dallenne C, Da Costa A, Decré D, Favier C, Arlet G. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β-lactamases in *Enterobacteriaceae.* Journal of antimicrobial chemotherapy. 2010;65(3):490-5.

88. Loman NJ, Constantinidou C, Chan JZ, Halachev M, Sergeant M, Penn CW, et al. High-throughput bacterial genome sequencing: an embarrassment of choice, a world of opportunity. Nature Reviews Microbiology. 2012;10(9):599-606.

89. Diekema DJ, Hsueh P-R, Mendes RE, Pfaller MA, Rolston KV, Sader HS, et al. The microbiology of bloodstream infection: 20-year trends from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2019;63(7):10.1128/aac. 00355-19.

90. Control CfD, Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2019. 2021.

91. Holmes CL, Anderson MT, Mobley HL, Bachman MA. Pathogenesis of gram-negative bacteremia. Clinical microbiology reviews. 2021;34(2):10.1128/cmr. 00234-20.

92. Weinstein RA, Gaynes R, Edwards JR, System NNIS. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clinical infectious diseases. 2005;41(6):848-54.

93. System N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. American Journal of Infection Control. 2003;31(8):481-98.

94. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care–associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Annals of internal medicine. 2002;137(10):791-7.

95. Chen J, Ma H, Huang X, Cui Y, Peng W, Zhu F, et al. Risk factors and mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a tertiary-care hospital in China: an eight-year retrospective study. Antimicrobial Resistance & Infection Control. 2022;11(1):161.

96. Xiao T, Zhu Y, Zhang S, Wang Y, Shen P, Zhou Y, et al. A retrospective analysis of risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in nontransplant patients. The Journal of infectious diseases. 2020;221(Supplement_2):S174-S83.

97. Wang Z, Qin R-R, Huang L, Sun L-Y. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and mortality of Klebsiella pneumoniae infection. Chinese medical journal. 2018;131(01):56-62.

98. Dai G, Xu Y, Kong H, Xie W, Wang H. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and associated clinical outcomes. American Journal of Translational Research. 2021;13(6):7276.

99. Zhang S, Yang Z, Sun L, Wang Z, Sun L, Xu J, et al. Clinical observation and prognostic analysis of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2020;10:577244.

100. Meatherall BL, Gregson D, Ross T, Pitout JD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. The American journal of medicine. 2009;122(9):866-73.

101. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17(12):1798-803.

102. Zheng S-H, Cao S-J, Xu H, Feng D, Wan L-P, Wang G-J, et al. Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China. Infectious Diseases. 2018;50(6):443-51.

103. Wang M, Earley M, Chen L, Hanson B, Yu Y, Liu Z, et al. Multi-Drug Resistant Organism Network Investigators. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet Infect Dis. 2022;22(3):401-12.

104. Eren E, Ulu-Kılıç A, Türe Z, Cevahir F, Kılıç H, Alp-Meşe E. Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörleri. Klimik Journal/Klimik Dergisi. 2021;34(1).

105. Aslan AT, Kırbaş E, Sancak B, Tanrıverdi ES, Otlu B, Gürsoy NC, et al. A retrospective observational cohort study of the clinical epidemiology of bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 endemic setting. International journal of antimicrobial agents. 2022;59(4):106554.

106. Kohler PP, Volling C, Green K, Uleryk EM, Shah PS, McGeer A. Carbapenem resistance, initial antibiotic therapy, and mortality in *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: a systematic review and meta-analysis. infection control & hospital epidemiology. 2017;38(11):1319-28.

107. Önal U, Akyol D, Mert M, Başkol D, Memetali SC, Şanlıdağ G, et al. Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens associated with septic shock: a review of 120 cases. Journal of Chemotherapy. 2022;34(7):436-45.

108. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, 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. 2020;24:1-12.

109. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa)*. Clinical Infectious Diseases. 2022;75(2):187-212.

110. Van Duin D, Lok J, Earley M, Cober E, Richter S, Perez F, et al. Antibacterial Resistance Leadership G. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Clin Infect Dis. 2018;66(2):163-71.

111. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–producing *K. pneumoniae.* Clinical Infectious Diseases. 2019;68(3):355-64.

112. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study. Clinical Infectious Diseases. 2021;73(9):1664-76.

113. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2018;62(5):10.1128/aac. 02497-17.

114. Meini S, Viaggi B, Tascini C. Mono vs. combo regimens with novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations for the treatment of infections due to carbapenemase-producing *Enterobacterales*: insights from the literature. Infection. 2021;49(3):411-21.

115. Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R, Rice SA, Stamper KC, Castanheira M, et al. Evaluation of the synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa.* Antimicrobial agents and chemotherapy. 2019;63(8):10.1128/aac. 00779-19.

116. Mataraci Kara E, Yilmaz M, İstanbullu Tosun A, Özbek Çelik B. Evaluation of the synergy of ceftazidime/avibactam in combination with colistin, doripenem, levofloxacin, tigecycline, and tobramycin against OXA-48 producing *Enterobacterales*. Journal of Chemotherapy. 2020;32(4):171-8.

117. Hayden DA, White BP, Bennett KK. Review of ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem/cilastatin-relebactam to target *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacterales. Journal of Pharmacy Technology. 2020;36(5):202-10.

118. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo-β-lactamase–producing *Enterobacterales.* Clinical Infectious Diseases. 2021;72(11):1871-8.

119. Blizzard TA, Chen H, Kim S, Wu J, Bodner R, Gude C, et al. Discovery of MK-7655, a β-lactamase inhibitor for combination with Primaxin®. Bioorganic & medicinal chemistry letters. 2014;24(3):780-5.

120. Kanj SS, Bassetti M, Kiratisin P, Rodrigues C, Villegas MV, Yu Y, et al. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 2022;60(3):106633.

121. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New perspectives on antimicrobial agents: cefiderocol. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2021;65(8):10.1128/aac. 02171-20.

122. Wang C, Yang D, Wang Y, Ni W. Cefiderocol for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of currently available evidence. Frontiers in pharmacology. 2022;13:896971.

123. Tan X, Kim HS, Baugh K, Huang Y, Kadiyala N, Wences M, et al. Therapeutic options for metallo-β-lactamase-producing enterobacterales. Infection and drug resistance. 2021:125-42.

124. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase–producing *K. pneumoniae:* importance of combination therapy. Clinical infectious diseases. 2012;55(7):943-50.

125. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(4):2108-13.

126. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae:* systematic evaluation of the available evidence. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(2):654-63.

127. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae:* differences in therapy and mortality in a multicentre study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015;70(7):2133-43.

128. Petrosillo N, Taglietti F, Granata G. Treatment options for colistin resistant *Klebsiella pneumoniae*: present and future. Journal of clinical medicine. 2019;8(7):934.

129. Machuca I, Gutierrez-Gutierrez B, Gracia-Ahufinger I, Rivera Espinar F, Cano A, Guzman-Puche J, et al. Mortality associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2017;61(8):10.1128/aac. 00406-17.

130. Menekşe Ş, Çağ Y, Işık ME, Şahin S, Hacıseyitoğlu D, Can F, et al. The effect of colistin resistance and other predictors on fatality among patients with bloodstream infections due to *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 dominant region. International Journal of Infectious Diseases. 2019;86:208-11.

131. Demirlenk YM, Gücer LS, Ucku D, Tanrıöver C, Akyol M, Kalay Z, et al. A meta-analysis for the role of aminoglycosides and tigecyclines in combined regimens against colistin-and

carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2022;41(5):761-9.

132. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. Clinical Infectious Diseases. 2019;69(Supplement_7):S565-S75.

133. Görenek L. Karbapenem Dirençli Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonlarının Önlenmesi ve Kontrolü. Turkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics. 2023;16(1):86-90.

134. Dortch MJ, Fleming SB, Kauffmann RM, Dossett LA, Talbot TR, May AK. Infection reduction strategies including antibiotic stewardship protocols in surgical and trauma intensive care units are associated with reduced resistant gram-negative healthcare-associated infections. Surgical infections. 2011;12(1):15-25.

135. Organization WH. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. 2017.

136. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. The Lancet infectious diseases. 2011;11(5):355-62.

137. Banach DB, Bearman G, Barnden M, Hanrahan JA, Leekha S, Morgan DJ, et al. Duration of contact precautions for acute-care settings. infection control & hospital epidemiology. 2018;39(2):127-44.

138. Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, Tsai V, Stein L, Gribogiannis M, et al. New Delhi metallo-β-lactamase–producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. Jama. 2014;312(14):1447-55.

139. Gijón D, Curiao T, Baquero F, Coque TM, Cantón R. Fecal carriage of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a hidden reservoir in hospitalized and nonhospitalized patients. Journal of clinical microbiology. 2012;50(5):1558-63.

140. Simner PJ, Bergman Y, Trejo M, Roberts AA, Marayan R, Tekle T, et al. Two-site evaluation of the colistin broth disk elution test to determine colistin in vitro activity against Gram-negative bacilli. Journal of clinical microbiology. 2019;57(2):10.1128/jcm. 01163-18.

141. Gómez-Gil MR, Paño-Pardo JR, Romero-Gómez MP, Gasior M, Lorenzo M, Quiles I, et al. Detection of KPC-2-producing *Citrobacter freundii* isolates in Spain. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2010;65(12):2695-7.

142. Mushtaq S, Irfan S, Sarma J, Doumith M, Pike R, Pitout J, et al. Phylogenetic diversity of *Escherichia coli* strains producing NDM-type carbapenemases. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(9):2002-5.

143. Garza-Ramos U, Morfin-Otero R, Sader H, Jones R, Hernandez E, Rodriguez-Noriega E, et al. Metallo-β-lactamase gene bla IMP-15 in a class 1 integron, In 95, from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a hospital in Mexico. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2008;52(8):2943-6.

144. Poirel L, Bonnin RA, Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2012;56(1):559-62.

145. Zowawi HM, Sartor AL, Balkhy HH, Walsh TR, Al Johani SM, AlJindan RY, et al. Molecular characterization of carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in the countries of the Gulf cooperation council: dominance of OXA-48 and NDM producers. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;58(6):3085-90.

146. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. The Lancet infectious diseases. 2018;18(3):318-27.

147. Yuan Y, Wang J, Yao Z, Ma B, Li Y, Yan W, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections and outcomes. Infection and drug resistance. 2020:207-15.

148. Yeşilbağ Z, Tekdöş Şeker Y, Şenoğlu S, Hergünsel GO. Yoğun bakım ünitesinde *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonları ve karbapenem direncine etki eden risk faktörleri. Klimik Derg. 2021;34(1):25-30.

149. Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, Iosifidis E, Roilides I, Theodoridou T, et al., editors. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Transplantation proceedings; 2014: Elsevier.

150. Jiao Y, Qin Y, Liu J, Li Q, Dong Y, Shang Y, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization and predictors of mortality: a retrospective study. Pathogens and global health. 2015;109(2):68-74.

151. Huang W, Qiao F, Deng Y, Zhu S, Li J, Zong Z, et al. Analysis of risk factors associated with healthcare-associated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in a large general hospital: a case-case-control study. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2023;42(5):529-41.

152. Zhu Q, Xu J, Chen X, Ren Y, Zhao L. Risk factors and molecular epidemiology of bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2023;106(3):115955.

153. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. Microbial drug resistance. 2018;24(2):190-8.

154. Ahn JY, Ahn SM, Kim JH, Jeong SJ, Ku NS, Choi JY, et al. Clinical characteristics and associated factors for mortality in patients with Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infection. Microorganisms. 2023;11(5):1121.

155. Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. International journal of antimicrobial agents. 2020;55(1):105833.

156. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae.* Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2017;16:1-12.

157. Meng H, Han L, Niu M, Xu L, Xu M, An Q, et al. Risk factors for mortality and outcomes in hematological malignancy patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Infection and Drug Resistance. 2022:4241-51.

158. Balkan II, Alkan M, Aygün G, Kuşkucu M, Ankaralı H, Karagöz A, et al. Colistin resistance increases 28-day mortality in bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae.* European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2021;40(10):2161-70.

159. Manesh A, Shankar C, George MM, Jasrotia DS, Lal B, George B, et al. Clinical and genomic evolution of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections over two time periods at a tertiary care hospital in south india: A Prospective Cohort Study. Infectious Diseases and Therapy. 2023;12(5):1319-35.

160. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge. Clinical infectious diseases. 2018;66(8):1290-7.

161. Akalın H. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonlarının Tedavisi. Turkiye Klinikleri Infectious Diseases-Special Topics. 2023;16(1):45-60.

162. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae.* Emerging infectious diseases. 2011;17(10):1791.

163. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae.* Virulence. 2017;8(4):460-9.

164. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. Eurosurveillance. 2015;20(45):30062.

165. Markovska R, Stankova P, Popivanov G, Gergova I, Mihova K, Mutafchiyski V, et al. Emergence of bla NDM-5 and bla OXA-232 Positive Colistin-and Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Bulgarian Hospital. Antibiotics. 2024;13(7):677.

166. Lazar DS, Nica M, Dascalu A, Oprisan C, Albu O, Codreanu DR, et al. Carbapenem-Resistant NDM and OXA-48-like Producing *K.* pneumoniae: From Menacing Superbug to a Mundane Bacteria; A Retrospective Study in a Romanian Tertiary Hospital. Antibiotics. 2024;13(5):435.

167. Zarras C, Iosifidis E, Simitsopoulou M, Pappa S, Kontou A, Roilides E, et al. Neonatal Bloodstream Infection with Ceftazidime-Avibactam-Resistant bla KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Carrying bla VEB-25. Antibiotics. 2023;12(8):1290.

168. Protonotariou E, Meletis G, Pilalas D, Mantzana P, Tychala A, Kotzamanidis C, et al. Polyclonal endemicity of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in ICUs of a Greek tertiary care hospital. Antibiotics. 2022;11(2):149.

169. Lahiri SD, Alm RA. Identification of novel VEB β-lactamase enzymes and their impact on avibactam inhibition. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016;60(5):3183-6.

170. Wirth T, Falush D, Lan R, Colles F, Mensa P, Wieler LH, et al. Sex and virulence in *Escherichia coli*: an evolutionary perspective. Molecular microbiology. 2006;60(5):1136-51.

171. Guzek A, Rybicki Z, Tomaszewski D, Mackiewicz K, Piechota W, Chciałowski A. Outcomes of 23 patients diagnosed with New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM)-producing *Klebsiella pneumoniae* infection treated with ceftazidime/avibactam and aztreonam at a single center in Poland. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2024:1-9.

172. Isler B, Vatansever C, Özer B, Çınar G, Aslan AT, Stewart A, et al. Comparison of ceftazidime-avibactam susceptibility testing methods against OXA-48-like carrying *Klebsiella* blood stream isolates. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2022;104(1):115745.

173. Göttig S, Riedel-Christ S, Saleh A, Kempf VA, Hamprecht A. Impact of blaNDM-1 on fitness and pathogenicity of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. International journal of antimicrobial agents. 2016;47(6):430-5.

174. Wang Y, Luo Q, Chen T, Chi X, Zhou Y, Fu H, et al. Clinical, biological and genome-wide comparison of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with susceptibility transformation to polymyxin B during therapy. Clinical Microbiology and Infection. 2023;29(10):1336. e1-. e8.

175. Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, Shimizu W, Onodera M, Yokozaki M, et al. Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying blaIMP-6. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2012;72(1):109-12.

176. Yano H, Kuga A, Okamoto R, Kitasato H, Kobayashi T, Inoue M. Plasmid-encoded metallo-β-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2001;45(5):1343-8.

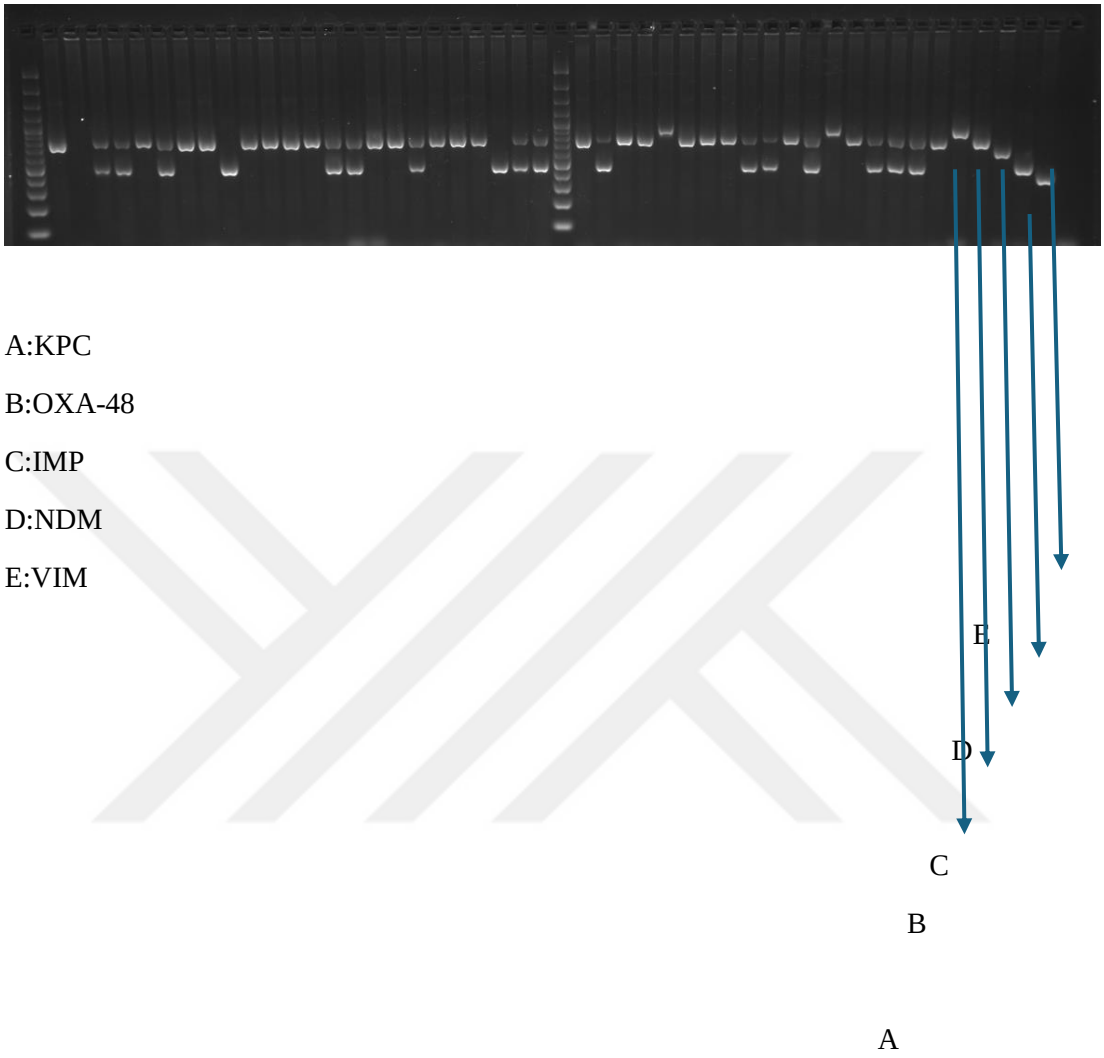
177. Isler B, Falconer C, Vatansever C, Özer B, Çınar G, Aslan AT, et al. High prevalence of ArmA-16S rRNA methyltransferase among aminoglycoside-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates. Journal of Medical Microbiology. 2022;71(12):001629.

178. Doi Y, Wachino J-i, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. Infectious Disease Clinics. 2016;30(2):523-37.

179. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. The Lancet Infectious Diseases. 2017;17(7):726-34.

180. Fang Y, Zhong Q, Chen Y, Hang Y, Fang X, Xiao Y, et al. Ceftazidime/avibactam, polymyxin or tigecycline as a rescue strategy for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bloodstream infection: a retrospective cohort study. Infection and Drug Resistance. 2023:2963-71.

EKLER



Gör 1. Bazı KdKp suşlarının multiplex PZR- Jel Elektroforez görüntüsü