ANKEM Derg 2025;39(3):105-112 **Araştırma / *Research Article***
doi: 10.54962/ankemderg.1764509

KARBAPENEM DİRENÇLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARINDA SEFTAZİDİM-AVİBAKTAM VE KOLİSTİN DİRENCİNİN YILLAR İÇİNDE DEĞİŞİMİNİN İZLENMESİ

Gülsüm KAYA[1], Neslihan ARICI[2], Nilgün KANSAK[3], Rıza ADALETİ[3], Sebahat AKSARAY[4]
G. Kaya: 0000-0003-2517-5512, N. Arıcı: 0000-0003-4788-0044, N. Kansak: 0000-0002-1117-3906, R. Adaleti: 0000-0001-9576-6794, S. Aksaray: 0000-0002-0552-1337

[1] Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, YALOVA
[2]Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL
[3] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL
[4] Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.

ÖZ

Karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae *(KDKP) enfeksiyonları, sağlık kurumlarında yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir problemdir. Özellikle tedavide son seçenek olarak kullanılan seftazidim-avibaktam (CZA) ve kolistine karşı direnç oranları giderek artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastanemiz yoğun bakım üniteleri ve servislerinde izole edilen KDKP suşlarında CZA ve kolistin direncinin yıllara göre değişimini değerlendirmektir. Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, Ocak 2022-Haziran 2025 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden etken olarak izole edilen KDKP izolatları dahil edildi. İzolatların tanımlaması MALDI-TOF MS ile, CZA duyarlılığı disk difüzyon yöntemiyle, kolistin duyarlılığı ise sıvı mikrodilüsyon temelli ticari bir test ile belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Toplam 643 KDKP izolatının %60.2'si yoğun bakım ünitesinden, %21.4'ü cerrahi ve %18.4'ü dahili servislerden gönderilmiştir. KDKP'nin etken olduğu enfeksiyonlar en sık kan (%29.1), idrar (%25.0) ve trakeal aspirat (%24.0) örneklerinden izole edilmiştir. Kolistin direnç oranının %38.2 olduğu ve yıllar içinde direnç oranlarındaki artışın (%38.9, %33.1, %36.7 ve %42.6) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (p=0.394). CZA direncinin ise %42.6 olduğu ve yıllara göre sırasıyla; %18.2, %31.4, %48.5 ve %52.7 olarak değiştiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0.001). Sonuç olarak, çalışmamızda, KDKP izolatlarında kolistin direncinin son dört yılda benzer seyrettiği ancak CZA direncinin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Bu durum klinik açıdan önemli olup, antibiyotik direncinin kontrolünün sağlanması için sağlık kurumlarında direnç profilinin dikkatle takip edilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımına yönelik etkin kontrol programlarının titizlikle uygulanmasının önemini vurgulamaktadır.*

Anahtar sözcükler: *antibiyotik direnci, karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae, kolistin, seftazidim-avibaktam*

ABSTRACT

Monitoring the Changes of Ceftazidime-avibactam and Colistin Resistance in Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates Over the Years

Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae (CRKP) infections are a significant problem in healthcare institutions, leading to high morbidity and mortality. Resistance rates are increasing, particularly to ceftazidime-avibactam (CZA) and colistin, which are used as last-line treatment options. The aim of this study was to evaluate the changes in CZA and colistin resistance among CRKP strains isolated from intensive care units and wards of our hospital over the years. CRKP isolates isolated from various clinical specimens at the Medical Microbiology Laboratory of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital between January 2022 and June 2025 were included in the study. Isolates were identified using MALDI-

İletişim adresi: Gülsüm Kaya. Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, YALOVA
e-posta: gulsum.kaya@yalova.edu.tr
Received/Geliş: 14.08.2025 Accepted/Kabul: 28.09.2025 Published Online/Online Yayın: 31.12.2025

Atıf/Cite as: Kaya G, Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, Aksaray S. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında seftazidim-avibaktam ve kolistin direncinin yıllar içinde değişiminin izlenmesi. ANKEM Derg. 2025;39(3):105-112.

TOF MS, CZA susceptibility was determined using disk diffusion, and colistin susceptibility was determined using a commercial broth microdilution-based test. Antibiotic susceptibility results were evaluated according to EUCAST criteria. Of the 643 CRKP isolates, 60.2% were sent from the intensive care unit, 21.4% from surgical units, and 18.4% from internal medicine wards. Infections caused by CRKP were most frequently isolated from blood (29.1%), urine (25.0%), and tracheal aspirate (24.0%) specimens. The colistin resistance rate was 38.2%, and the increase in resistance rates over the years (38.9%, 33.1%, 36.7%, and 42.6%) was not statistically significant (p=0.394). CZA resistance was 42.6% and changed to 18.2%, 31.4%, 48.5% and 52.7% over the years, respectively; and this increase was found to be statistically significant (p<0.001). In conclusion, our study found that colistin resistance in CRKP isolates remained similar over the last four years, but CZA resistance increased significantly. This situation is clinically important and highlights the importance of carefully monitoring the resistance profile in healthcare institutions and meticulously implementing effective control programs for rational antibiotic use to control antibiotic resistance.

Keywords: *antibiotic resistance, carbapenem-resistant ceftazidime-avibactam, colistin, Klebsiella pneumoniae*

GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç insan sağlığını tehdit eden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (KDKP), sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlara sebep olan patojenler arasında öne çıkmaktadır[18]. Dünya genelinde gözlenen artan antibiyotik direnci, KDKP'nin tedavisinde güçlüklere neden olmuş, hem hastanelerde hem de toplumda ciddi bir tehdit haline gelmiştir[37]. Günümüzde, çok az antibiyotik KDKP'ye karşı etkinliğini korumakta ve bu antibiyotikler arasında aminoglikozidler, kolistin, tigesiklin ve yakın zamanda onaylanan seftazidim-avibaktam (CZA) yer almaktadır[24].

Kolistin, ciddi KDKP enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan kombine antimikrobiyal rejimlerin temel bir bileşenidir. Bu katyonik antibakteriyel peptit, 1950'lerde Gram negatif bakterileri tedavi etmek için kullanılmış, sonrasında yüksek nefrotoksisite ve nörotoksisite riski nedeniyle 1970'lerin ortalarında kullanımdan kaldırılmıştır. Ancak, Gram negatif bakterilerilerde karbapenem direncinin ortaya çıkmasıyla birlikte kolistin yeniden kullanıma başlanmış ve KDKP enfeksiyonunu tedavinde "son çare" seçenek olarak kabul edilmiştir[11]. Bununla birlikte kolistine karşı direncinin arttığını gösteren yayınlar da giderek artmaktadır[22,31].

CZA, geniş spektrumlu bir sefalosporin olan seftazidim ile bir β-laktam olmayan β-laktamaz inhibitörü olan avibaktamın bir kombinasyonudur[25]. CZA komplike intraabdominal enfeksiyonların, komplike idrar yolu enfeksiyonlarının ve hastane kaynaklı ventilatörle ilişkili pnömoninin tedavisinde, 2021 yılından bu yana ülkemizde de kullanılmaktadır. Kullanılmaya başlanmasının üzerinden henüz çok zaman geçmemiş olmasına rağmen, CZA'ya dirençli KDKP izolatlarına ilişkin raporlar yayımlanmıştır[32,35,36].

Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım üniteleri (YBÜ) ve servislerinde izole edilen KDKP suşlarında CZA ve kolistin direncinin yıllar içinde değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında, Ocak 2022-Haziran 2025 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden etken olarak izole edilen tüm karbapenemlere dirençli olan KDKP izolatları dahil edildi. Aynı hastaya ait birden fazla üreme olması halinde, sadece ilk izole edilen suş değerlendirilmeye alındı. İzolatların tür tayini MALDI-TOF MS ("Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry") (BioMérieux, Fransa) cihazı kullanılarak belirlendi. CZA duyarlılığı 14 µg'lık diskler (Bioanaliz, Türkiye) kullanılarak standart disk difüzyon yöntemi ile belirlendi[8]. Kolistin duyarlılığı EUCAST tarafından referans yöntem olarak bildirilen sıvı mikrodilüsyonu temel alan ticari bir kit (Diagnostics MIC COL, Slovakya) ile saptandı. Antibiyotik duyarlılık sonuçları, ilgili yıla ait güncel EUCAST kriterlerine göre değerlendirildi[7].

Elde edilen veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) programında analiz edildi. Çalışma verilerinin gösterimi; kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde) şeklinde verildi. Verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma dönemi boyunca toplam 643 KDKP suşu izole edildi. Örneklerin %60.2'si (n=387) YBÜ'den, %21.4'ü (n=138) cerrahi servislerden ve %18.4'ü (n=118) dahili servislerden gönderildi. KDKP izole edilen örneklerin dağılımı incelendiğinde, 187'si (%29.1) kan, 161'i (%25.0) idrar, 145'i (%22.6) trakeal aspirat, 51'i (%7.9) yara, 31'i (%4.8) balgam, 22'si (%3.4) abse, 20'si (%3.1) kateter ucu, 9'u (%1.4) steril vücut sıvısı örnekleri, 1'i (%0.2) beyin omurilik sıvısı (BOS) ve 9'u (%1.4) diğer örneklerden oluşmaktaydı (Tablo 1). 643 KDKP izolatın tümünün CZA duyarlılık sonuçları, 458 izolatın ise kolistin duyarlılık sonuçları değerlendirildi. Toplam 458 izolat için kolistin direnç oranının %38.2 olduğu ve yıllar arasında direnç oranlarındaki artışın (%38.9, %33.1, %36.7 ve %42.6) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü (p=0.394). CZA direncinin ise %42,6 olduğu ve yıllara göre sırasıyla; %18.2 %31.4, %48.5 ve %52.7 olarak değiştiği ve bu artışın istatistiki olarak da anlamlı olduğu saptandı (p=0.001). (Tablo 2) (Şekil 1). Yıllara göre CZA direncinin değişimi incelendiğinde; 2022-2023 ve 2024-2025 yılları arasında direnç artışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (Sırasıyla p=0.057; p=0.403); 2023-2024 ve 2022-2025 yılları arası istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.001; p=0.001).

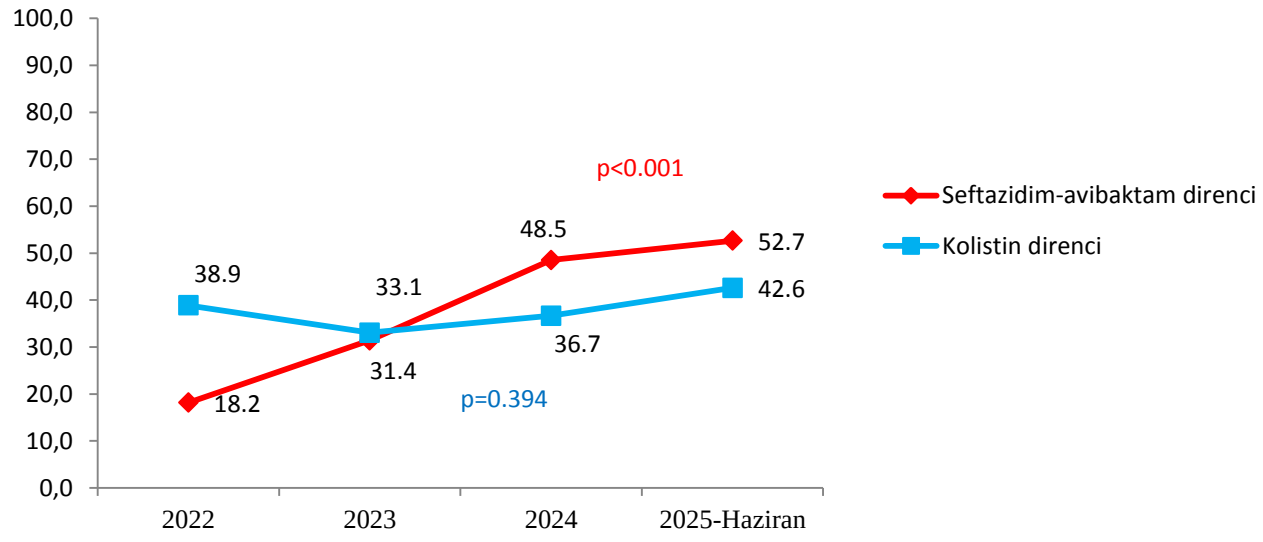
Tablo 1. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının yıllar, servisler ve klinik örneklere göre dağılımı, n (%).

Özellikler	2022	2023	2024	2025 Ocak-Haziran	Toplam
Servisler					
Yoğun Bakım Ünitesi	33 (60.0)	91 (52.0)	125 (60.7)	138 (66.7)	387 (60.2)
Cerrahi Servisler	14 (25.5)	49 (28.0)	35 (17.0)	40 (19.3)	138 (21.5)
Dahili Servisler	8 (14.5)	35 (20.0)	46 (22.3)	29 (14.0)	118 (18.3)
Toplam	**55 (100.0)**	**175** (**100.0**)	**206** (**100.0**)	**207** (**100.0**)	**643** (**100.0**)
Klinik Örnekler					
Kan	13 (23.6)	49 (28.0)	48 (23.3)	77 (37.2)	**187** (**29.1**)
İdrar	13 (23.6)	49 (28.0)	52 (25.2)	47 (22.7)	**161** (**25.0**)
Trakeal aspirat	13 (23.6)	33 (18.9)	57 (27.7)	42 (20.3)	**145** (**22.6**)
Yara	7 (12.7)	17 (9.7)	14 (6.8)	13 (6.3)	**51** (**7.9**)
Balgam	0	11 (6.3)	14 (6.8)	6 (2.9)	**31** (**4.8**)
BAL	2 (3.7)	2 (1.1)	3 (1.5)	0	**7 (1.1)**
Abse	3 (5.5)	4 (2.3)	7 (3.4)	8 (3.9)	**22** (**3.4**)
Kateter ucu	2 (3.7)	4 (2.3)	7 (3.4)	7 (3.4)	**20** (**3.1**)
Steril vücut sıvısı	0	4 (2.3)	1 (0.5)	4 (1.9)	**9** (**1.4**)
Beyin omurilik sıvısı	1 (1.8)	0	0	0	**1** (**0.2**)
Diğer	1 (1.8)	2 (1.1)	3 (1.5)	3 (1.4)	**9** (**1.4**)
Toplam	**55 (100.0)**	**175** (**100.0**)	**206** (**100.0**)	**207** (**100.0**)	**643** (**100.0**)

Tablo 2. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında seftazidim-avibaktam ve kolistin direncinin yıllara göre değişimi

	Seftazidim-avibaktam				Kolistin			
Yıllar	Dirençli (n)	Toplam (n)	%	p değeri*	Dirençli (n)	Toplam (n)	%	p değeri*
2022	10	55	18.2		7	18	38.9	
2023	55	175	31.4		39	118	33.1	
2024	100	206	48.5	<0.001	51	139	36.7	0.394
2025 Ocak-Haziran	109	207	52.7		78	183	42.6	
Toplam	**274**	**643**	**42.6**		**175**	**458**	**38.2**	

*Ki-kare testi, p<0.05 anlamlı



Şekil 1. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında seftazidim-avibaktam ve kolistin direnç oranlarının yıllara göre değişimi.

TARTIŞMA

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar, özellikle çok ilaca dirençli ve KDKP suşlarının artan yaygınlığı nedeniyle, günümüzde önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. KDKP, yüksek bulaşma ve yayılım potansiyeline sahip, tedavi seçenekleri son derece kısıtlı ve yüksek mortalite oranları ile seyreden ve hastane salgınları açısından kritik bir nozokomiyal patojendir. Bu çalışmada, YBÜ ve servislerde izole edilen KDKP suşlarında CZA ve kolistin direncinin yıllara göre değişimi incelenmiştir.

Çalışmamızda, KDKP'nin servisler arasında en yüksek oranda YBÜ'de (%60.2) olduğu görülmüştür. YBÜ'de uzun süreli yatışlar, bağışıklık sisteminin baskılanması ve yüksek riskli invaziv prosedürler gibi faktörlerin dirençli bakterilerin seçiliminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Yunanistan'da üçüncü basamak bir hastanede yapılan bir çalışmada ise KDKP izolatlarının çoğunluğunun YBÜ'den (n=120) izole edildiği; bunu dahili servisler (n=110) ve cerrahi servislerin (n=76) takip ettiği bildirilmiştir[16]. Tumbarello ve ark.'nın[29] çalışmasında, KDKP örneklerinin %48'inin dahili servislerden, %18.5'inin cerrahi servislerden ve %23.7'sinin YBÜ'den gönderildiği rapor edilmiştir. Aygar'ın[1] çalışmasında ise KDKP izolatlarının sırasıyla YBÜ (%54.84), cerrahi servisler (%4.54) ve dahili servislerden (%3.0) elde edildiği bildirilmiştir. Telli'nin[28] çalışmasında, klinik örneklerin %40'ının dahili

servislerden, %36'sının YBÜ'den ve %15'inin cerrahi servislerden gönderildiği belirlenmiştir. Bu veriler, KDKP izolatlarının dağılımının hastanelerin farklı birimleri arasında belirgin farklılıklar gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızdaki dağılım literatürle uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada KDKP'nin daha çok kan, idrar ve alt solunum yolu örneklerinde yoğunlaştığı gözlenmiştir. İtalya'da yürütülen çok merkezli bir çalışmada KDKP kaynaklı enfeksiyonların %68'i kan, %12'si üriner sistem ve %10'u solunum sistemi örneklerinden izole edildiği rapor edilmiştir[29]. ABD'de yapılan bir çalışmada KDKP'nin etken olduğu enfeksiyonların en sık %59'u üriner sistem, %18'i kan ve %11'i solunum sistemi örneklerinden izole edilmiştir[24]. Corcione ve ark.'nın[4] yapmış olduğu çalışmada KDKP'nin çoğunluğu idrar (%50), solunum örnekleri (%22) ve kandan (%12) izole edildiği bildirilmiştir. Mermutluoğlu ve ark.'nın[17] çalışmasında da KDKP izolatları, en sık idrar (%45.1), kan (%25.8) ve solunum yolu (%18.5) örneklerinden elde edilmiştir. Oranlar arasında kısmi farklılıklar olmakla birlikte, çalışmamızda saptadığımız örnek türü dağılımının diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

Merkezimizde KDKP izolatlarında kolistin direnci 2025 yılı hariç %40'ın altında seyretmiştir. Gram-negatif bakterilerde dış zarın parçalanması yoluyla etki gösteren polipeptit bakterisidal ajanlar olan polimiksin grubu antibiyotiklerin üyesi kolistin, KDKP enfeksiyonları için tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır[30]. Yurt dışında yapılan çalışmalarda KDKP izolatlarında kolistin direncinin %11.9 ile %33 arasında değiştiği bildirilmiştir[5,24,30]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise KDKP suşlarında kolistin direncinin %36.4'ten %45.3'e kadar değiştiği görülmüştür[1,6,21]. Çalışmamızdaki kolistin direnci ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer iken, yurtdışında yapılan çalışmalara göre yüksek olarak değerlendirilmiştir.

Verilerimize göre, yıllar içinde kolistin direncinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Literatürde kolistin direncinde farklı yönde değişim bildirilen yayınlar mevcuttur. Tayland'da bir hastanede yapılan çalışmada, KDKP izolatlarında kolistin direnci 2016 yılında %14.9 iken, 2021'de %36.2'ye yükselmiştir[26]. İran'da yapılan meta-analizde, 2017-2021 arası kolistin direnç oranlarının %40 ile %69.35 arasında değiştiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar kolistin direncinin önemli ölçüde arttığını ve bu durumun son yıllarda artan kolistin kullanımından kaynaklı olabileceğini öne sürmüşlerdir[19]. Romanya Ulusal Halk Sağlığı Enstitüsü'nün raporlarında, 2019-2021 yılları arasında KDKP izolatlarında kolistin direncinin %29.1'den %36.7'ye çıktığı belirtilmiştir[12,13]. Bükreş'te üçüncü basamak bir hastanede yapılan başka bir çalışma ise aynı dönemde kolistin direnç oranlarının %54.7'den %80'e yükseldiğini ortaya koymuştur[3]. Bunların aksine kolistin direncinin yıllar içinde azaldığını gösteren yayınlar da mevcuttur. Yunanistan'da üçüncü basamak bir hastanede yapılan çalışmada, KDKP izolatlarında kolistin direnç oranlarının 2016 ve 2022 yılları dışında düşük seyretmesi dikkat çekicidir (sırasıyla; %42, %35.2, %21.7, %19, %16, %18.5, %46.8 ve %31.2)[16]. Benzer şekilde Mermutluoğlu ve ark.'nın[17] 2019-2022 verilerine göre KDKP suşlarında kolistin direnç oranlarının %45, %56, %40 ve %16 şeklinde giderek azaldığı ve bu değişimin anlamlı olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte 2015-2017 yıllarında yapılan başka bir ulusal çalışmada kolistin direnç oranları %37.5'ten %41.7'ye kadar artış göstermiştir[1]. Çalışmamızda ise KDKP izolatlarında kolistin direncinin yıllar itibarıyla minimal artış ve azalışlarla seyrettiği gözlenmiş, fark anlamlı bulunmamıştır. Bu veriler, kolistin direncinin özellikle bölgesel ve zamansal farklılıklar gösterebileceğini ve genel olarak artış eğiliminde olduğunu göstermektedir. Bu durum, tedavi protokollerinin güncel verilere göre gözden geçirilmesinin ve antibiyotik kullanımının sıkı kontrolünün gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Seftazidim-avibaktam, KDKP enfeksiyonlarında kullanılan mevcut tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak, son yıllarda hem dünyada hem de ülkemizde KDKP izolatlarında CZA direncinin arttığına ilişkin raporlar yayımlanmıştır[10]. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Europen Centre for Disease Prevention and Control-ECDC) tarafından 2019'da gerçekleştirilen karbapenem veya kolistin dirençli Enterobacterales araştırmasında, karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının %24.6'sının (277/1126) CZA'ya dirençli olduğu raporlanmıştır. ECDC'nin 2025 yılındaki güncel hızlı risk değerlendirme raporunda da CZA dirençli suşların giderek arttığı bildirilmiştir. Bu raporda ayrıca CZA dahil yeni onaylanan antimikrobiyallerin etkinliğini korumak için antimikrobiyal yönetişim programlarının uygulanması, KDKP'nin hızlı tespiti ve karakterizasyonu için yeterli laboratuvar kapasitesi sağlanmasının gerekliliği vurgulanmıştır[23].

CZA'nın karbapenem dirençli Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda giderek artan sıklıkla tercih edilmesi, klinik pratikte tedavi esnasında dahi bu ajana dirençli suşların ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır[27]. Yurt dışında yapılan diğer çalışmalarda KDKP suşlarında CZA direnç oranlarının %16.7 ile

%21 arasında değiştiği bildirilmiştir[9,33]. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, KDKP'de 2020 yılında %10 olan CZA direnç oranının, 2022 yılında %13.6'ya yükseldiği tespit edilmiştir[16]. Krithika ve ark.'nın[15], karbapenem dirençli *K. pneumoniae* klinik izolatlarında CZA direncini araştırdığı çalışmada ise, incelenen 89 izolatın 45'inin (%50.5) dirençli olduğu saptanmıştır. Ülkemizde yürütülen çalışmalarda KDKP suşlarında CZA direnç oranlarının %11.1 ile %64 arasında değiştiği rapor edilmiştir[2,14,17,20,22,34]. Bulgularımız, KDKP izolatlarındaki CZA direncinin, tedavide kullanılmaya başlanmasının üçüncü yılında belirgin şekilde arttığını göstermektedir. Bu artışın antibiyotik kullanım yoğunluğundaki artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda, KDKP izolatlarında son seçenek antibiyotiklerden biri olan kolistine karşı direnç oranlarının son dört yıl içinde stabil seyrettiği, buna karşın diğer bir son seçenek olan CZA direncinin üç yıllık dönemde %18.2'den %52.7'ye yükselerek anlamlı bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgu, antibiyotik direncinin yaygınlaşmasının ciddiyetini ortaya koymaktadır. Sınırlı tedavi seçenekleri olan CZA ve kolistin dahil olmak üzere antibiyotik direnç oranlarının aktif sürveyansla izlenmesi, sağlık kurumlarında direnç profillerinin yakından takip edilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımını destekleyen enfeksiyon kontrol prosedürlerinin etkin bir şekilde uygulanması, hasta bakımının optimize edilmesi için önemini sürdürmektedir.

Etik Kurul Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (22.07.2025 tarih ve HNEAH-GOAEK/KK/2025/106 Karar No).
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: The study received ethics committee approval from the Clinical Research Ethics Committee of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital (Decision No. HNEAH-GOAEK/KK/2025/106 dated 22.07.2025).
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Financial Support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Aygar İS. Karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae kökenlerinde yıllar içerisinde kolistin MİK değerindeki artışın in vitro değerlendirilmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(3):164-71 https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.164
2. Bilgin M, İşler H, Başbulut E, Görgün S. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam'ın in vitro etkinliğinin araştırılması. J Immunol Clin Microbiol. 2023;8(1):17-23. https://doi.org/10.58854/jicm.1249716
3. Cireşă A, Tălăpan D, Vasile CC, Popescu C, Popescu GA. Evolution of antimicrobial resistance in Klebsiella pneumoniae over 3 Years (2019-2021) in a Tertiary Hospital in Bucharest, Romania. Antibiotics (Basel). 2024;13(5):431. https://doi.org/10.3390/antibiotics13050431.
4. Corcione S, Rocchetti A, Argentero PA, et al. A one-year survey of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae in Italy: beyond the ICU. Clin Microbiol Infect. 2015;21(2):e11-3. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.012.
5. Davoodi NR, Soleimani N, Hosseini SM, Rahnamaye-Farzami M. Molecular characterization and epidemiological investigation of colistin resistance in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a tertiary care hospital in Tehran, Iran. BMC Microbiol. 2024;24(1):230. https://doi.org/10.1186/s12866-024-03376-4
6. Doğan M. Karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae'nin fenotipik ve genotipik tanımlanması ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi. Selçuk Tıp Derg. 2023;39(2):75-83. https://doi.org/10.30733/std.2023.01639
7. EUCAST Clinical breakpoints-breakpoints and guidance Erişim Linki: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints Erişim Tarihi: 07.10.2025
8. EUCAST Disk Diffusion Test Methodology Erişim Linki: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/disk_diffusion_methodology Erişim Tarihi: 07.10.2025

9. Flamm RK, Nichols WW, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in hospitalised patients, including ventilated patients. Int J Antimicrob Agents. 2016;47(3):235-42. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.004
10. Galani I, Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae: mechanisms of resistance including updated data for novel β-lactam-β-lactamase inhibitor combinations. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021;19(11):1457-68. https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1924674
11. Hu H, Shi Q, Zhang P, et al. Prevalence and molecular characteristics of colistin-resistant isolates among clinically isolated carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in China. Int J Antimicrob Agents. 2023;62(2):106873. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106873.
12. Institutul Național de Sănătate Publică CARMIAAM-ROM 2019 (Consumul de Antibiotice, Rezistența Microbiană și Infecții Asociate Asistenței Medicale în România—2019) Erişim Linki: https://www.cnscbt.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/infectii-nosocomiale-1/2704-consumul-de-antibiotice-rezistenta-microbiana-si-infectii-asociate-asistentei-medicale-in-romania-2019 (Erişim Tarihi: 09.08.2025).
13. Institutul Național de Sănătate Publică CARMIAAM-ROM 2021 (Consumul de Antibiotice, Rezistența Microbiană și Infecții Asociate Asistenței Medicale în România—2021) Erişim: https://insp.gov.ro/centrul-national-de-supraveghere-si-control-al-bolilor-transmisibile-cnscbt/analiza-date-supraveghere/ (Erişim Tarihi: 09.08.2025).
14. Koca Ö, Tığlı GA, Özen HN, Çekin Y, Seyman D. Evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility in carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae and Pseudomonas aeruginosa isolates. J Med Palliat Care. 2023;4(6):625-9. https://doi.org/10.47582/jompac.1372443
15. Krithika VM, Ganesan V, Rajendran T. Ceftazidime-avibactam resistance in clinical isolates of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: a phenotypic and genotypic analysis. Indian J Med Microbiol. 2024;49:100603. https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2024.100603
16. Lagadinou M, Amerali M, Michailides C, et al. Antibiotic resistance trends in carbapenem-resistant gram-negative pathogens and eight-year surveillance of XDR bloodstream infections in a Western Greece tertiary hospital. Pathogens. 2024;13(12):1136. https://doi.org/10.3390/pathogens13121136
17. Mermutluoğlu Ç, Çiftçi EZ, Özcan N, Dayan S. Klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae ve Escherichia coli suşlarında antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması: Kapsamlı bir sağlık kuruluşunda dört yıllık analiz. Van Tıp Derg. 2023;30(4). https://doi.org/10.5505/vtd.2023.78972
18. Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R 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. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(8):e00779-19. https://doi.org/10.1128/AAC.00779-19.
19. Narimisa N, Goodarzi F, Bavari S. Prevalence of colistin resistance of Klebsiella pneumoniae isolates in Iran: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2022;21(1):29. https://doi.org/10.1186/s12941-022-00520-8.
20. Oruç Ş, Aras S, Zorbozan O, Özhak B, Yaman G, Berktaş M. Karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae izolatlarında in vitro seftazidim/avibaktam ve sefiderekol duyarlılıklarının değerlendirilmesi, Yayın No: EP-086, s:897-8, XLI Türk Mikrobiyol Kongresi, Kas 13-17, Antalya (2024).
21. Özkul Koçak CE, Hazırolan G. Karbapeneme dirençli Klebsiella pneumoniae klinik izolatlarında kolistin direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2019;49(1):17-23. https://doi.org/10.5222/TMCD.2019.017
22. Öztaş S, Er DK, Dündar D. Karbapenemlere dirençli ve duyarlı Klebsiella pneumoniae izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç oranları. Kocaeli Univ Saglik Bilim Derg. 2022;8(3):229-32. https://doi.org/10.30934/kusbed.1163427

23. RAPID RISK ASSESSMENT. Carbapenem-resistant Enterobacterales–third updates 3 February 2025 Erişim Linki: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/risk-assessment-carbapenem-resistant-enterobacterales-third-update-february-2025_0.pdf (Erişim Tarihi: 17 Eylül 2025)
24. Rojas LJ, Salim M, Cober E ve ark. Colistin resistance in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: laboratory detection and impact on mortality. Clin Infect Dis. 2017;64(6):711-8. https://doi.org/10.1093/cid/ciw805.
25. Russo C, Humphries R. Approaches to testing novel β-lactam and β-lactam combination agents in the clinical laboratory. Antibiotics (Basel). 2023;12(12):1700. https://doi.org/10.3390/antibiotics12121700
26. Shein AMS, Wannigama DL, Higgins PG et al. High prevalence of mgrB-mediated colistin resistance among carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae is associated with biofilm formation, and can be overcome by colistin-EDTA combination therapy. Sci Rep. 2022;12(1):12939. https://doi.org/10.1038/s41598-022-17083-5.
27. Shields RK, Chen L, Cheng S et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance during treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e02097-16. https://doi.org/10.1128/aac.02097-16
28. Telli M. Klebsiella pneumoniae klinik suşlarında, 2012-2020 yılları arasında karbapenem direnç oranlarındaki değişimin ve direnç genlerinin araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2022;95. https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.05025
29. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M et al. Ceftazidime-avibactam use for Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae infections: a retrospective observational multicenter study. Clin Infect Dis. 2021;73(9):1664-76. https://doi.org/10.1093/cid/ciab176
30. van Duin D, Lok JJ, Earley M et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2018;66(2):163-71. https://doi.org/10.1093/cid/cix783
31. Wang X, Wang Y, Zhou Y et al. Emergence of colistin resistance gene mcr-8 and its variant in Raoultella ornithinolytica. Front Microbiol. 2019;10:228. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00228
32. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist. 2020;22:18-27. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009.
33. Wilson WR, Kline EG, Jones CE et al. Effects of KPC variant and porin genotype on the in vitro activity of meropenem-vaborbactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(3):e02048-18. https://doi.org/10.1128/AAC.02048-18.
34. Yakut S, Ulaba A, Eroğlu AA, Özel S, Köse FRA, Zeyrek FY. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae ve Pseudomonas aeruginosa suşlarında seftazidim-avibaktam in vitro duyarlılığının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2024;54(4):288-94. https://doi.org/10.54453/TMCD.2024.ID
35. Yin J, Meng Q, Cheng D, et al. Mechanisms of bactericidal action and resistance of polymyxins for Gram-positive bacteria. Appl Microbiol Biotechnol. 2020;104(9):3771-80. https://doi.org/10.1007/s00253-020-10525-y
36. Zhang P, Shi Q, Hu H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in China. Clin Microbiol Infect. 2020;26(1): 124.e1-124.e4. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.08.020
37. Zhu J, Chen Y, Yang X. Antibiotic resistance, molecular characteristics and risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in clinical isolates. Infect Drug Resist. 2022;15:6671-80. https://doi.org/10.2147/IDR.S383010.