

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**HASTANE KÖKENLİ KARBAPENEM DİRENÇLİ KLEBSİELLA  
PNEUMONIAE SUŞLARININ MİKROBİYOLOJİK, EPİDEMİYOLOJİK VE  
KLİNİK KARAKTERİSTİKLERİ**

DR. NAGEHAN GENÇ  
UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2025**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**HASTANE KÖKENLİ KARBAPENEM DİRENÇLİ KLEBSİELLA  
PNEUMONIAE SUŞLARININ MİKROBİYOLOJİK, EPİDEMİYOLOJİK VE  
KLİNİK KARAKTERİSTİKLERİ**

DR. NAGEHAN GENÇ  
UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. İBRAHİM ERAYMAN

**KONYA, 2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandđđm ve tezimin hazırlanmasında ve meslek hayatımda yol gösterici olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Erayman, Doç. Dr. Bahar Kandemir, Dr. Öğr. Üyesi Esmâ Kepenek Kurt ve Dr. Öğr. Üyesi Rukiyye Bulut' a,

Konya'da bana aile olan kıymetli dostlarım Dr. Zeynep Gürel, Dr. Sümeyye Yüce, Dr. Rümeyşa Kabak, Dr. Pınar Belviranlı Keskin, Dr. Esra Kocakır ve uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştđđm tüm değerli asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarıyla bana her zaman güç veren, yaptđđm her işte emeği ve desteği olan canlarım annem Hava GENÇ'e, babam Süleyman GENÇ'e, ablam Duygu GENÇ DÜZCAN'a ve yeğerlerime,

Konya'daki ev ve yol arkadaşım kardeşim Büşra Nur GENÇ'e,

Bu süreçte manevi desteklerini esirgemeyen tüm sevdiklerime,

Soykırımı rağmen öğrenmekten ve öğretmekten vazgeçmeyen Gazze halkına,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

DR.NAGEHAN GENÇ  
KONYA,2025

## ÖZET

# HASTANE KÖKENLİ KARBAPENEM DİRENÇLİ KLEBSIELLA PNEUMONIAE SUŞLARININ MİKROBİYOLOJİK, EPİDEMİYOLOJİK VE KLİNİK KARAKTERİSTİKLERİ

Dr. NAGEHAN GENÇ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

**Amaç:** Hastane kökenli enfeksiyonlar, dünya genelinde önemli halk sağlığı problemlerindedir. Hastanelerde giderek artan antibiyotik direncinin önlenmesine katkı sağlamak amacıyla hastanemiz yoğun bakım ünitelerindeki hasta numunelerinde üremiş *Klebsiella pneumoniae* suşlarındaki dirençten sorumlu karbapenemaz (NDM-1 ve OXA-48) genlerinin belirlenmesi, mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Prospektif gözlemsel çalışma olarak planlanan çalışmada NEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde tedavi alan 18 yaş üstü hastaların rutin klinik örneklerinden Ekim 2023-Temmuz 2024 tarihleri arasında izole edilen karbapenem dirençli *K.pneumoniae* suşları tanımlanmıştır. Tigesiklin ve kolistin duyarlılıkları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile; imipenem, meropenem, ertapenem, amikasin, seftazidim-avibaktam duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Karbapenem dirençli bulunan izolatlarda karbapenem direnç genlerinden bla-OXA-48 ve blaNDM-1 real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile çalışılmıştır. Veri girişi yapıldıktan sonra istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması  $63,5 \pm 16,1$  yıl olan 164 hasta dahil edildi. Hastaların %39,6'sı kadın, %60,4'ü erkekti. *K.pneumoniae* üremelerinin %67,1'i enfeksiyon etkeni, %32,9'u kolonizasyondur. Olguların %58,2'sinde katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve %28,2'sinde ventilatör ilişkili pnömoni en sık görülen enfeksiyonlardı. Hastaların en sık görülen ek hastalıkları kardiyovasküler hastalık (%40,9) ve hipertansiyondur (%39,6). Hastalar en sık %25,6 ile reanimasyon yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hastaların %49,4'ünde hastane yatışında geçirilmiş cerrahi işlem öyküsü vardı. Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* üremeleri en sık %42,1 ile kandan, %39,6 ile bronkoalveolar lavajdan izole edildi. İzolatların %59,1'inde bla-OXA-48 geni, %52,4'ünde bla-NDM-1 geni, %39 'unda bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 geni birlikte pozitif saptandı. Tüm izolatlardaki seftazidim avibaktam direnci %75,6, kolistin direnci %34,8, tigesiklin direnci %27,4, amikasin direnci %67,7 bulundu. Tüm hastalarda mortalite süresi ortancası 7 gündü, 7gün ve 30 günde mortalite görülme oranı sırasıyla; %23,2 ve %42,7 idi. Yedi ve otuz günde mortalite varlığı üzerinde etkili bağımsız değişkenlerin belirlenmesinde yapılan univariate regresyon analizine göre mortaliteyi arttıran tüm değişkenler multivariate lojistik regresyon analize dahil edildi. Multivariate analize göre 7 günde mortalite riskini yaştaki bir birimlik artışın 1 kat, entübasyon varlığının 3,7 kat, amikasin direnç varlığının 4,8 kat arttırdığı; 30 günde mortalite riskini yaştaki bir birimlik artışın 1 kat, entübasyon varlığının 6,4 kat, diğer invaziv işlem varlığının 5,2 kat arttırdığı saptandı. 7 gün içinde veya 30 gün içinde mortalite görülen ve görülmeyen hastaların bla-OXA-48 pozitifliği ve bla-NDM-1 pozitifliği görülme oranları benzerdi.

**Sonuç:** Karbapenem dirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonları ve antibiyotik direnci yoğun bakım hastalarını etkileyen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Çalışmamızda CRKP izolatlarındaki OXA-48 gen pozitifliği ülkemizde olduğu gibi yüksek orandaydı (% 59,1) ancak NDM-1 gen pozitifliği birçok çalışmadan farklı olarak yüksek oranda (%52,4) saptandı. Direnç gen analizlerinin lokal verilerinin bilinmesi uygun ampirik tedavinin başarı oranını arttıracığı gibi hastane mortalitesi üzerine de etkili olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, NDM-1, OXA-48, karbapenemaz, klinik karakteristikler, yoğun bakım ünitesi

## ABSTRACT

### MICROBIOLOGICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF HOSPITAL-ACQUIRED CARBAPENEM-RESISTANT KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Dr. NAGEHAN GENÇ

Specialty Thesis

KONYA, 2025

**Aim:** Hospital-acquired infections are important public health problems worldwide. In order to contribute to the prevention of increasing antibiotic resistance in hospitals, it was aimed to determine the carbapenemase (NDM-1 and OXA-48) genes responsible for resistance in *Klebsiella pneumoniae* strains grown in patient samples in our hospital's intensive care units and to evaluate their effects on mortality.

**Method:** In the study planned as a prospective observational study, carbapenem-resistant *K.pneumoniae* strains isolated from routine clinical samples of patients over 18 years of age who were treated in the intensive care units of NEÜ Faculty of Medicine Hospital between October 2023 and July 2024 were identified. Tigecycline and colistin susceptibilities were studied using the broth microdilution method; imipenem, meropenem, ertapenem, amikacin, ceftazidime-avibactam susceptibilities were studied using the disk diffusion method. In carbapenem-resistant isolates, bla-OXA-48 and blaNDM-1 from the carbapenem resistance genes were studied using the real time polymerase chain reaction (RT-PCR) method. After data entry, statistical analysis was performed using the SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) package program. Cases with  $p<0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** The study included 164 patients with a mean age of  $63.5\pm 16.1$  years. 39.6% of the patients were female and 60.4% were male. 67.1% of *K. pneumoniae* growths were due to infection and 32.9% were due to colonization. The most common infections were catheter-related bloodstream infection in 58.2% of the cases and ventilator-associated pneumonia in 28.2%. The most common additional diseases of the patients were cardiovascular disease (40.9%) and hypertension (39.6%). The patients were followed up most frequently in the resuscitation intensive care unit (25.6%). 49.4% of the patients had a history of surgical procedures during hospitalization. Carbapenem-resistant *K.pneumoniae* growth was most frequently isolated from blood (42.1%) and from bronchoalveolar lavage (39.6%). Bla-OXA-48 gene was detected as positive in 59.1% of isolates, bla-NDM-1 gene was detected as positive in 52.4%, and bla-OXA-48 and bla-NDM-1 gene was detected as positive together in 39%. Ceftazidime avibactam resistance was found as 75.6%, colistin resistance as 34.8%, tigecycline resistance as 27.4%, and amikacin resistance as 67.7% in all isolates. The median mortality period in all patients was 7 days, and the mortality rate at 7 days and 30 days was 23.2% and 42.7%, respectively. According to the univariate regression analysis performed to determine the independent variables effective on the presence of mortality at 7 and 30 days, all variables that increased mortality were included in the multivariate logistic regression analysis. According to the multivariate analysis, it was determined that the risk of mortality at 7 days

increased by 1-fold with a unit increase in age, 3.7-fold with intubation, and 4.8-fold with amikacin resistance; and the risk of mortality at 30 days increased by 1-fold with a unit increase in age, 6.4-fold with intubation, and 5.2-fold with other invasive procedures. The rates of bla-OXA-48 positivity and bla-NDM-1 positivity were similar in patients with and without mortality within 7 or 30 days.

**Conclusion:** Carbapenem-resistant *K.pneumoniae* infections and antibiotic resistance are serious public health problems affecting intensive care patients. In our study, OXA-48 gene positivity in CRKP isolates was high (59.1%) as in our country, but NDM-1 gene positivity was detected at a high rate (52.4%), unlike many studies. Knowing the local data of resistance gene analyses will increase the success rate of appropriate empirical treatment and may also have an impact on hospital mortality.

**Keywords:** Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), NDM-1, OXA-48, carbapenemase, clinical characteristics, intensive care units

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	x
ŞEKİLLER .....	xii
KISALTMALAR .....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.Hastane Kökenli Enfeksiyonlar.....	2
2.1.1 Hastane Kökenli Enfeksiyonların Patofizyolojisi.....	2
2.1.2.Hastane Kökenli Enfeksiyonlarda Predispozan Faktörler .....	3
2.1.3. Spesifik Nozokomiyal Enfeksiyonlar .....	4
2.1.4. Hastane Kökenli Enfeksiyonlarda Genel Önleyici Stratejiler .....	6
2.2. Hastane Kökenli Enfeksiyonlarda Patojenler .....	7
2.3. Beta-laktam antibiyotikler .....	8
2.4. Antimikrobiyal Direnç.....	9
2.4.1 Karbapenemlere Direnç Mekanizmaları .....	10
2.4.1.1. Geçirgenliğin azalması.....	11
2.4.1.2 Efluks pompa ekspresyonunun artması .....	12
2.4.1.3 Antibiyotik hedef yapısında mutasyon ve transformasyon .....	13
2.4.1.4 Hidrolitik enzimler ile antibiyotikte modifikasyon.....	13
2.5. Beta-laktamazların sınıflandırılması .....	14
2.6. Karbapenemazların moleküler sınıflandırması .....	16
2.6.1. Sınıf A karbapenemazlar .....	17
2.6.2. Sınıf B karbapenemazlar .....	18
2.6.3. Sınıf C beta-laktamazlar .....	21
2.6.4. Sınıf D karbapenemazlar .....	21
2.7. <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	23
2.7.1. Sınıflandırma .....	24
2.7.2. İdentifikasyonu.....	24
2.7.3. Virülans faktörleri .....	24

2.7.4. Epidemiyoloji.....	27
2.7.5. Klinik özellikler.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Çalışma Tasarımı .....	29
3.2. Veri Toplama ve Tanımlamalar .....	29
3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar .....	30
3.3.1. Bakterilerin Klinik Örneklerden İzolasyonu ve Tanımlanması .....	30
3.3.2. Karbapenemaz Geninin Saptanması.....	31
3.3.2.1. Deoksiribo nükleik asit (DNA) ekstraksiyonu.....	31
3.3.2.2. PCR ürünlerinin analizi .....	31
3.4. Verilerin istatistiksel analizi .....	32
4.BULGULAR .....	33
5.TARTIŞMA.....	54
6.SONUÇ.....	61
7.KAYNAKÇA .....	63

## TABLULAR

**Tablo 1.** Hastane Enfeksiyonu İçin Predisposan Faktörler

**Tablo 2.** Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Tanıları

**Tablo 3.** Karbapenemazların Moleküler Sınıflandırma Şeması

**Tablo 4.** Amblerin Moleküler Sınıflandırılmasında Karbapenemazlar

**Tablo 5.** Real Time PCR Reaksiyonu Bileşenleri

**Tablo 6.** Real Time PCR Reaksiyon Aşamaları

**Tablo 7.** Hastaların Demografik ve Ek Hastalık Özellikleri

**Tablo 8.** Hastaların Enfeksiyon Tanıları ve Yattıkları Yoğun Bakım Ünitesinin Dağılımı

**Tablo 9.** Hastalara Uygulanan İnvaziv İşlem/Tedavilerin ve Cerrahilerin Dağılımı

**Tablo 10.** Hastaların Alınan Örneklerinin ve Aldıkları Antibiyotik Sayısının Dağılımı

**Tablo 11.** Hastaların *K. pneumoniae* Üremesi Öncesi Karbapenem Kullanımı ve *K. pneumoniae* Üremesi/Kolonizasyonu Varlığı

**Tablo 12.** Tüm Hastalarda ve Enfeksiyon Etkeni Saptanan Hastalarda Mortalite Süresi ve 7-30. Günde Mortalite Varlığı

**Tablo 13.** Hastaların Enfeksiyon Tanısına Göre 7 ve 30. Gününde Mortalite Varlığının Dağılımı

**Tablo 14.** *K.pneumoniae* İzolatlarında bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 Gen Sonuçlarının Dağılımı

**Tablo 15.** Hastalardan İzole Edilen *K. pneumoniae* 'larda Antimikrobiyal Duyarlılık Sonuçları

**Tablo 16.** Hastaların Enfeksiyon Tanılarına Göre Antibiyotik Direnç Oranları

**Tablo 17.** Hastaların Demografik ve Ek Hastalık Özellikleri ile Mortalitetlerinin İlişkisi

**Tablo 18.** Hastaların Kliniği ve Yattıkları Yoğun Bakım Ünitesinin 7 ve 30. Gününde Mortalite Varlığına Göre Dağılımı

**Tablo 19.** Hastalara Uygulanan İnvaziv İşlem/Tedavilerin ve Cerrahilerin 7 ve 30. Günde Mortalite ile İlişkisi

**Tablo 20.** Hastaların Alınan Numuneleri, Aldıkları Antimikrobiyal Sayısının Dağılımınının 7 ve 30. Günde Mortalite Varlığı ile Karşılaştırılması

**Tablo 21.** Hastaların Hastane Yatışının Kaçınıcı Gününde *K.pneumoniae* Üremesi Olduğu, Önceki Karbapenem Kullanımının ve *K. pneumoniae* Üremesinin/Kolonizasyonun 7 ve 30. Günde Mortalite ile İlişkisi

**Tablo 22.** Hastaların bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 Gen Sonuçlarının Dağılımının 7 ve 30. Gününde Mortalite Varlığı ile Karşılaştırılması

**Tablo 23.** Kültür Antibiyogram Sonuçlarının Hastalarda 7 ve 30. Günde Mortalite Varlığı ile Karşılaştırılması

**Tablo 24.** Yedinci Günde Mortalite Varlığı Üzerinde Etkili Değişkenlerin Belirlenmesinde Univariante ve Multivariate Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

**Tablo 25.** Otuzuncu Günde Mortalite Varlığı Üzerinde Etkili Değişkenlerin Belirlenmesinde Univariante ve Multivariate Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

**Tablo 26.** Hastaların Demografik ve Ek Hastalık Özellikleri ile Üreyen *K. pneumoniae* 'lardaki Direnç Genlerinin Karşılaştırılması

**Tablo 27.** Hastaların Enfeksiyon Tanısı ve Yattıkları Yoğun Bakım Ünitesinin Üreyen *K.pneumoniae* Direnç Genleri ile Karşılaştırılması

**Tablo 28.** Hastalara Uygulanan İnvaziv İşlem/Tedavilerin ve Cerrahilerin Üreyen *K. pneumoniae* Direnç Gen Sonuçları ile Karşılaştırılması

**Tablo 29.** Hastaların Kültür İzolasyon Bölgeleri, Aldıkları Antimikrobiyal Sayısı Dağılımının *K.pneumoniae* Direnç Genleri ile Karşılaştırılması

**Tablo 30.** Hastaların Yatışının Kaçınıcı Günü *K. pneumoniae* Üremesi Olduğu, *K. pneumoniae* Üremesi Öncesi Karbapenem Kullanımı ve *K. pneumoniae* Üremesi/Kolonizasyonu Varlığının Direnç Genleri ile Karşılaştırılması

**Tablo 31.** Hastaların Kültür Antibiyogram Sonuçları ile Üreyen *K. pneumoniae* Direnç Genlerinin Karşılaştırılması

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Betalaktam Antibiyotiklerin Çekirdek Yapısı

**Şekil 2.**  $\beta$ -laktamazlar Arasındaki Moleküler ve Fonksiyonel İlişkiler

**Şekil 3.** Klebsiella Patojenite Faktörlerinin Şematik Gösterimi

## KISALTMALAR

- ABIYE:Aseptomatik bakteremik idrar yolu enfeksiyonu
- AMD:Antimikrobiyal direnç
- ABC:ATP bağlama kaseti
- ARI-1:Acinetobacter resistant to imipenem
- ABR-Kp:Çoklu ilaca dirençli Klebsiella pneumoniae
- CAE:Cerrahi alan enfeksiyonu
- CAESAR:Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı
- CDC:Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
- Cps:Kapsüler polisakkarit
- CRAB:Karbapenem dirençli Acinetobacter baumannii
- CRE:Karbapenem dirençli enterobakterler
- CRKP: Karbapenem dirençli K.pneumoniae
- CSKP: Karbapenem duyarlı K.pneumoniae
- CRP: C-reaktif protein
- CRPA:Karbapenem dirençli Pseudomonas aeruginosa
- CT:Döngü eşik değeri
- DNA:Deoksiribo Nükleik Asit
- DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü
- ECDC:Avrupa Hastalık Önleme Kontrol Merkezi
- EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid
- ESBL:Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz
- EUCAST:Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi
- EVD:Ekstraventriküler drenaj
- EVİK:Enfeksiyona bağlı ventilatör ilişkili komplikasyon
- GES: Guina extended spektrum
- GIM: German imipenemase
- GSBL: Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz
- SHİİ: Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon
- H<sub>2</sub>S: Hidrojen sülfür

IAI: İntroabdominal enfeksiyon  
IMI: İmipenem hidrolizeng  $\beta$ -laktamaz  
IMP: İmipenem dirençli Pseudomonas  
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu  
KDE: Kan dolaşımı enfeksiyonu  
Kİ-KDE: Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu  
KPC: Klebsiella pneumoniae karbapenemaz  
LTD-KDE: Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu  
MagA: Mukoid ilişkili gen A  
MATE: Çoklu ilaç ve toksik bileşik bileşik ekstrüzyonu  
MBH-LTD-KDE: Mukozal bariyer hasarlı laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu  
MBL: Metallo-  $\beta$ -laktamazlar  
MDR-GNB: Çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakteriler  
MDRO: Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar  
MGE: Mobil genetik eleman  
MFS: Major kolaylaştırıcı süper ailesi  
MİK: Minimum inhibitör konsantrasyonu  
MRSA: Metisilin dirençli S.aureus  
NDM-1: New Delhi Metallo- $\beta$ -laktamaz  
NMC: Not metalloenzim karbapenemaz  
OM: Dış membran  
OmpF: Nonspesifik dış membran protein  
Omps: Por oluşturan proteinler  
OprD: Yüksek geçirgenlik kapasitesine sahip porin kanalı  
OVİP: Olası ventilatör ilişkili pnömoni  
OXA-48: Oksasilinaz-48  
PBP: Penisilin bağlayan protein  
PBS: Phosphate-buffered saline  
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
PDR: Tüm ilaçlara dirençli

PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi  
PNÖM: Pnömoni  
PTK: Perkütan transhepatik kateter  
RmpA: Mukoid fenotipin düzenleyicisi gen A  
RND: Direnç nodülasyon bölünme  
SFC: Serratia fonticola karbapenemaz  
SHİE: Sağlık hizmeti ilişkisi enfeksiyon  
SHV: Sulfhydryl variable  
SIM: Seoul imipenemaz  
SME: Serratia macescens enzim  
SPM-1: Sao Paulo metallo- $\beta$ -laktamaz  
TEM: Temoneira  
TNF: Tümör nekrozis faktörü  
ÜSE: Üriner sisten enfeksiyonu  
VIM: Verona integron encoded  
VİD: Ventilatör ilişkili durum  
VİSA: Vankomisine orta duyarlı S.aureus  
VİO: Ventilatör ilişkili olay  
VİP: Ventilatör ilişkili pnömoni  
VP: Voges-Proskauer  
VRE: Vankomisin dirençli enterokok  
VRSA: Vankomisin dirençli S.aureus  
YOVIP: Yüksek olası ventilatör ilişkili pnömoni  
XDR: Yaygın ilaç direnci

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nozokomiyal enfeksiyonlar olarak da bilinen hastane kökenli enfeksiyonlar, dünya genelinde önemli sağlık problemlerindendir (Hazard, von Cube, Kaier, & Wolkewitz, 2021). Hastane enfeksiyonları hastanede kalış süresini uzatır, morbidite ve mortaliteyi arttırır (Vincent, 2003). Nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi kaliteli ve güvenli sağlık hizmeti için gereklidir. El hijyeni, akılcı antibiyotik kullanımı yönetimi gibi enfeksiyon kontrol önlemleri ile hastane enfeksiyonları azaltılabilir (Mouajou, Adams, DeLisle, & Quach, 2022).

Bakteriyel antimikrobiyal direnç (AMD), bakterilerde ortaya çıkan değişikler yoluyla enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların etkisinin azalmasıyla sonuçlanan durumdur ve 21. yüzyılın önde gelen halk sağlığı sorunlarından biridir (Murray et al., 2022). Antibiyotik direnci sıklıkla Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında bildirilmektedir ve bu da hastane kökenli enfeksiyonların tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır (Ghai & Ghai, 2018).

Hastanelerde gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek ve hastaya gecikmeden uygun ampirik antimikrobiyal tedaviyi başlamak için yerel ve bölgesel sörveyans verileri önemlidir. Giderek artan antibiyotik direncinin önlenmesine katkı sağlamak ve hastaya en uygun ampirik antimikrobiyal tedaviyi erken başlamak amacıyla hastanemiz yoğun bakım ünitelerindeki hasta numunelerinde üremiş *Klebsiella pneumoniae* suşlarında, dirençten sorumlu karbapenemaz genlerinden bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 genlerinin belirlenmesi, mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Hastane Kökenli Enfeksiyonlar**

Nozokomiyal enfeksiyonlar olarak da bilinen hastane kökenli enfeksiyonlar, hastane başvurusunda olmayan hastaneye kabulden 48-72 saat sonra edinilmiş enfeksiyonlardır ve dünya genelinde önemli sağlık problemlerindedir (Hazard et al., 2021). Hastane kökenli enfeksiyonların dünya çapında prevalansı %3,0-%20,7, insidans oranı %5-%10' dur (Samuel et al., 2010). Yapılan bir çalışmada hastane kökenli enfeksiyonların tüm hastane enfeksiyonlarının %80'ini oluşturduğu; bu enfeksiyonların kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları (CAE), ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), hastane kökenli pnömoni (HKP) ve *Clostridium difficile* enfeksiyonları olduğu bulunmuştur (Ayers et al., 2007).

Hastane enfeksiyonları hastanede kalış süresini uzatır, morbidite ve mortaliteyi artırır (Vincent, 2003). Tedavi süresini uzatarak hem hastaların hem de sağlık merkezlerinin ilaç alımlarını arttırmaları ve aşırı maliyetlere neden olurlar (Gozel et al., 2021).

Yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda invaziv prosedürler daha fazla olduğundan ve daha hassas hasta grupları olduğundan hastane enfeksiyonu gelişme riski yüksektir (Mouajou et al., 2022). Gelişmiş ülkeler yoğun bakım hastalarında %5-10 oranında hastane kökenli enfeksiyon oranları bildirmişlerdir (Pittet et al., 2008). Gelişmekte olan ülkeler ise %50'ye varan hastane kökenli enfeksiyon oranları bildirmişlerdir (Iwuafor et al., 2016). Türkiye'de nörolojik yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada genel mortalite %60 bulunmuşken hastane kaynaklı enfeksiyonu olan hastalarda mortalite %69 bulunmuştur (Kölgelir, Küçük, Demir, Özçimen, & Demir, 2012). Hastane enfeksiyonunun ölüm riskini 1.69 kat arttırdığı bulunmuştur (Kölgelir et al., 2012).

#### **2.1.1 Hastane Kökenli Enfeksiyonların Patofizyolojisi**

Hastane kökenli enfeksiyonun gelişimi için iki patofizyolojik faktör gereklidir; patojen veya olası patojen mikroorganizma ile hastanın kolonizasyonu ve hastanın savunmasının azalması (Vincent, 2003). Yoğun bakımdaki hastalarda eşlik eden hastalık süreçleriyle bağışıklık savunmasının azalması yaygın görülür. İmmüsupresyon interlökin 10 ve tümör nekrozis faktörü (TNF) reseptörleri ve interlökin 1 reseptör antagonistleri gibi antiinflamatuvar mediyatörlerin salınımına bağlı olarak gerçekleşir (Döcke et al., 1997). Bu durum enfeksiyon gelişme riskini artırır (Asadullah et al., 1995).

Yoğun bakım hastalarında endotrakeal entübasyon; öksürme, hapşırma, mukosiliyer temizleme gibi lokal savunma faktörlerini azaltarak solunum yolu enfeksiyonuna zemin hazırlar.

Bakteriyel kolonizasyon hastanede kalışla ilişkilidir ve invaziv cihaz varlığı, uzun süreli veya tekrarlayan antibiyotik kullanımı nedeniyle yaygındır. Antibiyotikler hastanın normal florası üzerinde seçici baskı oluşturabilir ve florayı değiştirebilir, buna endojen kolonizasyon denir. Bu etki kullanılan antibiyotiğe veya antibiyotik kullanım süresine bağlı olarak değişir (Vincent, 2003). Eksojen kolonizasyon ise doğrudan temas, damlacık veya aerosol yayılımı ile gerçekleşebilir (Wang et al., 2001). Doğrudan temas sağlık personelinin veya hasta ziyaretçilerinin ellerinden veya kontamine çevre, ekipman, infüzetlerle gerçekleşebilir. Bulaş yolunu belirlemek bulaşı önlemek için gereklidir. Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Pseudomonas spp. ve Candida spp. gibi patojenler yaygın olarak orofarenks, gastrointestinal sistem ve idrar yollarında kolonizasyon yaparlar (Vincent, 2003).

### **2.1.2.Hastane Kökenli Enfeksiyonlarda Predispozan Faktörler**

Bilinen risk faktörleri arasında ileri yaş, immüsupresyon, altta yatan komorbiditeler, hastanede yatış süresi, hastaneye ziyaret sıklığı, invaziv prosedürler, mekanik ventilatör desteği, kalıcı cihazlar, yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalma, çevre hijyeni ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin eksikliği yer alır (Isigi, Parsa, Alasqah, Mahmud, & Kabir, 2023).

Hastanın hastane içi ek bir transferinin olmasının enfeksiyon gelişme riskinde % 9'luk artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Transfer sonucu hastanın diğer bulaşıcı hastalığı olan hastalarla, personelle veya kolonize yüzeylerle teması sonucu risk artar. Yoğun bakım ünitesine kabul sayısı ve hastane içi ölüm sayısı hastane kabulünden 48 saat sonra daha yüksektir. Hastanede kalış süresinin artması, vücut kitle indeksinin artması hastane enfeksiyonları için risk faktörlerindedir. Yaşlı hastalarda zayıflık ve immüsupresyonun fazla olması nedeniyle hastane enfeksiyonları görülme sıklığı yüksektir. COVID-19 enfeksiyonu gibi bulaşıcı hastalığı olan personel enfeksiyon riskini arttırmaktadır (Isigi et al., 2023).

**Tablo 1.** Hastane Enfeksiyonu İçin Predispozan Faktörler (Vincent, 2003)

HASTANE ENFEKSİYONU İÇİN PREDİSPOZAN FAKTÖRLER
<b>TEDAVİYLE İLGİLİ</b> Parantral nutrisyon Kan transfüzyonu Son antimikrobiyal tedavi İmmüsupresifler (örneğin kortikosteroidler) Stres ülseri profilaksisi Yatış pozisyonu
<b>İNVAZİV İŞLEMLERLE İLİŞKİLİ</b> Üriner kateter Endotrakeal veya nazal entübasyon Santral venöz kateterizasyon Nazogastrik tüp Ekstrakorporeal renal destek Cerrahi drenler Trakeostomi
<b>AKUT HASTALIKLA İLİŞKİLİ</b> Travma Cerrahi Yanık
<b>ALTTA YATAN HASTALIKLA İLİŞKİLİ</b> İlerlemiş yaş Yetersiz beslenme Alkolizm Ağır sigara içmek Kronik akciğer hastalığı Diyabet

### 2.1.3. Spesifik Nozokomiyal Enfeksiyonlar

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon(SHİE) tanımını yapabilmek için enfeksiyonun yatışta olmaması ve enfeksiyonun ilk saptandığı tarihin hastanın hastaneye yatışının 3.günü veya daha sonraki günlerinde olması gerekir. Hastanedeki hizmetle ilişkili hastada gelişen ancak taburculuk sonrası bulgu veren enfeksiyonlar ve sağlık personelinde meslekle ilişkili gelişen enfeksiyonlar da bu tanıma girer. Cerrahi işlem yapılan hastalarda 4 hafta, protez vb. yabancı cisim konulan hastalarda 90 gün içinde gelişen enfeksiyonlar da sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon olarak değerlendirilir.

**Tablo 2.** Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Tanıları (Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans rehberi, 2017)

<b>1-Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE)</b>
Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu
Aseptomatik bakteremik idrar yolu enfeksiyonu (ABIYE)
Üriner sistem enfeksiyonu
<b>2-Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE)</b>
Laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (LTD-KDE)
Mukozal bariyer hasarlı laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşımı enfeksiyonu (MBH-LTD-KDE)
<b>3-Cerrahi alan enfeksiyonu (CAE)</b>
Yüzeysel insizyonel CAE (Primer ve Sekonder)
Derin insizyonel CAE (Primer ve Sekonder)
Organ boşluk tipi CAE
<b>4-Ventilatör ilişkili olay (VİO)</b>
Ventilatör ilişkili durum (VİD)
Enfeksiyona bağlı ventilatör ilişkili komplikasyon (EVİK)
Olası ventilatör ilişkili pnömoni (OVİP)
Yüksek olası ventilatör ilişkili pnömoni (YOVİP)
<b>5-Pnömoni (PNÖM)</b>
Klinik olarak tanı konulan sağlık hizmeti ilişkili pnömoni (PNÖM1)
Spesifik laboratuvar bulguları ile tanı konulan pnömoni (PNÖM2)
Bağışıklık sistemi baskılanmış hastada gelişen pnömoni (PNÖM3)
<b>6-Santral sinir sistemi enfeksiyonu</b>
İntrakraniyal enfeksiyon
Menenjit veya ventrikülit
Menenjit olmaksızın spinal apse
<b>7-Kemik ve eklem enfeksiyonu</b>
Osteomyelit
Eklem veya bursa enfeksiyonu
Vertebral disk aralığı enfeksiyonu
<b>8-Göz, kulak, burun, boğaz veya ağız enfeksiyonu</b>
Konjktivit
Konjktivit dışında diğer göz enfeksiyonu
Otitis eksterna
Otitis media
Otitis interna
Mastoidit
Ağız boşluğu (ağız, dil veya dişeti ) enfeksiyonu
Sinüzit
Üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, larenjit, epiglotit
<b>9-Kardiyovasküler sistem enfeksiyonu</b>
Arteriyel veya venöz enfeksiyon
Endokardit
Miyokardit veya perikardit
Mediastinit
<b>10-Pnömoni dışında diğer alt solunum yolu enfeksiyonu</b>
Alt solunum yollarının diğer enfeksiyonu

Bronşit
<b>11-Gastrointestinal sistem enfeksiyonu</b>
Gastroenterit
Hepatit
Gastrointestinal kanal (özofagus, mide , ince ve kalın barsak,rektum) enfeksiyonu (gastroenterit ve apandisit hariç)
İntraabdominal enfeksiyon
Nekrotizan enterokolit
<b>12-Cilt-yumuşak doku enfeksiyonu</b>
Cilt enfeksiyonu
Yumuşak doku enfeksiyonu
Dekübit ülseri enfeksiyonu
Yanık enfeksiyonu
Meme apsesi veya mastit
Omfalit
İnfant püstülozis
Yenidoğanın sünnet yeri enfeksiyonu
<b>13-Üreme sistemi enfeksiyonu</b>
Endometrit
Epizyotomi enfeksiyonu
Kadın veya erkek üreme sisteminin diğer enfeksiyonları
Vajinal ‘cuff’ enfeksiyonu
<b>14-Sistemik enfeksiyon</b>
Dissemine enfeksiyon

#### 2.1.4. Hastane Kökenli Enfeksiyonlarda Genel Önleyici Stratejiler

Nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi kaliteli ve güvenli sağlık hizmeti için gereklidir. El hijyeni, akılcı antibiyotik kullanımı yönetimi gibi enfeksiyon kontrol önlemleri ile hastane enfeksiyonları azaltılabilir. Nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonunu azaltmaya yönelik diğer uygulamalar arasında kapalı infüzyon sisteminin kullanılması, intravenöz kateter bakımı uygulamaları, hemşire doktor sağlık personeli eğitimi yer alır. Nozokomiyal ventilatör ilişkili pnömoniye önlemeye yönelik uygulamalar arasında yatak başının yükseltilmesi, ağız hijyeni, ventilatörden en kısa sürede ayırmak yer alır. Kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonunu önlemede kapalı drenaj sisteminin kullanılması önerilmektedir (Mouajou et al., 2022).

El hijyeni temel, ucuz ve hastane enfeksiyonlarını azalttığı kanıtlanan en güçlü yöntemdir. El yıkama için alkol bazlı dezenfektan olmasa bile su ve sabun kolay ulaşılabilir. El kurutmak için kullanılan bez havlular kontaminasyon kaynağı olabileceğinden temiz kağıt havluların olmadığı ortamlarda havada kurutma önerilir (Mouajou et al., 2022).

## 2.2. Hastane Kökenli Enfeksiyonlarda Patojenler

Hastane kökenli enfeksiyonlara sebep olan çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar tüm dünyada sağlık sistemi için büyük tehdittir. En sık görülen hastane kökenli enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonu (İYE) , ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) , intraabdominal enfeksiyonlar (IAI) ve kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır (KDE). Gram negatif basillerden Enterobacterler (özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Acinetobacter baumannii* bu enfeksiyonlara sebep olur. Karbapenemler, kolistin ve tigesiklin bu mikroorganizmaların sebep olduğu bazı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat karbapenemlerin aşırı kullanımı karbapenem direncine sebep olmuştur ve karbapenem dirençli enterobakterler (CRE), karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* (CRAB), karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) hastane kökenli enfeksiyonların yaygın nedenleri olmuştur. CRE ilişkili enfeksiyonların tedavi seçenekleri kısıtlıdır ve özellikle yoğun bakım hastalarında yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (Cruz-López et al., 2022). Antibiyotiğe dirençli bakteriler Avrupa Hastalık ve Kontrol Merkezi'nin (ECDC) tahminlerine göre, 2015 yılında Avrupa'da 600.000 enfeksiyona ve 27.000 atfedilebilir ölüme sebep olmuştur. Hem vaka sayısı hem de atfedilebilir ölümlerin neredeyse %70'i, çoklu ilaca dirençli Gram-negatif bakterilerden (MDR-GNB) oluşmaktadır (Paul et al., 2022).

Hastane kökenli enfeksiyonlara sebep olabilen Gram pozitif bakteriler metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine orta duyarlı ve dirençli *S. aureus* (VISA, VRSA), vankomisine dirençli enterokoklardır (VRE) (Kurt, Gündeş, & Geyik, 2013).

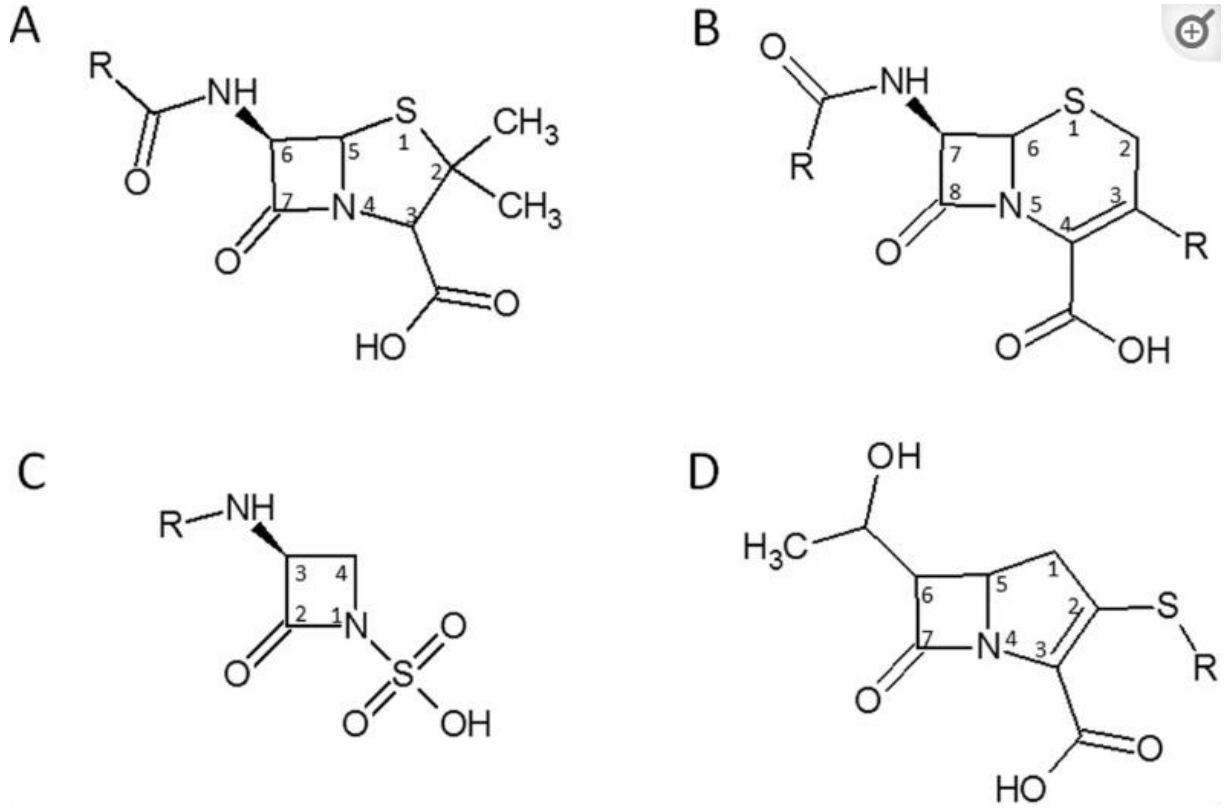
Ülkemizde Kılınç ve arkadaşlarının 2014-2015 yılları arasında yaptığı çalışmada kan kültürlerinde üreyen Gram negatif bakteriler sırasıyla *E. coli* (%32,1) *Acinetobacter spp.* (%26,1), *K. pneumoniae* (%17,1) ve *P. aureuginosa*(%9,5) olarak bulunmuştur. Kan kültürlerinde üreyen *E. coli* izolatlarının % 38 i, *K. pneumoniae* izolatlarının %62 si *P. aureuginosa* izolatlarının %63 ü, *Acinetobacter spp.* izolatlarının %86 sı yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir (KILINÇ et al., 2016).

Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ), Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'nın (CAESAR) 2023'te yayınladığı Avrupadaki antimikrobiyal direnç sürveyansı raporuna göre Türkiye'de *K. pneumoniae* da üçüncü kuşak sefalosporin direnci 2017 yılında %72 iken 2021 yılında %75.4, karbapenem direnci 2017 yılında %32.5 iken 2021 yılında %49.1, kinolon direnci 2017 yılında %61.1 iken 2021 yılında 68.6, aminoglikozid direnci 2017 yılında %44.6 iken 2021 yılında %43.2, kombine üçüncü kuşak sefalosporin, kinolon, aminoglikozid direnci

2017 yılında 38.9 iken 2021 yılında 38.7 olarak bildirilmiştir (Prevention, Control, & Organization, 2023).

### **2.3. Beta-laktam antibiyotikler**

Klinik açıdan önemli  $\beta$ -laktamlar penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlardır. Penisilinler ve sefalosporinler, C-3 ve C-4 pozisyonlarında bir karboksil grubu içeren sırasıyla beş ve altı üyeli halkalara kaynaşmış  $\beta$ -laktam halkasına sahiptir. Bu iki grup antibiyotikler Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı etkinlik gösterir. Monobaktamlar, kaynaşmış bir halka sistemi içermez ve penisilinler ve sefalosporinlerde bulunan karboksilat grubunun benzer pozisyonunda bağlı sülfonik asit grubuna sahip  $\beta$ -laktam halkası vardır. Monobaktamlar aerobik Gram-negatif patojenlere karşı etkinlik gösterir. Karbapenemler Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı güçlü, geniş etki spektrumuna sahiptir. Karbapenemler, C-1'de kükürtün yerini alan bir karbona sahip olan ve aynı zamanda C-2 ile C-3 arasında bir çift bağ içeren, penisilin benzeri beş üyeli bir halkaya kaynaşmış bir  $\beta$ -laktam halkasından oluşur. Karbapenemler bir çok  $\beta$ -laktamazlar tarafından inaktivasyona karşı dirençlidirler, aktif bölge serin ile reaksiyona girerek ve uzun ömürlü bir açıl-enzim ara maddesi oluşturarak birçok  $\beta$ -laktamaz için inhibitör görevi görür . Fakat son yıllarda, A sınıfı karbapenemazlar ve B sınıfı metalo- $\beta$ -laktamazlar da dahil, karbapenemleri hidrolize edebilen  $\beta$ -laktamazlar, giderek artan bir direnç kaynağı haline gelmiştir (Palzkill, 2013).



**Şekil 1.** Betalaktam Antibiyotiklerin Çekirdek Yapısı A. Penisilin çekirdek yapısı B. Sefalosporin çekirdek yapısı C. Monobaktam çekirdek yapısı D. Karbapenem çekirdek yapısı

#### 2.4. Antimikrobiyal Direnç

Bakteriyel antimikrobiyal direnç (AMD), bakterilerde ortaya çıkan değişiklikler yoluyla enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçların etkisinin azalmasıyla sonuçlanan durumdur ve 21. yüzyılım önde gelen halk sağlığı sorunlarından biridir. Bazıları tarafından eleştirilse de Birleşik Krallık Hükümeti tarafından görevlendirilen Antimikrobiyal Direnç İncelemesi, AMD'nin 2050 yılına kadar yılda 10 milyon insanı öldürebileceğini öngörmektedir. 2019 yılında 88 patojen- ilaç kombinasyonu ile yapılan çalışmada ilaca dirençli enfeksiyonlar ile ölüm küresel yük tahmini 4.95 milyondur ve bu ölümlerin 1.27 milyonu direk ilaç direnci ile ilişkilendirilmiştir. DSÖ tarafından 2019 yılında AMD yüküne katkıda bulunan öncelikli altı patojen; *E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olarak belirlenmiştir. DSÖ ve birçok araştırmacı AMD'nin küresel ve koordineli eylem planı gerektiren acil bir durum olduğu konusunda hemfikirdir (Murray et al., 2022). DSÖ'nün 2024'te yayınladığı bakteriyel öncelikli patojen listesinde kritik seviyede patojen grupta CRAB, üçüncü kuşak sefalosporin dirençli Enterobacterales, karbapenem dirençli Enterobacterales, rifampisin dirençli *Mycobacterium tuberculosis*, yüksek riskli grupta florokinolon dirençli

Salmonella typhi, florokinolon dirençli Shigella spp., vankomisin dirençli Enterococcus faecium, CRPA, florokinolon dirençli non-typhoidal Salmonella, üçüncü kuşak sefalosporin veya florokinolon dirençli Neisseria gonorrhoeae, MRSA, orta riskli grupta makrolid dirençli grup A streptokoklar, makrolid dirençli Streptococcus pneumoniae, ampisilin dirençli Haemophilus influenzae, penisilin dirençli grup B streptokoklar yer almaktadır (Organization, 2024). DSÖ, Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü desteği ile her yılın 18-24 Kasım haftası 2015'ten beri 'Dünya Antimikrobiyal Farkındalık Haftası' olarak anılmaktadır (Ödemiş, 2023).

Ocak 2008 tarihinde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve ECDC tarafından üç farklı tipte AMD paterni belirlenmiştir. Çoklu ilaca dirençli organizmalar (MDRO'lar), birden fazla antimikrobiyal maddeye karşı in vitro dirençleri sonucu bu şekilde adlandırılmışlardır. Klinik uygulamada üç ve üzeri grup antibiyotiğe dirençli bakterileri ifade etmektedir. XDR, 'aşırı ilaç direnci', 'yaygın ilaç direnci', 'aşırı ilaca dirençli' ve 'yoğun ilaca dirençli' gibi birkaç farklı terimin kısaltması olarak kullanılmakta ve bakteri izolatlarının yalnızca bir veya iki antimikrobiyal kategorideki ilaçların dışındaki antibiyotik gruplarına karşı direncini ifade etmektedir. Tüm ilaçlara direnç, pan drug rezistan (PDR) tüm antibiyotik gruplarına karşı direnci ifade etmektedir (Magiorakos et al., 2012).

#### **2.4.1 Karbapenemlere Direnç Mekanizmaları**

Karbapenemler, tienamisin derivesi olup *Streptomyces cattleya*' dan üretilmiştir. Karbapenemler, bakterilerde hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösteren en geniş spektrumlu  $\beta$ -laktam grubu antibiyotiklerdir. Yüksek etkinliği sebebiyle geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL) üreten Enterobacteriaceae ve diğer üçüncü kuşak sefalosporine dirençli Gram negatif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde 1990'ların ortalarından bu yana kullanımı giderek artmıştır. Karbapenem kullanımının aşırı artması karbapenem direncinin artmasına yol açmıştır. DSÖ tarafından yeni antimikrobiyal ilaç geliştirilmesine öncelikle ihtiyaç duyulan en kritik üç patojen karbapenem dirençli *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* ve *A. baumannii* olarak belirlenmiştir (Ödemiş, 2023) .

Karbapenemler geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (GSBL) ve metalo- $\beta$ -laktamazlar (MBL) gibi çoğu  $\beta$ -laktamaza karşı koruma sağlayan bir  $\beta$ -laktam halkasına sahip benzersiz bir yapıya sahiptir (Codjoe & Donkor, 2017) . 1970'lerin sonunda tanımlanmışlardır (Bassetti, Nicolini, Esposito, Righi, & Viscoli, 2009) .

Karbapenem direnci bakteri türünün özelliği olarak tüm izolatlarında görülen doğal (intrinsik) direnç mekanizmaları, sonradan kazanılmış direnç mekanizmaları veya her iki yolla gelişebilmektedir. Örneğin *P.aeruginosa* dış membran porin kanallarının sayısı ve yapısal özelliği nedeniyle ertapeneme doğal dirençlidir. Bir bakteride doğal direnç olması farklı direnç mekanizmaları gelişme riskini arttırmaktadır. Kazanılmış direnç, bakteride sonradan gelişen mutasyonlar yoluyla veya mobil genler aracılığıyla önceden duyarlı olduğu antibiyotiklere direnç gelişmesidir. Kazanılmış direnç, porin kanallarının yetersiz çalışmasına veya efluks pompalarının aşırı çalışmasına yol açan mutasyonlar, antibiyotiğin enzim hedeflerine yönelik mutasyonlar, direnç gen kaseti kazanımları ve mutasyonel değişiklikler ile intrinsik direnç determinantlarının yeniden düzenlenmesine yol açan mutasyonlar yoluyla gelişebilmektedir (Tamma et al., 2022),(Aurilio et al., 2022).

Karbapenemlere direnç mekanizmaları dört başlık altında toplanabilir:

- Geçirgenliğin azalması
- Efluks pompa ekspresyonunun artması
- Antibiyotik hedef yapısında mutasyon ve transformasyon
- Hidrolitik enzimler ile antibiyotikte modifikasyon (Aurilio et al., 2022).

#### **2.4.1.1. Geçirgenliğin azalması**

Gram negatif bakterilerin dış membranı (OM) lipopolisakkaritler, lipoproteinler, fosfolipidler ve  $\beta$ -barrel porinlerden oluşan eşsiz bir mimariye sahiptir. Bariyer görevi gören OM, antibiyotikler ve safra asidi gibi toksik bileşiklerin taşınmasını önlemektedir. Moleküler ağırlığı 600 daltondan fazla olan kimyasal bileşikler Gram negatif bakterilerin dış membranından genellikle geçemezler. Bu membran yapısı yeni antimikrobiyal ajan geliştirilmesindeki güçlüklerdendir (Ghai & Ghai, 2018).

Dış membran, por oluşturan proteinler (Omps) aracılığıyla oldukça hidrofobik bir lipit çift katmanının birleşmesiyle oluşturulan, belirli boyutlardaki moleküllerin geçişine izin veren seçici geçirgen bariyer görevi görür.  $\beta$ -laktamlar gibi küçük hidrofilik ilaçlar hücre içine ulaşmak için por oluşturuucu porinleri kullanırken, makrolidler ve diğer hidrofobik ilaçlar lipit çift katmanı boyunca geçiş sağlar. Porinlerin sayısı, şekli ve kalitesi Gram negatif bakteri türleri arasında farklılık gösterir ve mutasyon ile değişebilir (Ghai & Ghai, 2018). Örneğin *P. aeruginosa* 'da yüksek geçirgenlik kapasitesine sahip porin kanallarının (OprD) azalmış ekspresyonuna bağlı olarak AMD ortaya çıkabilir. Porin kanalı OprD, küçük peptitlerin,

imipenemin ve bazik aminoasitlerin hücre içine geçişine izin veren *P. aeruginosa*'nın spesifik dış membran proteini. İmipenem için OprD kaybı ilacın bakteri hücre içine girişini azalttığı için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerini artırır (Tenover, Nicolau, & Gill, 2022).

$\beta$ -laktamların bakteri hücrelerine girişinde rol alan nonspesifik dış membran proteini olan OmpF 'nin kaybı veya mutasyonu, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella aerogenes* gibi birçok Gram negatif bakterinin  $\beta$ -laktam direncinden sorumludur (Ödemiş, 2023). Aynı mekanizma ile *K. pneumoniae*'da OmpK35 ve OmpK36 porinleri karbapenem direncinde rol oynamaktadır (Ghai & Ghai, 2018).

#### 2.4.1.2 Eflüks pompa ekspresyonunun artması

Eflüks pompa proteinleri ilk olarak Gram negatif bakterilerde tanımlanmıştır fakat Gram pozitif bakterilerde de bulunurlar. Eflüks pompa proteinleri iyonların ve besinlerin hücre içine alınmasını, antibiyotiklerin ve metabolik son ürünlerin hücre dışına atılmasını, bakterilerin birbirleriyle ve çevreleriyle etkileşimini düzenleyen, sitoplazmik membranda bulunan transport protein ailesidir (Li, Plésiat, & Nikaido, 2015), (AlMatar, Albarri, Makky, & Köksal, 2021).

Enerji bağımlı ilaç eflüksü 1970'lerde başlangıçta memeli hücrelerinde P-glikoprotein ile daha sonra tetrasiklinlere dirençli *E. coli* izolatlarında Tet proteinleri ile keşfedildi. 1990'ların başlarında *E. coli* ve *P. aeruginosa*'daki direnç nodülasyon bölünme (RND) süper ailesi tarafından temsil edilen MDR pompalarının keşfi direnç mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlamıştır. Sonrasında halk sağlığını ilgilendiren çok sayıda bakteri türünde örneğin; *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* türlerinde (ESKAPE ) MDR pompalarının tanımlanması ve karakterizasyonu artmıştır (Li et al., 2015).

Eflüks pompa proteinleri, protein dizilerine dayalı sınıflandırılmıştır. Özellikle bakterilerde önemli olan önde gelen eflüks pompa protein aileleri şu şekildedir:

- Direnç nodülasyon bölümü (Resistance Nodulation Division; RND) süper ailesi (*E. coli* AcrAB-TolC, *P. aeruginosa* MexAB-OprM, *A. baumannii* AdeB-Ab, *N. gonorrhoeae* MtrD-Ng )
- Çoklu ilaç ve toksik bileşik ekstrüzyonu (multidrug and toxic compound extrusion;MATE) (*E. coli* MdtK)
- Küçük çoklu ilaca direnç (small multidrug resistance; SMR)

- Majör kolaylaştırıcı süper ailesi (majör facilitator superfamily; MFS) (*E. coli* EmrB)
- ATP bağlama kaseti (ATP-binding cassette; ABC) (*E. coli* MacB) (Li et al., 2015).

Aktif efluks pompası antibiyotiği etki alanından aktif olarak hücre dışına atarak hedefe ulaşmasını ve etki göstermesini önler. *P. aeruginosa*, *N. gonorrhoeae* ve *E. coli*'deki  $\beta$ -laktam direncinden sorumlu mekanizmadır. Bu pompalarda mutasyon veya gen düzenlenmesi ile ekspresyonlarının artması sonucu etkinlikleri artar. Direnç genlerinin kazanılması, birikmesi ve yayılması plazmidlere, integratif konjugatif elemanlara, intaselüler veya intraselüler DNA hareketliliğini sağlayan mobil genetik elemanlara (MGE; transpozonlar, gen kasetleri, integronlar, insersiyon sekansları) bağlı ortaya çıkar ve direnç geni bakteriler arasında yayılır (AlMatar et al., 2021), (Partridge, Kwong, Firth, & Jensen, 2018).

#### **2.4.1.3 Antibiyotik hedef yapısında mutasyon ve transformasyon**

Karbapenemler bakterisidal aktivitelerini peptidoglikan sentezinde rol oynayan spesifik penisilin bağlayan proteinlerine (PBP) bağlanıp hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterir. Karbapenemlerin ana enzim hedefi bakteriyel hücre duvarı sentezi sırasında transpeptidaz inhibisyonudur. Transpeptidasyon yoluyla, karboksipeptidaz ve transpeptidaz enzimlerinden oluşan PBP'ler tarafından, peptidoglikan sentezinde kovalent bağ oluşturulur (Codjoe & Donkor, 2017).

Hedef PBP yapısında transformasyon veya mutasyon ile gelişen karbapenem direnci nadiren *A. baumannii*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarında görülebilmektedir. Bu mekanizma ile karbapenem direnci nadir görülür. Daha çok stafilokokal metisilin ve diğer  $\beta$ -laktam direncinde, viridans streptokok ve *S. pneumoniae* suşlarının penisilin ve sefalosporin direncinde bu mekanizma görülür (Aslam et al., 2020).

#### **2.4.1.4 Hidrolitik enzimler ile antibiyotikte modifikasyon**

Antibiyotiklerin hidroliz yoluyla modifikasyonu en önemli antibiyotik direnci mekanizmasıdır.  $\beta$ -laktam halkasındaki amid bağını hidrolize eden enzimler yani  $\beta$ -laktamazlar, penisilinazlar, sefalosporinazlar, geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (ESBL), metallo-beta-laktamazlar (MBL) ve diğer karbapenemazları kapsamaktadır (Paul et al., 2022), (Palzkill, 2013). Bakterilerde mutasyona aşırı eğilim olması, DNA kopyalama hatalarını düzeltme görevi yapan DNA tamir mekanizmalarının yeterli çalışmaması ve bir kez mutasyon geçirdikten sonra tekrarının daha kolay olması sonucunda hidrolitik enzim sayıları artarak devam etmektedir. (Codjoe & Donkor, 2017).

Günümüzde 1000' i aşkın  $\beta$ -laktamaz enzimi bulunmaktadır.  $\beta$ -laktamaz enzimleri Gram negatif bakterilerde bakterinin dış zarını spesifik dış zar proteinleri (OMP'ler) yoluyla geçerek periplazmik aralıkta bulunurken, Gram pozitif bakterilerde sentezlenip hücre dışına salınır.  $\beta$ -laktamaz enzimleri genetik olarak ekstrakromozomal (transpozon, plazmid) ve kromozomal olarak kodlanır. Ayrıca integronlarda yer alabilir ve integronlarla çoğul dirençli bölgeler taşınır. Kromozomal direnç *Serratia spp.*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* ve *Citrobacter freundii*'de görülürken plazmid kaynaklı direnç ise *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de görülmektedir (Bradford, 2001).

## 2.5. Beta-laktamazların sınıflandırılması

1929'da penisilinin keşfi ve sonrasında 1940'ta klinik uygulamaya girmesi ile bakteri enfeksiyonlarını tedavi için önemli adım atılmış oldu. Gram negatif bakterilerin  $\beta$ -laktam antibiyotikleri etkisiz hale getirebileceği başlıca direnç mekanizmalarından biri olan  $\beta$ -laktamazların ilk sınıflandırması sefalosporinler için yüksek hidroliz oranlarına sahip beta-laktamazları penisilin hidrolize edici aktiviteye sahip penisilinazlardan ayırmak için yapılmıştır. Moleküler yapı sınıflandırmaları ilk olarak 1980 yılında Ambler tarafından yapılmıştır (Akhtar, Fatima, & Khan, 2022).

Bu günlerde tahmini olarak 2.800 eşsiz protein içeren bu iyi çalışılmış enzimler, başlangıçta çevresel kaynaklarda ve muhtemelen bir bakteriyi doğal olarak oluşan  $\beta$ -laktamların saldırısından korumak için ortaya çıkmıştır (Bush, 2018). Şu anda, çok sayıda çalışmanın gerçekleştirildiği 300'ün üzerinde beta-laktamaz enzimi tarif edilmiştir (Majiduddin, Materon, & Palzkill, 2002).

$\beta$ -laktamaz enzimi ilk 1940'ta İngiltere'de penisilinaz (şimdiki adı kromozomal AmpC) olarak tanımlanmıştır (Bush, 2018). Günümüzde  $\beta$ -laktamazlar substratların degradasyonu, inhibitörlere duyarlılık, molekül ağırlıkları ve izoelektrik nokta gibi fiziksel ve işlevsel durumlarına göre fonksiyonel (Bush, Jacoby ve Medeiros) ve aminoasit dizilimlerine göre yapısal (Ambler) olarak iki şekilde sınıflandırılır (Bush & Jacoby, 2010).

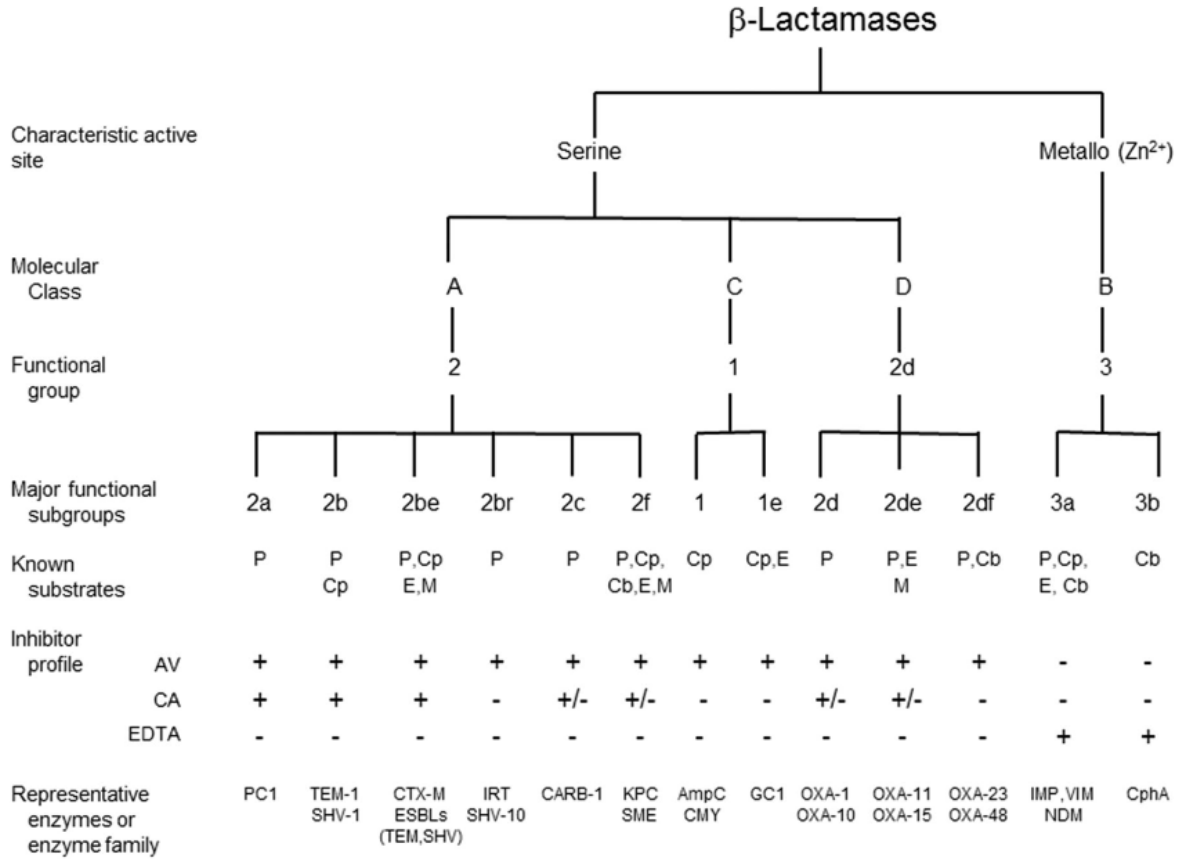
Ambler'in moleküler sınıflandırmasında A,B,C ve D sınıfı olmak üzere dört ana grup vardır. Moleküler sınıflardan A,C ve D sınıfı  $\beta$ -laktamazlar aktif bölgelerinde serin aminoasiti bulundururken, B sınıfı  $\beta$ -laktamazlar aktif bölgesinde çinko bulunduran metaloenzimlerdir. Karbapenemazlar en az bir karbapenemi belirgin olarak hidrolize eden  $\beta$ -laktamazlardır. Karbapenemazlar A,B ve D grubunda yer alabilir (Bush & Jacoby, 2010).

İlk olarak 1989'da Bush tarafından önerilen, 1995'te genişletilen Bush-Jacoby fonksiyonel sınıflamasında üç ana sınıf vardır. Grup 1'de yer alan enzimler, genellikle *Enterobacteriaceae* veya bazı mikroorganizmaların kromozomları ile kodlanan sefalosporinazlardır ve moleküler sınıflandırmada sınıf C'ye karşılık gelir. Çoğunlukla klavulanik asit ile inhibisyona dirençlidirler. A sınıfı sefalosporinazların tersine aztreonama yüksek afiniteleri vardır. Grup 1 enzimlerinin bazılarında, sefoksitine aktivite eksikliği, klavulanik asit veya tazobaktam ile inhibisyon veya seftazidime değil sefotaksime direnç üretilmesi gibi alışılmadık özellikler vardır. *Enterobacter cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* ve *P. aeruginosa* dahil birçok mikroorganizmada AmpC ekspresyonu düşüktür fakat ampisilin, amoksisilin, imipenem ve klavulanik asit gibi belirli  $\beta$ -laktamlara maruz kalındığında indüklenbilir (Bush & Jacoby, 2010).

Grup 2'de yer alan enzimler, son 20 yılda artan ESBL tanımlamaları nedeniyle en büyük  $\beta$ -laktamaz grubunu temsil eden grup 1 haricindeki serin  $\beta$ -laktamazlardır. Grup 2'deki enzimler inhibitörlere dirençlidirler, moleküler sınıflandırmada sınıf A ve D ye karşılık gelir. Alt grup 2a penisilinazlar, nispeten sınırlı bir hidrolitik aktivite spektrumuna sahip Gram pozitif bakterilerde (stafilokoklar ara sıra enterokoklar) baskın  $\beta$ -laktamazlardır. Alt grup 2b  $\beta$ -laktamazlar, penisilinleri ve sefaloridin ve sefalotin gibi erken sefalosporinleri kolaylıkla hidrolize eden çoğunlukla Gram negatif bakterilerdeki geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlardır, klavulanik asit ve tazobaktam tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir. Bunlar arasında 1970'lerde ve 1980'lerin başında tanımlanan en yaygın plazmid aracılı  $\beta$ -laktamazlar olan TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 enzimleri yer alır. Alt grup 2be ESBL'leri içerir. Bu geniş spektrumlu (TEM,SHV türevi) enzimlerdir. KPC enzimlerini de içeren plazmid kodlu alt grup 2f  $\beta$ -laktamazlar gibi grup 2'nin birçok alt grubu vardır (Bush & Jacoby, 2010). Yeni bir isimlendirme, moleküler ve biyokimyasal sınıflandırmaları çoğu  $\beta$ -laktamazı tanımlayan 17 fonksiyonel grupta birleştirir (Bush, 2018).

Grup 3 enzimler, hem yapısal hem işlevsel olarak farklı metalo-beta-laktamazlardır. Moleküler sınıflandırmada sınıf B'ye karşılık gelirler. Aktif bölgelerinde çinko iyonuna ihtiyaç duymaları onları yapısal olarak farklı yapar. Serin  $\beta$ -laktamazların aksine, metalo-beta-laktamazların monobaktamlara karşı afinitesi veya hidrolitik kapasitesi zayıftır ve klavulanik asit veya tazobaktam tarafından inhibe edilmezler, EDTA, dipikolinik asit gibi metal iyon şelatörleri ile inhibe olurlar. Metalo-beta-laktamazlar başlangıçta Gram pozitif ve *Bacteroides fragilis*, *Stenotrophomonas maltophilia* gibi bazı Gram negatif basillerde kromozomal enzimler

olarak tanımlanmış aktarılabılır elementler ile sayıları ve konakları artmıştır. (Bush & Jacoby, 2010).



**Şekil 2.** β-laktamazlar Arasındaki Moleküler ve Fonksiyonel İlişkiler

AV, avibaktam; CA, klavulanik asit; Cb, karbapenem; Cp, sefalosporin; E, genişletilmiş spektrumlu sefalosporin; M, monobaktam; P, penisilin

(Bush, 2018).

## 2.6. Karbapenemazların moleküler sınıflandırması

Karbapenemazlar, penisilinleri, sefalosporinleri, monobaktamları ve karbapenemleri hidrolize etme yetenekleri olan β-laktamazlardır. Ambler moleküler sınıflandırmasına göre A,B ve D sınıfı β-laktamazlar karbapenemazlardır. A ve D sınıfı enzimler aktif bölgesinde serin içeren hidrolitik mekanizmaya sahipken, B sınıfı enzimler aktif bölgesinde çinko içeren metalo-β-laktamazlardır. (Queenan & Bush, 2007).

Karbapenemazları kodlayan genler genellikle, aynı türler arasında vertikal olarak kromozomal ve farklı suşlar ve türler arasında horizontal olarak aktarılan plazmidler üzerinde bulunur. Plazmidlerin içinde, karbapenemaz genleri sıklıkla transpozonlar ve integronlara yerleştirilen mobil gen kasetleri gibi daha küçük mobil genetik elementlerle aktarılır.

Plazmidler ile taşınan karbapenemaz direnç genleri, bakteriler arasında daha kolay ve hızlı yayılır (David et al., 2020).

**Tablo 3.** Karbapenemazların Moleküler Sınıflandırma Şeması (Aslam et al., 2020).

Sınıflandırma	Enzimler	Mikroorganizmalar
<b>Sınıf A</b>	SME, NMC, KPC, IMI, GES	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. Aeruginosa</i>
<b>Sınıf B</b>	VIM, SPM, GIM, IMP	<i>Acinetobacter species</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Alt sınıf B1	VIM-2, IMP-1, SPM-1, CcrA VE BcII	
Alt sınıf B2	Sfh-1, CphA	
Alt sınıf B3	Gob-1, FEZ-1, CAU-1 & L1	
<b>Sınıf D</b>	OXA	<i>Acinetobacter türleri</i>

### 2.6.1. Sınıf A karbapenemazlar

Sınıf A karbapenemazlar yaklaşık 40 yıl önce klinik örneklerden elde edilmiş *E. cloacae*, *Klebsiella spp.* ve *Serratia marcescens* izolatlarında sporadik olarak tek veya küçük salgınlar şeklinde ortaya çıkmıştır. Bu enzimi eksprese eden bakterilerde imipenem azalmış duyarlılık vardır. Sınıf A karbapenemazlar *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), *Serratia marcescens enzyme* (SME), *Not metalloenzyme carbapenemase* (NMC)/ *Imipenem-hydrolysing  $\beta$ -lactamase* (IMI), *Serratia fonticola carbapenemase* (SFC) enzimlerini içerir. Bu enzimlerin penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve aztreonam dahil  $\beta$ -laktam antibiyotikleri hidroliz etme yeteneği vardır ve klavulanik asit ve tazobaktam tarafından inhibe edilirler. Guiana extended spectrum (GES)  $\beta$ -laktamazlar başlangıçta bir genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamazlar (GSBL) ailesinin üyesi olarak tanımlansa da daha sonra düşük imipenem hidrolizi yeteneğine sahip oldukları keşfedildiğinde A sınıfı karbapenemaz ailesinin üyesi olarak tanımlanmıştır (Aslam et al., 2020) , (Iraz et al., 2014) , (Tamma et al., 2017).

Bu grup içerisinde en yaygın bulunan KPC, *K. pneumoniae* suşlarında plazmid aracılı olarak yayılır. KPC çoğunlukla *K. pneumoniae* 'da bulunur fakat *Salmonella spp.* ve *Enterobacter spp.* 'lerde de bulunduğu gösterilmiştir. İlk KPC enzimi 1996 yılında Amerika Kuzey Carolina'da bulunmuştur, günümüze kadar 13 KPC enzimi tespit edilmiştir. KPC enzimi kromozomal değil plazmid aracılı yayılır. KPC ailesi plazmidlerle taşındığı için ve direnç genlerini en çok aktarma ve biriktirme özelliği ile ünlü olan *K. pneumoniae* 'da bulunduğu için yayılım potansiyeli fazla küresel bir sağlık sorunudur. KPC'nin endemik olduğu ülkeler: İsrail,

Amerika Birleşik Devletleri, Yunanistan, Latin Amerika ve Doğu Asya'dır (Aslam et al., 2020), (Iraz et al., 2014) , (Tamma et al., 2017).

KPC'lerin yaygın olduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde, yeni  $\beta$ -laktamaz inhibitörleri avibaktam, vaborbaktam ve relebaktamın kullanılmaya başlamasından sonra hastalarda iyileşme görülmüştür. Bu yeni  $\beta$ -laktamazların her biri, KPC'nin güçlü inhibisyonunu sağlayarak kombinasyondaki  $\beta$ -laktamın (seftazidim, meropenem ve imipenem-silastatin) KPC üreten patojenlere karşı aktivitesini geri kazandırır (Shields & Doi, 2020). Yunanistan' da yapılan bir çalışmada seftazidim-avibaktam kullanımının artmasıyla MBL'ler bazı hastanelerde en yaygın karbapenemaz olan KPC'nin yerini almıştır (Papadimitriou-Olivgeris et al., 2019).

### 2.6.2. Sınıf B karbapenemazlar

Aktif bölgelerinde çinko iyonu içeren metallo enzimlerdir. Metallo- $\beta$ -laktamazlar (MBL) karbapenemleri enzim aktif bölgesindeki çinko ile  $\beta$ -laktamların etkileşimine bağlı olarak hidrolize ederler,  $\beta$ -laktamazlara (avibaktam, relebaktam, vaborbaktam) dirençlidirler ancak metal iyon şelatörleri ile inhibe olurlar. MBL'lar karbapenemlere ek olarak penisilinleri ve sefalosporinleri hidrolize eder fakat aztreonamı hidrolize edemez. Aztreonama enzimler zayıf ve verimsiz şekilde bağlandığından hidrolize edilemezler. MBL üreten suşların çoğunda, ESBL, AmpC  $\beta$ -laktamaz veya aztreonamı hidrolize edebilecek diğer  $\beta$ -laktamazlar da birlikte üretilir. Aztreonamın hidrolizden kaçma özelliğinden yararlanmak için son araştırmalarda,  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü ile kombine edilerek bakterisidal aktivitede artış gösterilmiştir. Bu yaklaşımla, seftazidim-avibaktam gibi bir  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz inhibitörü, ESBL ve AmpC  $\beta$ -laktamazları inhibe ederken aztreonam, MBL aracılı hidrolizden kaçarak bakterisidal etkilerini gösterirler. İntrinsik olarak MBL üreten *S. maltophilia*'da ve New Delhi metallo-beta-laktamase (NDM) üreten Enterobacteriaceae'da bu sinerjik etki rapor edilmiştir (Shields & Doi, 2020) .

MBL'lar hidroliz aktivitelerini  $Zn^{+2}$  iyonlarının  $\beta$ -laktamlarla etkileşimi sonucu gerçekleştirdikleri için, ortamda  $Zn^{+2}$  gibi divalen katyonlar için şelatör olan Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) bulunduğu hidrolizi gerçekleştiremezler. MBL'lar  $\beta$ -laktamazların kalorimetrik indikatörü bir  $\beta$ -laktam molekül (sefalosporin) olan nitrosefini de hidroliz edememektedirler. En yaygın MBL' lar arasında NDM, İmipenem-resistant Pseudomonas (IMP) MBL, Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -laktamase (VIM), German imipenemase (GIM) ve Seoul imipenemase (SIM) yer alır. Bu enzimler çeşitli integron

yapılarında bulunan genler tarafından kodlanır ve gen kasetlerine dahil edilir (Codjoe & Donkor, 2017).

Sınıf B MBL'ların B1, B2, B3 olmak üzere 3 alt sınıfı vardır. Klinik olarak önemli olan B1 alt sınıfıdır (Aslam et al., 2020) MBL'lar ilk olarak *Aeromonas spp*, *S. maltophilia* ve *Bacillus cereus* gibi çevresel ve fırsatçı patojen olan bakterilerde kromozomal olarak gösterilmiştir. Bu bakteriler fırsatçı patojeniktir fakat *S. maltophilia* sık sık hastane kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkilendirilirken diğerleri kromozomal MBL 'ler kolay transfer edilemediği için nozokomiyal enfeksiyonlarla sıklıkla ilişkili değildirler. Gen kasetlerindeki çeşitli integronlarda bulunan VIM, GIM, SIM ve IMP enzimlerini içeren metallo- $\beta$ -laktamazlar, kromozomal MBL'ların aksine kazanılmış ve transfer edilebilir aile üyelerinin yayılımını arttırmaktadır. İntegronlar transpozon veya plazmidler ile birleştiğinde bakteriler arası yayılım çok kolay olur. İlk kez 1990 yılında transfer edilebilir imipenem direnci Japonya'da *P.aeruginosa* suşunda sonrasında *B. fragilis* suşunda saptanmıştır (Codjoe & Donkor, 2017).

MBL'ler ilk olarak elli yıldan fazla bir süre önce keşfedilmiş ancak kromozomal olarak kodlandığından ve patojenik olmayan organizmalarda bulduklarından başlangıçta ciddi bir sorun olarak görülmemiştir. 1990'larda *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* dahil Gram negatif patojenlerde IMP ve VIM tipi metallo- $\beta$ -laktamazların yayılmasıyla durum değişmiştir (Palzkill, 2013).

Avrupa'da, klas 1 integron üzerinde ilk kaset olarak bulunan bir enzim olan IMP-2, İtalya'dan gelen bir *A. baumannii* izolatında saptanmıştır. Günümüze kadar *P.aeruginosa*, *A. baumannii* ve *Enterobacteriaceae* üyelerinde 79 çeşidi tanımlanmıştır (Queenan & Bush, 2007). Ülkemizde ilk IMP-1 enzimi 2006 yılında *E. cloacae* izolatlarında gösterilmiştir (Deshpande, Jones, Fritsche, & Sader, 2006).

Metallo- $\beta$ -laktamazların integron ilişkili diğer bir üyesi VIM-1 enzimleri ilk kez 1997 yılında İtalya'nın Verona kentinde *P. aeruginosa* izolatında klas 1 integronda izole edilmiş, VIM-2'nin 1996 yılında Fransa'da tanımlandığı daha sonra rapor edilmiştir. Her iki enzim de başlangıçta *P. aeruginosa* klinik izolatlarında bulunmuş ve klas 1 integronlarda yer almıştır. Nadiren *Enterobacteriaceae*'da daha çok *P. aeruginosa* ve *P. putida*'da olmak üzere 46 varyantı vardır. VIM varyantlarından en sık görülen VIM-2'dir. Avrupa'da yaygındır (Queenan & Bush, 2007) ,(Codjoe & Donkor, 2017), (Laurettil et al., 1999),(Ricciio et al., 2000).

SPM-1 ('Sao Paulo metallo- $\beta$ -laktamaz') ilk kez Brezilya'nın Sao Paulo şehrinde bir *P. aeruginosa* suşunda izole edilmiştir. SPM-1 içeren *P. aeruginosa* suşları Brezilya'da yüksek

mortaliteyle sonuçlanan çok sayıda hastane salgınına sebep olmuştur. SPM-1 geninin integron ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Queenan & Bush, 2007). GIM-1 (‘German imipenemase’) ilk kez 2002 yılında Almanya’da, bir plazmiddeki klas 1 integron içindeki *P. aeruginosa* izolatında izole edilmiştir. (Castanheira, Toleman, Jones, Schmidt, & Walsh, 2004).

SIM-1 Seoul’de imipenem dirençli *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* izolatlarının taramasında bulunan IMP ailesine en yakın aminoasit benzerliği ile klas 1 integronda taşınan enzim ailesidir (Lee et al., 2005). SIM, GIM ve SPM enzimleri ilk keşiflerindeki ülke dışına yayılmadı fakat VIM ve IMP enzimlerinin dünya çapında yayılımı devam etmektedir. Her iki enzimin de genel eğilimi *P. aeruginosa*’nın ötesinde *Enterobacteriaceae*’ye doğru ilerlemektedir (Queenan & Bush, 2007).

En son bildirilen karbapenemazlardan biri olan NDM-1 ilk olarak 2008 yılında İsveç’te Hindistan kökenli İsveçli bir hastanın idrarından izole edilmiştir. Bu hastanın Hindistan’a seyahat etme ve Pencap’taki Ludhiana Hastanesi’ne daha sonra da New Delhi’deki bir hastaneye yatırılma öyküsü vardır. Ağustos 2010’da, NDM-1 üreten suşların Hindistan ve İngiliz hastanelerindeki geniş dağılımını gösteren bir araştırma yayınlanmıştır. Daha sonra dünya çapında NDM-1 üreten suşlar belirlenmiştir ve çoğunda Hindistan’dan kontaminasyon kaynağı belirlendi. Hindistan’da çevresel örneklerde de NDM-1 saptanmıştır. Hindistan’da yaygın olması karbapenem kullanımının gelişmiş ülkelere göre çok yüksek olması, antibiyotik satışlarının serbest olması, hijyenin kötü olması, musluk suyunun dahi kontamine olması ve taşıyıcılığın çok olması ile ilişkilendirilebilir. Dünya genelinde seyahatlerin artması ile 2010’lu yıllarda Amerika ve Avrupa’ya da yayılmıştır (Lee et al., 2005), (Khan & Nordmann, 2012).

Türkiye’den ilk bildirim 2012 yılında yapılmıştır. 2011 yılı Ekim ayında İstanbul’daki bir hastanenin hematoloji bölümüne başvuran 16 yaşındaki lösemili erkek hastadan izole edilmiştir. Hasta Irak’taki hastaneden allojenik hematopoetik kök hücre nakli için kabul edilmiştir. Nakilden iki hafta sonra yoğun bakım ünitesinde septik şoktan ölmüştür. Kan kültürlerinde iki tip çoklu ilaca dirençli enterobakteriyel izolat, *K. pneumoniae* ve *E. coli* üremiş, bunlardan *K. pneumoniae*’nın ESBL geni *bla CTX-M*’ye ek olarak *bla* NDM-1 karbapenemaz geni barındırdığı tespit edilmiştir (Poirel et al., 2012).

Onbir farklı bakteri türünde tanımlanan 30 dan fazla NDM varyantı içinde NDM-1 en fazla dağılıma sahiptir. Gen üzerindeki nokta mutasyonlar ile NDM-1 varyantları oluşmaktadır, mutasyonun yeri karbapenemaz aktivitesini değiştirmektedir. NDM-2 ve NDM-3 gibi varyantlar, enzimin aktif bölgesinde mutasyon bulunmadığı için NDM-1 ile benzer aktivite

gösterirken NDM-4 enzimin aktif bölgesinde mutasyon bulunması nedeni ile daha fazla oranda karbapenemaz aktivitesine sahiptir (Findlay, Poirel, Kessler, Kronenberg, & Nordmann, 2021).

NDM-1 enzimi baskın olarak *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatlarında bulunur fakat *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarında da tespit edilmiştir. OXA-48 ve KPC enzimleri ile birlikte NDM-1 enzimi bölgeler arası yayılmakta, endemik olarak bulunduğu ülkeler sayısı sürekli artmaktadır (Lee et al., 2005), (Khan & Nordmann, 2012).

### 2.6.3. Sınıf C beta-laktamazlar

Plazmidler veya kromozom üzerinde bulunabilen genler tarafından kodlanan AmpC  $\beta$ -laktamazları içerir (Cruz-López et al., 2022). AmpC  $\beta$ -laktamazlar, kataliz için aktif bölgelerinde serin kalıntıları içeren enzimlerdir. AmpC direnci 3 kategoriye ayrılabilir. Birincisi bir  $\beta$ -laktam bileşiği ortamında ortaya çıkan indüklenebilir kromozomal direnç (örneğin, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, vb.), ikincisi AmpC düzenleyici genlerdeki mutasyonlara bağlı stabil derepresyon (örneğin, *E. Coli*, *Shigella* türleri, *A. baumannii*), üçüncüsü plazmid aracılı AmpC genlerinin (örneğin, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella* türleri, vb.) varlığıdır (Tamma, Doi, et al., 2019).

Sınıf C  $\beta$ -laktamazlar (sefalosporinazlar, AmpC) karbapenemleri hidrolize edemezler veya çok zayıf ederler. Doğal olarak sınıf C sefalosporinaza sahip *S. marcescens*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Providencia spp*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii* ve *P. aeruginosa* gibi bazı bakterilerdeki karbapenem direnci permeabilite defektlerine bağlı gelişmektedir (Codjoe & Donkor, 2017). Bazı beta-laktamaz inhibitörlerine dirençlidirler (Tooke et al., 2019).

### 2.6.4. Sınıf D karbapenemazlar

'Oxacillin-hydrolyzing' (OXA)  $\beta$ -laktamazlar ilk olarak 1962 yılında İngiltere'de tanımlanmış serin  $\beta$ -laktamazlardır (Bush, 2018). Bu enzimler esasen penisilinazlardı; A sınıfı  $\beta$ -laktamazlardan farklı olarak, penisiline olduğu kadar oksasiline de direnç kazandırabilen penisilinazlardı; bu nedenle oksasiline adı ve OXA ön eki kullanılmıştır. Tanımlanan ilk OXA beta-laktamazlar *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa* izolatlarında bulunmuştur. İlk OXA- $\beta$ -laktamazların etki spektrumu penisilinler ile sınırlı iken daha sonra OXA-11 gibi GSBL etkinliği ve OXA-23, OXA-48 gibi karbapenemaz etkinliği olan enzimler saptanmıştır. Yakın zamana kadar 102'yi geçen OXA sekans sayıları bildirilmiş olup bunlardan dokuzu geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz en az otuzyedisi de karbapenemazdır. Karbapenem hidroliz yetenekleri zayıftır. Hızlı mutasyona uğramaları ve etki spektrumlarını genişletmeleri OXA

karbapenemazların en önemli özelliğidir. Genel olarak EDTA ve klavulanik asit tarafından zayıf bir şekilde inhibe edilmektedir (Evans & Amyes, 2014), (Codjoe & Donkor, 2017).

Karbapenem dirençli OXA tipi  $\beta$ -laktamazların ilk grubu *A. baumannii*'de tanımlanan OXA-23 grubudur. OXA-23  $\beta$ -laktamaz ilk olarak imipenemin kullanımının onaylandığı 1985'te Edinburgh'da izole edilen bir *A. baumannii* izolatında tanımlanmış, başlangıçta enzime ARI-1 ('*Acinetobacter resistant to imipenem*') adı verilmiş sonrasında dizi analiz ile OXA-23 adını almıştır

OXA tipi enzimler büyük ölçüde *Acinetobacter* türleri, özellikle *A. baumannii* izolatlarında tanımlanmıştır. Ancak 2001 yılında İstanbul'daki bir hastadan karbapenem direnci de dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli olduğu tespit edilen OXA-48 olarak adlandırılan yeni bir OXA tipi  $\beta$ -laktamaz tanımlanan *K. pneumoniae* izolatı elde edildi. Bu enzim ve varyantları artık *K. pneumoniae* ve diğer *Enterobacteriaceae*'de yaygındır ve *A. baumannii*'de de rapor edilmiştir. Son yıllardaki karbapenem direncinde en endişe verici gelişmelerden birini temsil etmektedirler. Tüm dünyada OXA eksprese eden *Acinetobacter* suşları artarken Türkiye'de *K. pneumoniae* izolatında OXA-48 rapor edildikten 5 yıl sonra ülkemizde ilk OXA-48 taşıyan *K. pneumoniae* salgını bildirilmiştir. Bu OXA varyantı plazmid tarafından kodlanıyordu (Evans & Amyes, 2014), (Carrer et al., 2010).

Türkiye'de *K. pneumoniae* suşunda izole edilen bla OXA-48 geni hızla yayılarak salgınlara neden olmuştur. Türkiye dışında ilk olarak 2010 yılında Belçika'da bla OXA-48 geni taşıyan *K. pneumoniae* saptanmış ardından Tunus, Mısır, Belçika, Fas, Kuzey Afrika ve Fransada farklı *Enterobacteriaceae* spp. izolatlarında bla OXA-48 geni tanımlanmıştır. Günümüzde bla OXA-48 geni taşıyan *Enterobacteriaceae* spp. türleri Türkiye, Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde endemiktir ve bu bölgelerde hastane salgınlara neden olmaktadır (Pitout, Peirano, Kock, Strydom, & Matsumura, 2019).

Tanımlanan en büyük OXA tipi  $\beta$ -laktamaz grubu OXA-51 benzeri  $\beta$ -laktamazlardır. OXA-51, ilk olarak 1996 yılında Arjantin'den izole edilen *A. baumannii* izolatlarında tanımlanmıştır. Bu enzimler *A. baumannii*'ye özgüdür ve bu türün kromozomunda doğal olarak bulunur, kromozomal olarak kodlanır (Evans & Amyes, 2014).

**Tablo 4.** Ambler'in Moleküler Sınıflandırılmasında Karbapenemazlar

Ambler sınıflaması	Karbapenemaz	Gen yerleşimi	En sık bulunduğu etken
Sınıf A	SME	Kromozomal	Serratia marcescens
	NMC-A	Kromozomal	Enterobacter cloacae
	IMI-1	Kromozomal	Enterobacter cloacae
	KPC	Plazmid	K. pneumoniae K. oxytoca Enterobacter spp E. coli P. aeruginosa C. freundii
Sınıf B	IMI-1,2,3	Plazmid	Enterobacter cloacae E.coli
	NDM-1	Plazmid	Enterobacteriaceae A. Baumannii
	IMP	Plazmid	P. aeruginosa A. baumannii Enterobacteriaceae
	VIM	Plazmid	P. aeruginosa Enterobacteriaceae
	GIM	Plazmid	P. aeruginosa S. marcescens E. Cloacae
	SIM	Plazmid	P. aeruginosa A. Baumannii
Sınıf D	OXA	Plazmid(OXA-51 hariç)	Acinetobacter spp. Enterobacteriaceae P. aeruginosa

## 2.7. Klebsiella pneumoniae

*K. pneumoniae* ilk olarak 1875'te Edwin Klebs tarafından pnömoniden ölmekte olan bir hastanın hava yollarından izole edilmiş ve daha sonra 1882'de Carl Friedlander tarafından pnömoniden ölen hastaların akciğerlerinden izole edilmiş bir bakteri olarak tanımlanmıştır (Martin & Bachman, 2018). Gram negatif, hareketsiz, kapsüllü bir bakteridir. Toprakta, su yüzeylerinde ve tıbbi cihazlarda da dahil olmak üzere çevrede yaşar. Aynı zamanda, insanda orofarenks ve gastrointestinal sistem mukozasını kolonize ederler. *K. pneumoniae* türleri bu bölgelerden diğer dokulara geçerek insanlarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (Paczosa & Mecsas, 2016).

### 2.7.1. Sınıflandırma

*Enterobacterales* üyeleri çubuk şeklinde olan, sporsuz, fakültatif anaerob Gammaproteobacteria sınıfının Gram negatif bakterilerinin bir takımıdır. Bu takımdaki bakteriler toprakta ve suda yaşamın yanı sıra insanlarda, bitkilerde ve hayvanlarda olmak üzere çok çeşitli ortamlarda yaşarlar. *Enterobacterales* takımına ait 2016 yılından önce onaylanmış tek bir aile (*Enterobacteriaceae*) varken 2016 yılı sonrası moleküler taksonomik ve filogenetik çeşitli çalışmalar sonucu *Enterobacteriaceae*, *Morganellaceae*, *Yersiniceae*, *Pectobacteriaceae*, *Hafniaceae*, *Erwinaceae* ve *Budvicaeae* olarak yedi aile tanımlanmıştır (Soutar & Stavrinos, 2020).

*Enterobacteriaceae* ailesi *Escherichia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella* spp. ve *Enterobacter* spp. gibi bakteri cinslerini içerir. *Klebsiella* cinsine ait bakterilerden tıbbi açıdan en önemli tür *K. pneumoniae*'dir (Podschun & Ullmann, 1998), (Adeolu, Alnajjar, Naushad, & S. Gupta, 2016). *K. pneumoniae*'nin homolog DNA'lara sahip ancak farklı biyokimyasal reaksiyonlara sahip *K. pneumoniae* subsp *pneumoniae*, *K. pneumoniae* subsp *ozaenae* ve *K. pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* olmak üzere üç alt türü vardır. *Klebsiella* cinsi başlangıçta *K. pneumoniae*, *K. ozaenae* ve *K. rhinoscleromatis* olmak üzere üç türe ayrılmıştır. Taksonomide yeni yöntemlerin geliştirilmesiyle *Klebsiella* cinsinde farklı türler ortaya çıkmış sınıflandırma sürekli revize edilmiştir (Podschun & Ullmann, 1998).

### 2.7.2. İdentifikasyonu

*K. pneumoniae* Gram negatif, hareketsiz, laktozu fermente eden, aerobik basildir. *K. pneumoniae*, triptofandan indol oluşturamaz, indol testi negatiftir. Hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) negatiftir, sülfür içeren aminoasitlerden hidrojen sülfür açığa çıkaramaz. Glikozu fermente ederek asetonu meydana getirir, Voges-Proskauer (VP) testi pozitifdir. Potasyum siyanür ortamında çoğalabilir ve sitratı tek karbon kaynağı olarak kullanabilir, pozitifdirler. Üreaz pozitifdirler (Podschun & Ullmann, 1998).

### 2.7.3. Virülans faktörleri

Bakterinin hastalığa sebep olma yeteneğini tanımlayan virülans faktörleri *K. pneumoniae* için beş ana başlıkta toplanabilir (Podschun & Ullmann, 1998).

-Kapsül serotipi

-Hiper mukoviskozite

-Lipopolisakarit

-Sideroforlar

-Pili

*K. pneumoniae*'nin 77 serotip halinde kapsüler polisakarit antijenleri tanımlanmıştır. Serotip prevalansı bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Dünya çapında K2, genellikle idrar veya balgam örneklerinden alınan insan klinik izolatlarının en yaygın kapsüler serotipidir (Cryz Jr, Mortimer, Mansfield, & Germanier, 1986). K1 serotipi, Tayvan'daki karaciğer apsesi, septik endoftalmi ve bakteriyemi izolatlarında ve Kore'deki karaciğer apsesi izolatlarında baskın kapsüler serotiptir. *K. pneumoniae* K1 serotipi, özellikle diyabetik hastalarda karaciğer apsesi ve endoftalmi ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (Fang et al., 2007),(Fung et al., 2002). K1 veya K2 kapsül serotiplerine sahip *K. pneumoniae* suşları, K1/K2 olmayan suşlara göre daha sıklıkla hipermukoviskozdur (Yeh et al., 2007).

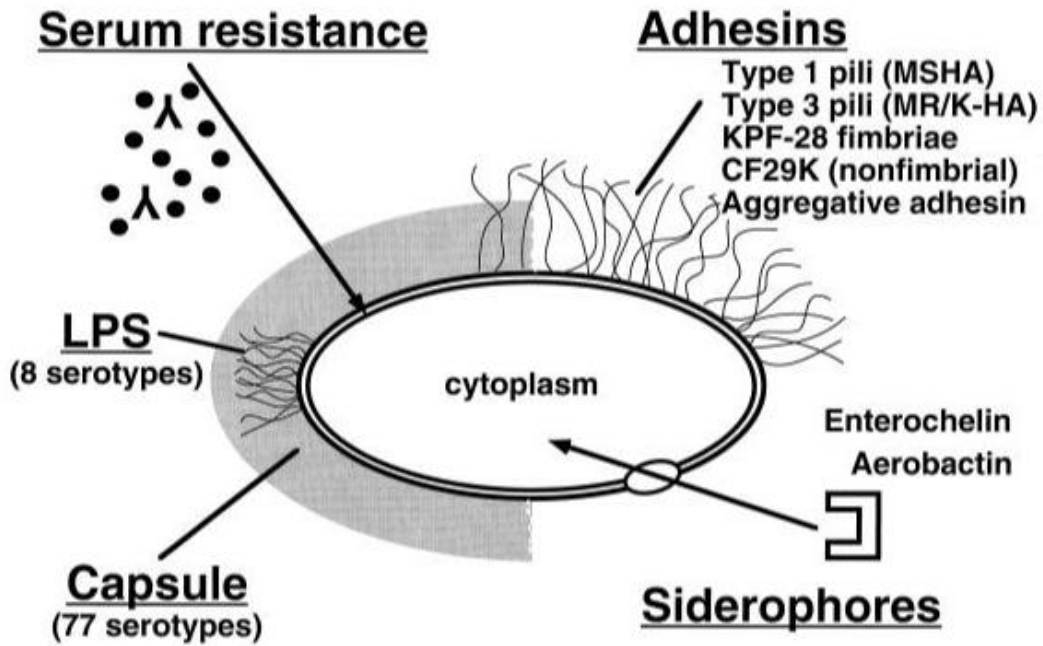
K1, K2 ve K25 gibi bazı kapsüler serotipler, organizmayı nötrofillerin fagositozuna karşı korur (J.-C. Lin et al., 2004), (Sahly et al., 2004). Aynı zamanda kapsüler polisakarit, alveolar makrofajların fagositozuna karşı koruyarak solunum yolu enfeksiyonunun gelişiminde önemli bir rol oynar (Cortés et al., 2002).

*K. pneumoniae* suşları, mukoviskoz bir ekzopolisakarit ağı üretebiliyorlarsa, hipermukoviskozite fenotipine sahiptirler. Bu suşlar agar plakalar üzerinde yapışkan koloniler halinde büyür ve hipermukoviskozite bir dizi testiyle tanımlanır (pozitif ip testi) (Kawai, 2006). Hipermukoviskozite fenotipine sahip veya kapsüler K serotiplerinden bağımsız olarak gelişmiş polisakarit kapsül üretimine sahip suşlar, hipermukoviskozite fenotipi olmayanlara veya kapsül üretimi azalmış olanlara göre kompleman aracılı öldürmeye karşı daha dirençlidir (Fang, Chuang, Shun, Chang, & Wang, 2004).

Çoğu *K. pneumoniae*'nin kapsülünün dış katmanı, ekzopolisakarit ağı olarak bilinen, kapsüler polisakaritten türetilmiş ince liflerden oluşan bir ağ yapısından oluşur. Bu yapı, kromozom üzerindeki kapsüler polisakarit (cps) gen kümesi tarafından kodlanır ve rmpA (regulator of mucoid phenotype gene A) ve magA (mucoid associated gene A) gibi plazmit aracılı genler tarafından düzenlenir (Nassif, Fournier, Arondel, & Sansonetti, 1989),(Fang et al., 2004). Fang ve arkadaşları Tayvan'da karaciğer apsesine neden olan *K. pneumoniae* suşlarının hipermukoviskozite fenotipi ile magA'nın ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Kawai, 2006).

*K. pneumoniae*'daki lipopolisakkarit O yan zinciri C1q veya C3b'nin bakteriyel hücre zarına bağlanmasını engelleyerek, bakteriyi kompleman aracılı hücre ölümünden koruyabilir bu şekilde serum direncini sağlar (Alberti et al., 1993), (Albertí et al., 1996). Aynı zamanda *Klebsiella pneumoniae* lipopolisakkaridi sitokin salınımını tetikleyen endotoksin gibi davranarak bakteriyemiye ve sepsise yol açarak virulansa katkı sağlar (Shankar-Sinha et al., 2004).

Demir, *Enterobacteriaceae*'ların büyümesinde önemli bir faktör olduğundan demir kısıtlaması olan çevrede *K.pneumoniae* demir alımını arttırmak için enterobaktin (enterochelin olarak da adlandırılır) ve aerobaktin gibi sideroforların ( demir şelatörlerinin) sentezi, eksojen aerobaktini tanıtmak için aerobaktin reseptörü ve kfu demir alım sistemi gibi mekanizmalar geliştirmiştir (Lodge, Williams, & Brown, 1986), (Ma, Fang, Lee, Shun, & Wang, 2005).



**Şekil 3.** *Klebsiella* Patojenite Faktörlerinin Şematik Gösterimi (Podschun & Ullmann, 1998).

*K. pneumoniae* suşları, morfolojik ve fonksiyonel olarak tip 1 ve tip 3 pili olmak üzere iki farklı filamanı eksprese eder (Gerlach, Clegg, & Allen, 1989). *Enterobacteriaceae* ailesinin tüm üyelerinde üretilen ve mesane epiteli gibi birçok epitelyal hücre tipine yapışmaya aracılık eden

Tip 1 pili, heteropolimerik mannoz bağlayıcı liflerdir (Jones et al., 1995). *K. pneumoniae*'nin virülansında merkezi bir rol oynayan Tip 3 fimbriyal yapışma proteini (MrkD adezin), solunum, ürogenital ve bağırsak yolları hücrelerine bağlanır (Sebghati, Korhonen, Hornick, & Clegg, 1998). Tip 3 pili *K. pneumoniae*'nin plastikler ve insan ekstrasellüler matriksinde biyofilm oluşumu için gereklidir; bu da intravenöz ve üriner kateter gibi kalıcı plastik cihazlarda tedaviye dirençli biyofilm oluşumuna yol açar (Jagnow & Clegg, 2003), (Langstraat, Bohse, & Clegg, 2001).

GSBL üreten *K. pneumoniae*'nin büyük çoğunluğunda KPF-28 adında spesifik bir fimbria bulunmuştur. GSBL enzimini kodlayan plazmid, KPF-28 fimbria ekspresyonunda rol oynar. GSBL üreten *K. pneumoniae*'nin yapışmasını ve bağırsakta kolonizasyonunu teşvik eden KPF-28, kolonizasyonunu ve hastane kaynaklı salgın olasılığını artırır (Di Martino, Livrelli, Sirot, Joly, & Darfeuille-Michaud, 1996).

#### 2.7.4. Epidemiyoloji

*K. pneumoniae*'nin birincil rezervuarı insandır. Toplumda *K. pneumoniae*'nin taşıyıcılık oranları nazofarinkste %1-6, gaita örneklerinde %5-38 arasında değişmektedir; *Klebsiella* türleri deride nadiren taşınır (Podschun & Ullmann, 1998). Alkol kullanan hastalarda nazofarengeal taşıyıcılık oranları daha yüksek bulunmuştur (Fuxench-López & Ramírez-Ronda, 1978). Hastanede yatan hastalarda taşıyıcılık oranlarının gaitada %77, farenkste %19 ve ellerde %42 olmak üzere belirgin şekilde arttığı rapor edilmiştir. Daha yüksek kolonizasyon oranlarının antibiyotik kullanımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Podschun & Ullmann, 1998). *K. pneumoniae* kan dolaşımı enfeksiyonlarının sıcak aylarda görülme sıklığının daha yüksek olduğunu bulan bir çalışmaya göre, *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının ortaya çıkmasında mevsimsel farklılıklar olabilir (Anderson et al., 2008).

#### 2.7.5. Klinik özellikler

*Klebsiella* türleri, hayvanlar, insanlar ve bitkiler dahil olmak üzere doğada her yerde bulunur. *K. pneumoniae*, kromozomal gen lokusları ve plazmitlerden oluşan geniş bir aksesuar genomuna sahip Gram negatif mikroorganizmadır. Bu aksesuar genom, *K. pneumoniae* suşlarını hipervirulent (hvKp), fırsatçı (kommensal) ve çoklu ilaca dirençli (ABR-Kp) olmak üzere gruplara ayırır. *K. pneumoniae*'nin fırsatçı patojenler gibi davranan türleri kritik hastaları ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları enfekte eder. Bu *K. pneumoniae* türü, İYE, KDE ve pnömoni gibi sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonların yaygın bir sebebidir. *K. pneumoniae*'nin hipervirulent türü, toplumdaki sağlıklı insanları enfekte eder ve endoftalmi,

piyojenik karaciğer apsisi ve menenjit gibi ciddi enfeksiyonlara sebep olur. Spesifik virülans özellikleriyle hvKp birden fazla vücut bölgesinde "metastatik" enfeksiyonlara sebep olur. Aerobaktin üretimi, artan kapsül üretimi hvKp'ye özgü virülans faktörleri olarak belirlenmiştir. *K. pneumoniae*'nin karbapenemazları kodlayan üçüncü türü antibiyotiklere oldukça dirençli hale gelir. Fırsatçı gibi davranan bu suşların tedavi edilmesi son derece zordur (Martin & Bachman, 2018). Son yıllarda hem hipervirülans hem de ABR'yi birleştiren kombine suşların (yakınsak tip) ortaya çıktığına dair çok sayıda çalışma rapor edilmiştir (Sydow et al., 2022).

*K. pneumoniae* suda ve toprakta her yerde bulunduğu için, çevre bakterinin insan ve hayvanlarda kolonizasyonu veya enfeksiyonu için bir rezervuar teşkil etmektedir. *K. pneumoniae*, insanlar tarafından edinildikten sonra, özellikle hastanede yatan hastalarda gastrointestinal sistemde kolonize olabilir ve burada epitelyal hücre duvarı hasarı yaparak kan dolaşımına yayılabilir, böylece kan dolaşımı enfeksiyonlarına sebep olur (Sydow et al., 2022). Nozokomiyal Gram negatif bakteriyemi sebebi olarak *E. coli*'den sonra ikinci sırada *Klebsiella spp.* yer almaktadır (Podschun & Ullmann, 1998).

*K. pneumoniae*, toplumda pnömoni, İYE, sepsis, menenjit ve çeşitli bölgelerde pürülan apseler olmak üzere çeşitli klinik durumlara sebep olabilir. Tayvan'da primer karaciğer apsisi, endoftalmi ve metastatik menenjit ile karakterize toplumdan edinilmiş *K. pneumoniae* bakteriyemisiyle ilişkili farklı bir klinik sendrom tanınmıştır (W.-H. Lin et al., 2010). 1970'ten sonra ise önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan *K. pneumoniae* özellikle idrar yolu enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Pitout, Nordmann, & Poirel, 2015).

*K. pneumoniae*, yoğun bakım ünitelerinde üriner sistem enfeksiyonu, kateter ilişkili enfeksiyonlar, sepsis, pnömoni ve cerrahi alan enfeksiyonları gibi komplike nozokomiyal enfeksiyonlardan sorumludur. *K.pneumoniae* ile ortaya çıkan enfeksiyonlarda yaşanan en büyük sorun çoklu antibiyotik direnci sebebiyle tedavi seçeneklerinin kısıtlı olmasıdır. Bu durum morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olur. Karbapenemlerin uygunsuz ve yaygın kullanımı sonrası karbapenemlere karşı kazanılmış direnç özellikle yoğun bakım ünitelerinde kontrolü zor salgınlara sebep olmaktadır (Büyüktuna et al., 2020).

Bu çalışmada CRKP'lerde Türkiye'de endemik olan bla-OXA-48 geni ve giderek artmakta olan bla- NDM-1 geni pozitifliğinin hastanemiz yoğun bakım ünitelerindeki sıklığının

saptanması, mortalite üzerine etkisi ve ilişkili risk faktörleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

23TU18034 proje numaralı bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırma Etik Kurulu'nun 6 Ekim 2023 tarihli 2023/4566 karar sayılı onayı ile yürütülmüştür.

#### 3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışma prospektif, gözlemsel bir araştırma olarak planlandı. Ekim 2023-Temmuz 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalardan alınan kan, idrar, bronko alveolar lavaj, balgam, yara ve drenaj sıvı kültürlerinde CRKP üremesi saptanan 18 yaş ve üzeri, gebe olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyon etkeni veya kolonizasyon kabul edilen *K. pneumoniae* üremeleri çalışmaya dahil edildi. Hastaların tekrarlayan kültür üremeleri, karbapenem duyarlı *K. pneumoniae* üremeleri, serviste yatan hastalardan alınan veya poliklinik başvurusunda alınan kültür üremeleri çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında moleküler olarak Real-time PCR testi ile *bla* OXA-48 ve *bla* NDM-1 karbapenemaz genleri araştırıldı.

#### 3.2. Veri Toplama ve Tanımlamalar

Hastanemiz tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarına yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kültürlerde CRKP üremesi saptanan 18 yaş ve üzeri 200 hastanın örneği boncuklu bakteri saklama kitlerine alındı ve hastane elektronik veri sistemi kullanılarak hasta verileri kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, dosya numaraları, numunenin barkod numarası kaydedildi. Hastaların takip edildikleri yoğun bakım ünitesi, hastaneye başvuru tarihi, alınan kültür üremesinin tarihi, hastane yatışının kaçınıcı gününde üremenin saptandığı, üremenin hangi izolasyon bölgesinde saptandığı, altta yatan hastalıkları, kültür üremesi saptanması öncesinde kullandıkları antibiyotikler, kültür üremesi sırasında kullandığı antibiyotikler, alınan kültür üremesi öncesi *K. pneumoniae* üremesi veya kolonizasyonu varlığı, geçirilen invaziv işlemler ve cerrahi öyküsü gibi risk faktörleri ve üremenin kolonizasyon ya da enfeksiyon etkeni kabul edilip edilmediği kaydedildi. Enfeksiyon etkeni kabul edilen hastaların klinik tanıları VİP, HKP, katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (Kİ-KDE), KDE, CAE, santral sinir sistemi enfeksiyonu/menenjit ve cilt yumuşak doku enfeksiyonu olarak belirlendi. Geçirilen invaziv işlemler entübasyon, trakeostomi, santral venöz katater bulunması,

üriner katater bulunması, perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) açılması, drenaj katateri bulunması ve diğer invaziv işlemler olarak ayrıldı. Parasentez katateri, nefrostomiler, ekstraventriküler drenaj (EVD) katateri ve perkutan transhepatik katater (PTK) drenaj katateri başlığı altında değerlendirildi. Toraks tüpü, kolostomi varlığı, jejunostomi varlığı, ileostomi varlığı, ekstansör fiksator varlığı diğer invaziv işlemler olarak değerlendirildi. Geçirilen cerrahiler; kardiyovasküler cerrahi, ortopedik cerrahi, sinir sistemi cerrahisi, abdominal cerrahi, diğer cerrahi işlemler ve cerrahi öyküsü olmayanlar olarak ayrıldı. Tiroidektomi, fleple kapama, EVD takılması, kas gevşetme cerrahisi, girişimsel embolizasyon, yara debridmanı, boyun eksplorasyonu, hematoma drenajı vb. işlemler diğer cerrahi işlemler olarak değerlendirildi. İnfeksiyon tanısı hastaların klinik bulguları yanı sıra beyaz küre, C-Reaktif Protein (CRP), prokalsitonin gibi laboratuvar parametreleri ve kültür sonuçları değerlendirilerek konuldu.

### 3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

#### 3.3.1. Bakterilerin Klinik Örneklerden İzolasyonu ve Tanımlanması

Bu çalışmada bakterileri tanımlamak için Vitek-2 otomatik sistemi (bioMérieux, Fransa) kullanıldı. Antibiyotik duyarlılığını tespit etmek için taze bakteri kolonilerinden 0.5 McFarland bulanıklığında bakteri süspansiyonu hazırlanıp Phoenix 100 (Becton Dickinson Co, Sparks, MD, ABD) otomatize cihaza yüklendi. Yaklaşık 8-16 saatlik inkübasyon sonucunda bakterilerin antibiyogram sonuçları otomatize sistem ile belirlendi. Otomatize sistem sonucunda Kolistin için MİK değeri >2 mg/l olan suşlar dirençli kabul edildi. Kolistin dirençli olan suşlarda Kolistin ve Tigesiklin duyarlılığı mikrodilüsyon yöntemiyle tekrar çalışıldı. Karbapenem direnci için MİK sınır değerleri EUCAST rehberine göre ertapenem için >0,5 mg/l meropenem için >8 mg/l ve imipenem için >4 mg/l olarak tanımlanmıştır. Kriterlere uyan izolatlar boncuklu bakteri saklama kitine alınıp -20 derecede saklandı. İki yüz numune toplandıktan sonra boncuklu bakteri saklama kitinden boncuklar koyun kanlı agara pasajlandı ve 37 derece etüvde 18-24 saat bekletildi. İki yüz boncuklu bakteri saklama tüpünden 164 *K. pneumoniae* üredi. *K. pneumoniae* üremeyen 36 pasajda *Bacillus* spp. üremesi saptanmış olup boncuklu saklama tüpünde kontaminasyon tespit edildi. Bu yüzden çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışmaya yoğun bakım ünitelerinden gönderilen klinik örneklerden (kan n=69, bronkoalveolar lavaj n=65, idrar n=15, yara n=6, drenaj n=4, balgam n=4 ve beyin omurilik sıvısı n=1) izole edilen ve en az bir karbapeneme dirençli olduğu saptanan 164 *K. pneumoniae* izolatı dahil edildi. Bu 164 bakteriden DNA ekstraksiyonu işlemi yapıldı.

### 3.3.2. Karbapenemaz Geninin Saptanması

#### 3.3.2.1. Deoksiribo nükleik asit (DNA) ekstraksiyonu

Örnekler PBS (phosphate-buffered saline) ile resüspanse edildi. Bir ependorfa 200ml PBS ile resüspanse edilen örnekten alınarak, 200 ml Binding buffer ve 40ml Proteinaz K eklendi. +70 ° C’de 10 dakika bekletildi. Üzerine 100ml Isopropanol eklendi ve pipetaj yapıldı. Bu karışım kit içerisinde verilen filtrelili tüplere konularak 1 dakika 8000 g’de santrifüj yapıldı. Alttaki tüp atılarak filtre yeni toplama tüpüne aktarıldı. Filtrelili tüpün üzerine 500ml İnhibitor Removal Buffer (Siyah kapaklı tüp) eklenerek alt üst yapıldı. 1 dakika 8000 g’de santrifüj edilerek alttaki tüp atıldı ve filtre yeni toplama tüpüne aktarıldı. Filtrelili tüpün üzerine 500ml Wash Buffer (Mavi kapaklı tüp) eklenerek alt üst yapılarak karıştırıldı. 1 dakika 8000 g’de santrifüj edilerek alttaki tüp atıldı ve filtre yeni toplama tüpüne aktarıldı. Tekrar filtrelili tüpün üzerine 500ml Wash Buffer (Mavi kapaklı tüp) eklenerek alt üst yapılarak karıştırıldı. 1 dakika 8000 g’de santrifüj edilerek alttaki tüp atıldı ve filtre yeni toplama tüpüne aktarıldı. Daha sonra alttaki tüpün içerisindeki sıvı atıldı ve tekrar filtrelili tüpe alındı. Maksimum hızda 13.000 X g’de tekrar santrifüj yapıldı. Filtrelili tüp, steril 1.5ml ependorf tüpün içerisine alındı. Üzerine 200ml (+70 ° C’de daha önceden ısıtılmış) Elution Buffer (Renksiz kapaklı tüp) eklendi. 1 dakika 8000 g’de santrifüj edildi. Elde edilen bakteri DNA’sı -20 ° C’de saklandı.

#### 3.3.2.2. PCR ürünlerinin analizi

Karbapenemaz genleri çalışılmak üzere DNA ekstraksiyonu yapılan bakteri örnekleri üretici firmanın talimatları doğrultusunda NDM ve OXA-48 primerleri için Roche FastStart Essential DNA Green Master mix içerisinde verilen koşullar sağlanarak Real time PCR reaksiyonu kuruldu.

**Tablo 5.** Real Time PCR Reaksiyonu Bileşenleri

FastStart Essential DNA Green Master mix	10 ul
F-primer	1 ul
R-primer	1 ul
ddH <sub>2</sub> O	3 ul
DNA	5 ul
<b>Toplam Hacim</b>	<b>20 ul</b>

Hazırlanan reaksiyon aşağıdaki sıcaklık koşulları sağlanarak kuruldu.

**Tablo 6.** Real Time PCR Reaksiyon Aşamaları

<b>Denaturasyon</b>	95°C de 600 sn
<b>Amplifikasyon (40 cycle)</b>	95°C de 10 sn. x°C de 10 sn 72 °C de 10 sn
<b>Melting Curve</b>	95°C de 10 sn. 65 °C de 60 sn. 97 °C de 1 sn
<b>Cooling</b>	37 °C de 30 sn

X:Primer bağlanma sıcaklığı (NDM:55 °C, OXA48:55 °C)

PCR çalışmasının döngü eşik değerlerine [Cycle Threshold (CT)] göre numunenin pozitif olup olmadığı belirlendi. CT değerleri 30 ve üzeri olan suşlar ve melting eğrileri uyumlu olan suşlar negatif kabul edildi.

### 3.4. Verilerin istatistiksel analizi

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin değerlendirilmesinde; independent-sample t-testi, normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İkili karşılaştırmalarda belirlenen olası değişkenler kullanılarak 7. ve 30. günde mortalite varlığını öngörmedeki bağımsız prediktörler univariate lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Univariate analize dahil edilen ve p değeri 0,1'in altındaki değişkenler Enter metodu kullanılarak multivariate lojistik regresyon analizine dahil edilerek incelendi. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 164 hastanın yaş ortalaması  $63,5 \pm 16,1$  yıl idi. Hastaların %39,6'sı kadın, %60,4'ü erkekti. Hastalarda en sık %42,1'inde 3 ve üzeri ek hastalık olduğu, en sık görülen ek hastalıkların %40,9 ile kardiyovasküler hastalık, %39,6 ile hipertansiyon olduğu belirlendi. Hastaların demografik ve ek hastalık özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Hastaların Demografik ve Ek Hastalık Özellikleri

Özellikler	Tüm hastalar (n=164)
	Ortalama $\pm$ SS
Yaş	63,5 $\pm$ 16,1
	n(%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	65 (39,6)
Erkek	99 (60,4)
<b>Ek hastalık sayısı</b>	
Ek hastalık yok	2 (1,2)
Bir ek hastalık var	44 (26,8)
İki ek hastalık var	49 (29,9)
Üç ve üzeri ek hastalık var	69 (42,1)
<b>Ek hastalık türleri*</b>	
Kardiyovasküler hastalık	67 (40,9)
Hipertansiyon	65 (39,6)
Nörolojik hastalık	61 (37,2)
Diyabetes mellitus	54 (32,9)
Malignite	41 (25)
Solunum sistemi hastalığı	32 (19,5)
Renal hastalık	23 (14)
Travma/Ateşli silahla yaralanma/Trafik kazası	22 (13,4)
Romatolojik hastalık	3 (1,8)
Diğer hastalıklar	27 (16,5)

\*Bazı hastalarda birden fazla ek hastalık vardı.

Hastalardaki kültür üremelerinin %32,9'u kolonizasyon olarak değerlendirildi. Kültür üremeleri enfeksiyon etkeni kabul edilen hastaların %58,2'si Kİ-KDE, %28,2'si VİP, %4,5'i

KDE, %4,5'i CAE idi. Hastalar en sık %25,6 ile reanimasyon yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Hastaların klinik enfeksiyon tanıları ve yattıkları yoğun bakım ünitesi dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Hastaların Enfeksiyon Tanıları ve Yattıkları Yoğun Bakım Ünitesinin Dağılımı

Değişkenler	n (%)
<b>Kolonizasyon /Enfeksiyon varlığı (n=164)</b>	
Kolonize patojen	54 (32,9)
Enfeksiyon etkeni	110 (67,1)
<b>Hastanın enfeksiyon tanısı (n=110)</b>	
Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	64 (58,2)
Ventilatör ilişkili pnömoni	31 (28,2)
Kan dolaşımı enfeksiyonu	5 (4,5)
Cerrahi alan enfeksiyonu	5 (4,5)
Pnömoni	3 (2,7)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu/Menenjit	1 (0,9)
Cilt-yumuşak doku enfeksiyonu	1 (0,9)
<b>Hastanın yattığı yoğun bakım ünitesi (n=164)</b>	
Reanimasyon	42 (25,6)
Beyin sinir cerrahisi	28 (17,1)
Nöroloji	24 (14,6)
Göğüs hastalıkları	24 (14,6)
Dahiliye	19 (11,6)
Acil servis	3 (1,8)
Kalp-damar cerrahisi	5 (3)
Kardiyoloji	8 (4,9)
Genel cerrahi	11 (6,7)

Hastalara en sık uygulanan invaziv işlem üriner kateterizasyon (%98,2)'dur. Hastaların %49,4'üne cerrahi işlem yapılmış olup en sık uygulanan cerrahi işlem %40,7 ile sinir sistemi cerrahisiydi. Hastalara uygulanan invaziv işlem/tehdavilerin ve cerrahilerin dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Hastalara Uygulanan İnvaziv İşlem/Tedavilerin ve Cerrahilerin Dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar (n=164)
	n (%)
<b>İnvaziv işlem ve tedaviler*</b>	
Üriner kateterizasyon	161 (98,2)
Santral venöz katater	131 (79,9)
Entübasyon	70 (42,7)
Trakeostomi	53 (32,3)
Perkütan endoskopik gastrostomi	22 (13,4)
Drenaj katater	20 (12,2)
Diğer invaziv işlemler	18 (11,0)
<b>Cerrahi varlığı</b>	
Yok	83 (50,6)
Var	81 (49,4)
<b>Uygulanan cerrahi türü (n=81)</b>	
Sinir sistemi cerrahisi	33 (40,7)
Ortopedik cerrahi	15 (18,5)
İntraabdominal cerrahi	15 (18,5)
Kardiyovasküler cerrahi	9 (11,1)
Diğer	9 (11,1)

\*Hastaların bazılarında birden fazla invaziv işlem/tedavi uygulanmıştır.

Hastalardaki *K. pneumoniae* üremelerinin %42,1'inin kan, %39,6'sının bronkoalveolar lavaj, %9,1'inin idrardan izole edildiği saptandı. Hastaların %8,5'inin antimikrobiyal tedavi almadığı, %18,3'ünün 1, %40,2'sinin 2, %17,1'inin 3 ve üzeri antibakteriyel tedavi aldığı, %15,9'unun antibakteriyel ve antifungal tedavi aldığı saptandı (Tablo 10).

Hastaların hastanede yatışlarından 23,5 gün (ortanca) sonra *K. pneumoniae* üremesi olduğu, %68,3'ünde *K. pneumoniae* üremesi öncesinde karbapenem kullanımı olduğu ve %54,9'unda *K. pneumoniae* üremesi öncesinde *K. pneumoniae* üremesi/kolonizasyonu olduğu saptandı (Tablo 11).

**Tablo 10.** Hastaların Alınan Örneklerinin ve Aldıkları Antibiyotik Sayısının Dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar (n=164)
<b>Alınan örnekler</b>	<b>n (%)</b>
Kan	69 (42,1)
Bronkoalveolar lavaj	65 (39,6)
İdrar	15 (9,1)
Drenaj	4 (2,4)
Balgam	4 (2,4)
Yara	6 (3,7)
Beyin-omurilik sıvısı	1 (0,6)
<b>Hastanın aldığı antibiyotik tedavisi</b>	
Antimikrobiyal tedavi almayan	14 (8,5)
Bir Antibakteriyel tedavi alan	30 (18,3)
İki Antibakteriyel tedavi alan	66 (40,2)
Üç ve üzeri antibakteriyel tedavi alan	28 (17,1)
Antibakteriyel+ antifungal tedavi alan	26 (15,9)

**Tablo 11.** Hastaların *K. pneumoniae* Üremesi Öncesi Karbapenem Kullanımı ve *K. pneumoniae* Üremesi/Kolonizasyonu Varlığı

Değişkenler	Tüm hastalar (n=164)
<b>Hastanede kalışının kaçınıcı günü Klebsiella üremesi oldu/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	23,5 (14,0-46,7)
<b>K. pneumoniae üremesi öncesinde karbapenem kullanımı/n(%)</b>	
Var	112 (68,3)
Yok	52 (31,7)
<b>K. pneumoniae üremesi öncesinde K. pneumoniae üremesi/kolonizasyonu/n(%)</b>	
Var	90 (54,9)
Yok	74 (45,1)

Tüm hastalarda mortalite süresi ortancası 7 gündü, %23,2'sinde 7 günde, %42,7'sinde 30 günde mortalite görüldü (Tablo 12).

Enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen üremeleri olan hastalarda mortalite süresi ortancası 6,5 gündü, %28,2'sinde 7 günde, %51,8'sinde 30 günde mortalite görüldü (Tablo 12).

**Tablo 12.** Tüm Hastalarda ve Enfeksiyon Etkeni Saptanan Hastalarda Mortalite Süresi ve 7-30. Günde Mortalite Varlığı

<b>Değişkenler</b>	<b>Tüm hastalar (n=164)</b>
<b>Mortalite zamanı/Ortanca (1-3. Çeyreklik) (n=70)</b>	7 (4-11,5)
<b>7. günde mortalite/n(%)</b>	
Yok	126 (76,8)
Var	38 (23,2)
<b>30. günde mortalite/n(%)</b>	
Yok	94 (57,3)
Var	70 (42,7)
<b>Kolonizasyon olmayan hastalar (n=110)</b>	
<b>Mortalite zamanı/Ortanca (1-3. Çeyreklik) (n=57)</b>	6,5 (4-11)
<b>7. günde mortalite/n(%)</b>	
Yok	79 (71,8)
Var	31 (28,2)
<b>30. günde mortalite/n(%)</b>	
Yok	53 (48,2)
Var	57 (51,8)

Katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu olan hastaların 7 günde %31,3'ünde, 30 günde %48,4'ünde mortalite görüldü. Ventilator ilişkili pnömonisi olan hastaların 7 günde %25,8'inde, 30 günde %61,3'ünde, kan dolaşım enfeksiyonu olan hastaların 7 günde %20'sinde, 30 günde %40'ında mortalite görüldü (Tablo 13).

Tüm hastalardaki *K.pneumoniae* izolatlarının %59,1'inde bla-OXA-48 geni, %52,4'ünde bla-NDM-1 geni, %72,6'sında bla-OXA-48 veya bla-NDM-1 geni, %39'unda bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 geni birlikte pozitifliği (Tablo 14).

**Tablo 13.** Hastaların Enfeksiyon Tanısına Göre 7 ve 30. Gününde Mortalite Varlığının Dağılımı

Değişkenler	7. günde mortalite		30. günde mortalite	
	Yok	Var	Yok	Var
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Hastanın kliniği (n=110)</b>				
Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	44 (68,8)	20 (31,3)	33 (51,6)	31 (48,4)
Ventilatör ilişkili pnömoni	23 (74,2)	8 (25,8)	12 (38,7)	19 (61,3)
Kan dolaşımı enfeksiyonu	4 (80)	1 (20)	3 (60)	2 (40)
Cerrahi alan enfeksiyonu	4 (80)	1 (20)	2 (40)	3 (60)
Pnömoni	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (33,3)	31 (48,4)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu/Menenjit	1 (100)	-	1 (100)	-
Cilt-yumuşak doku enfeksiyonu	1 (100)	-	1 (100)	-

**Tablo 14.** *K.pneumoniae* İzolatlarında bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 Gen Sonuçlarının Dağılımı

Değişkenler	Tüm hastalar (n=164)	
	n (%)	
<b>bla-OXA-48</b>		
Pozitif	97 (59,1)	
Negatif	67 (40,9)	
<b>bla-NDM-1</b>		
Pozitif	86 (52,4)	
Negatif	78 (47,6)	
<b>bla-OXA-48 veya bla-NDM-1 pozitifliği</b>		
Var	119 (72,6)	
Yok	45 (27,4)	
<b>bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 pozitifliği</b>		
Var	64 (39)	
Yok	100 (61)	

*K.pneumoniae* izolatlarının %96,3'ünün meropeneme, tamamının ertapeneme, %94,5'inin imipeneme, %75,6'sının seftazidim-avibaktama, %34,8'inin kolistine, %27,4'ünün tigesikline, %67,7'sinin amikasinine dirençli olduğu belirlendi (Tablo 15).

**Tablo 15.** Hastalardan İzole Edilen *K. pneumoniae* 'larda Antimikrobiyal Duyarlılık Sonuçları

	Tüm hastalar (n=164)	
	n (%)	
<b>Meropenem duyarlılığı</b>	<b>Dirençli</b>	<b>Duyarlı</b>
	158 (96,3)	6 (3,7)
<b>Ertapenem duyarlılığı</b>	<b>Dirençli</b>	
	164 (100)	
<b>İmipenem duyarlılığı</b>	<b>Dirençli</b>	<b>Duyarlı</b>
	155 (94,5)	9 (5,5)
<b>Seftazidim-avibaktam duyarlılığı</b>	<b>Dirençli</b>	<b>Duyarlı</b>
	124 (75,6)	40 (24,4)
<b>Kolistin duyarlılığı</b>	<b>Dirençli</b>	<b>Duyarlı</b>
	57 (34,8)	107 (65,2)
<b>Tigesiklin duyarlılığı</b>	<b>Dirençli</b>	<b>Duyarlı</b>
	45 (27,4)	119 (72,6)
<b>Amikasin duyarlılığı</b>	<b>Dirençli</b>	<b>Duyarlı</b>
	111 (67,7)	53 (32,3)

Kİ-KDE olan hastaların %95,3'ünde meropenem, %95,3'ünde imipenem, %76,6'sında seftazidim-avibaktam, %37,5'inde kolistin, %32,8'inde tigesiklin, %67,2'sinde amikasin direnci vardı. VIP'i olan hastaların %96,8'inde meropenem, %96,8'inde imipenem, %74,2'sinde seftazidim-avibaktam, %35,5'inde kolistin, %25,8'inde tigesiklin, %67,7'sinde amikasin direnci olduğu belirlendi (Tablo 16).

Hastalardan 7. günde mortalitesi olanların yaş ortalaması 68,8, 7. günde mortalitesi olmayanların 61,9 yılı. Yedinci günde mortalite görülen hastaların yaş ortalaması daha yüksekti (p=0,004). Otuzuncu günde mortalitesi olanların olmayanlara göre yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,001). Hem 7. hem de 30. günde mortalite görülen ve görülmeyen hastaların cinsiyet dağılımları benzerdi (sırasıyla p=0,266; p=0,467). Yedinci günde mortalite görülmeyen hastaların %40,5'inde, 7. günde mortalitesi olan hastaların ise %47,4'ünde 3 ve üzeri ek hastalık olduğu belirlendi. Otuzuncu günde mortalitesi olmayan hastaların %34'ünde, 30. günde mortalitesi olan hastaların ise %52,9'unda 3 ve üzeri ek hastalık olduğu belirlendi. Otuzuncu günde mortalite görülenlerde 3 ve üzeri ek hastalık görülme oranı anlamlı ve daha yüksekti (p=0,014). Yedinci günde ve 30. günde mortalite görülen hastalarda

görülmeyle göre nörolojik ek hastalık bulunma oranı anlamlı ve daha yüksekti (sırasıyla p=0,049; p=0,022). Otuzuncu günde mortalite görülen hastalarda hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, malignite bulunma oranı 30. günde mortalite görülen hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,05) (Tablo 17).

**Tablo 16.** Hastaların Enfeksiyon Tanılarına Göre Antibiyotik Direnç Oranları

Değişkenler	Antibiyotik direnç yüzdeleri					
	Meropenem	İmipenem	Seftazidim - avibaktam	Kolistin	Tigesiklin	Amikasin
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Hastanın kliniği (n=110)</b>						
Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	61 (95,3)	61 (95,3)	49 (76,6)	24 (37,5)	21 (32,8)	43 (67,2)
Ventilatör ilişkili pnömoni	30 (96,8)	30 (96,8)	23 (74,2)	11 (35,5)	8 (25,8)	21 (67,7)
Kan dolaşımı enfeksiyonu	5 (100)	5 (100)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	3 (60)
Cerrahi alan enfeksiyonu	4 (80)	4 (80)	4 (80)	1 (20)	-	2 (40)
Pnömoni	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33,3)	-	3 (100)
Santral sinir sistemi enfeksiyonu/Meningit	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	-	1 (100)
Cilt-yumuşak doku enfeksiyonu	1 (100)	1 (100)	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)

**Tablo 17.** Hastaların Demografik ve Ek Hastalık Özellikleri ile Mortalitetlerinin İlişkisi

Özellikler	7. günde mortalite			30. günde mortalite		
	Yok	Var	P	Yok	Var	P
<b>Yaş/Mean±SS</b>	61,9±17,2	68,8±10,8	<b>0,004<sup>a</sup></b>	59,7±17,5	68,6±12,6	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
<b>Cinsiyet/n(%)</b>						
Kadın	47 (37,3)	18 (47,4)	0,266 <sup>b</sup>	35 (37,2)	30 (42,9)	0,467 <sup>b</sup>
Erkek	79 (62,7)	20 (52,6)		59 (62,8)	40 (57,1)	
<b>Ek hastalık sayısı/n(%)</b>						
Ek hastalık yok	2 (1,6)	-	-	1 (1,1)	1 (1,4)	<b>0,014<sup>b</sup></b>
Bir ek hastalık var	36 (28,6)	8 (21,1)		34 (36,2)	10 (14,3)	
İki ek hastalık var	37 (29,4)	12 (31,6)		27 (28,7)	22 (31,4)	
Üç ve üzeri ek hastalık var	51 (40,5)	18 (47,4)		32 (34,0)	37 (52,9)	
<b>Ek hastalık türleri*/n(%)</b>						
Hipertansiyon	46 (36,5)	19 (50,0)	0,136 <sup>b</sup>	29 (30,9)	36 (51,4)	<b>0,008<sup>b</sup></b>
Diyabetes mellitus	37 (29,4)	17 (44,7)	0,077 <sup>b</sup>	22 (23,4)	32 (45,7)	<b>0,003<sup>b</sup></b>

Kardiyovasküler hastalık	47 (37,3)	20 (52,6)	0,092 <sup>b</sup>	30 (31,9)	37 (52,9)	<b>0,007<sup>b</sup></b>
Solunum sistemi hastalığı	25 (19,8)	7 (18,4)	0,846 <sup>b</sup>	17 (18,1)	15 (21,4)	0,593 <sup>b</sup>
Renal hastalık	15 (11,9)	8 (21,1)	0,155 <sup>b</sup>	10 (10,6)	13 (18,6)	0,148 <sup>b</sup>
Malignite	27 (21,4)	14 (36,8)	0,054 <sup>b</sup>	15 (16,0)	26 (37,1)	<b>0,002<sup>b</sup></b>
Travma/Ateşli silahla yaralanma/Trafik kazası	22 (17)	-	-	22 (23,4)	-	-
Nörolojik hastalık	52 (41,3)	9 (23,7)	<b>0,049<sup>b</sup></b>	42 (44,7)	19 (27,1)	<b>0,022<sup>b</sup></b>
Romatolojik hastalık	2 (1,6)	1 (2,6)	0,549 <sup>b</sup>	1 (1,1)	2 (2,9)	0,390 <sup>b</sup>
Diğer hastalıklar	23 (18,3)	4 (10,5)	0,260 <sup>b</sup>	18 (19,1)	9 (12,9)	0,283 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>İndependet simple t test; <sup>b</sup> Ki kare testi

Hem 7. hem de 30. günde mortalite görülenlerde enfeksiyon etkeni kabul edilen suşların oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p=0,030; p=0,001). Yedinci günde mortalite görülenlerin %64,5'inde Kİ-KDE, %25,8'inde VİP, %3,2'sinde KDE, %3,2'sinde CAE, %3,2'sinde pnömoni kliniği vardı. Otuzuncu günde mortalite görülenlerin %54,4'ünde katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu, %33,3'ünde ventilatör ilişkili pnömoni, %3,5'inde kan dolaşımı enfeksiyonu, %5,3'ünde cerrahi alan enfeksiyonu, %3,5'inde pnömoni kliniği vardı. Yedinci günde mortalite görülenlerin %28,9'unun, 30. günde mortalite görülenlerin ise %21,4'ünün dahiliye yoğun bakım ünitesinde yattığı belirlendi (Tablo 18).

**Tablo 18.** Hastaların Kliniği ve Yattıkları Yoğun Bakım Ünitesinin 7 ve 30. Gününde Mortalite Varlığına Göre Dağılımı

Değişkenler	7. günde mortalite		30. günde mortalite	
	Yok	Var	Yok	Var
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Kolonizasyon/Enfeksiyon varlığı</b>				
Kolonize patojen	47 (37,3)	7 (18,4)	41 (43,6)	123 (18,6)
Enfeksiyon etkeni	79 (62,7)	31 (81,6)	53 (56,4)	57 (81,4)
<b>p<sup>a</sup></b>	<b>0,030</b>		<b>0,001</b>	
<b>Hastanın kliniği (n=110)</b>				
Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	44 (55,7)	20 (64,5)	33 (62,3)	31 (54,4)
Ventilatör ilişkili pnömoni	23 (29,1)	8 (25,8)	12 (22,6)	19 (33,3)
Kan dolaşımı enfeksiyonu	4 (5,1)	1 (3,2)	3 (5,7)	2 (3,5)
Cerrahi alan enfeksiyonu	4 (5,1)	1 (3,2)	2 (3,8)	3 (5,3)
Pnömoni	2 (2,5)	1 (3,2)	1 (1,9)	2 (3,5)

Santral sinir sistemi enfeksiyonu/Menenjit	1 (1,3)	-	1 (1,9)	-
Cilt-yumuşak doku enfeksiyonu	1 (1,3)	-	1 (1,9)	-
<b>Hastanın yattığı yoğun bakım ünitesi</b>				
Reanimasyon	37 (29,4)	5 (13,2)	35 (27,2)	7 (10)
Beyin sinir cerrahisi	23 (18,3)	5 (13,2)	18 (19,1)	10 (14,3)
Nöroloji	19 (15,1)	5 (13,2)	13 (13,8)	11 (15,7)
Göğüs hastalıkları	19 (15,1)	5 (13,2)	11 (11,7)	13 (18,6)
Dahiliye	8 (6,3)	11 (28,9)	4 (4,3)	15 (21,4)
Acil servis	3 (2,4)	-	3 (3,2)	-
Kalp-damar cerrahisi	4 (3,2)	1 (2,6)	1 (1,1)	4 (5,7)
Kardiyoloji	5 (4)	3 (7,9)	4 (4,3)	4 (5,7)
Genel cerrahi	8 (6,3)	3 (7,9)	5 (5,3)	6 (8,6)

<sup>a</sup>Ki kare testi

Yedinci günde mortalite görülen hastalarda entübasyon, santral venöz katater varlığı 7. günde mortalite görülmeyenlerden daha yüksek, trakeostomi varlığı daha düşüktü (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p=0,032$ ;  $p<0,001$ ). Otuzuncu günde mortalite görülen hastalarda görülmeyenlere göre entübasyon, santral venöz katater, diğer invaziv işlemlerin bulunma oranı daha yüksek, trakeostomi, perkütan endoskopik gastrostomi bulunma oranı anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Cerrahi varlığı veya türü ile 7. ve 30. günde mortalite görülme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,932$ ;  $p=0,149$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19.** Hastalara Uygulanan İnvaziv İşlem/Tedavilerin ve Cerrahilerin 7 ve 30. Günde Mortalite ile İlişkisi

Özellikler	7. günde mortalite			30. günde mortalite		
	Yok n (%)	Var n (%)	$p^a$	Yok n (%)	Var n (%)	$p^a$
<b>İnvaziv işlem ve tedaviler</b>						
Entübasyon	43 (34,1)	27 (71,1)	<b>&lt;0,001</b>	21 (22,3)	49 (70)	<b>&lt;0,001</b>
Trakeostomi	50 (39,7)	3 (7,9)	<b>&lt;0,001</b>	46 (48,9)	7 (10)	<b>&lt;0,001</b>
Santral venöz katater	96 (76,2)	35 (92,1)	<b>0,032</b>	69 (73,4)	62 (88,6)	<b>0,017</b>
Üriner kateterizasyon	124 (98,4)	37 (97,4)	0,674	92 (97,9)	69 (98,6)	0,610
Perkütan endoskopik gastrostomi	22 (17,5)	-	-	19 (20,2)	3 (4,3)	<b>0,003</b>
Drenaj katater	13 (10,3)	7 (18,4)	0,146	10 (10,6)	10 (14,3)	0,480
Diğer invaziv işlemler	11 (8,7)	7 (18,4)	0,088	6 (6,4)	12 (17,1)	<b>0,029</b>
<b>Cerrahi varlığı</b>						
Yok	64 (50,8)	19 (50)	0,932	43 (45,7)	40 (57,1)	0,149

Var	62 (49,2)	19 (50)		51 (54,3)	30 (42,9)	
<b>Uygulanan cerrahi türü (n=81)</b>						
Kardiyovasküler cerrahi	6 (9,7)	3 (15,8)	-	4 (7,8)	5 (16,7)	0,550
Ortopedik cerrahi	10 (16,1)	5 (26,3)		10 (19,6)	5 (16,7)	
Sinir sistemi cerrahisi	27 (43,5)	6 (31,6)		22 (43,1)	11 (36,7)	
İntraabdominal cerrahi	11 (17,7)	4 (21,1)		8 (15,7)	7 (23,3)	
Diğer	8 (12,9)	1 (5,3)		7 (13,7)	2 (6,7)	

<sup>a</sup>Ki kare testi

Yedinci günde mortalite görülen hastalardaki *K.pneumoniae* izolatlarının %55,3'ünün kan, %23,7'sinin bronkoalveolar lavajdan, 30. günde mortalite görülen hastalardaki izolatların %47,1'inin kan, %35,7'sinin bronkoalveolar lavajdan izole edildiği belirlendi. Hastaların aldığı antibiyotik tedavisi ile 7. gündeki mortalite varlığı arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,256). Otuzuncu günde mortalite görülenlerin %2,9'unun antimikrobiyal tedavi almadığı, %12,9'unun 1, %45,7'sinin 2, %22,9'unun 3 ve üzeri antibakteriyal tedavi aldığı, %15,7'sinin antibakteriyal ve antifungal tedavi aldığı belirlendi. Otuzuncu günde mortalite görülenlerde görülmeyenlere göre antimikrobiyal tedavi almama oranı anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,042) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Hastaların Alınan Numuneleri, Aldıkları Antimikrobiyal Sayısının Dağılımının 7 ve 30. Günde Mortalite Varlığı ile Karşılaştırılması

Değişkenler	7. günde mortalite			30. günde mortalite		
	Yok	Var	p <sup>a</sup>	Yok	Var	p <sup>a</sup>
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>Alınan numune</b>						
Bronkoalveolar lavaj	56 (44,4)	9 (23,7)		40 (42,6)	25 (35,7)	
Kan	48 (38,1)	21 (55,3)		36 (38,3)	33 (47,1)	
İdrar	10 (7,9)	5 (13,2)		9 (9,6)	6 (8,6)	
Drenaj	3 (2,4)	1 (2,6)	-	3 (3,2)	1 (1,4)	-
Balgam	3 (2,4)	1 (2,6)		2 (2,1)	2 (2,9)	
Yara	5 (4)	1 (2,6)		3 (3,2)	3 (4,3)	
Beyin-omurilik sıvısı	1 (0,8)	-		1 (1,1)	-	
<b>Hastanın aldığı antibiyotik tedavisi</b>						
Antimikrobiyal tedavi almayan	12 (9,5)	2 (5,3)	0,256	12 (12,8)	2 (2,9)	0,042
Bir Antibakteriyel tedavi alan	24 (19)	6 (15,8)		21 (22,3)	9 (12,9)	

İki Antibakteriyel tedavi alan	53 (42,1)	13 (34,2)	34 (36,2)	32 (45,7)
Üç ve üzeri antibakteriyel tedavi alan	17 (13,5)	11 (28,9)	12 (12,8)	16 (22,9)
Antibakteriyel+antifungal tedavi alan	20 (15,9)	6 (15,8)	15 (10)	11 (15,7)

<sup>a</sup>Ki kare testi

Yedinci günde mortalite görülmeyen hastalarda 24,5 gün (ortanca), mortalite görülen hastalarda ise 21 gün (ortanca) sonra *K. pneumoniae* üremesi olduğu belirlendi. Yedinci günde mortalite görülen ve görülmeyen hastaların *K.pneumoniae* üreme süreleri benzerdi (p=0,144). Otuzuncu günde mortalite görülen hastaların *K. pneumoniae* üreme günü görülmeyen hastalardan anlamlı olarak daha kısaydı (p=0,015). Hem 7. hem de 30. günde mortalite görülme oranı ile *K. pneumoniae* üremesi öncesinde karbapenem kullanımı ve *K. pneumoniae* üremesi öncesinde *K. pneumoniae* üremesi/kolonizasyon oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 21).

**Tablo 21.** Hastaların Hastane Yatışının Kaçınıcı Gününde *K.pneumoniae* Üremesi Olduğu, Önceki Karbapenem Kullanımının ve *K. pneumoniae* Üremesinin/Kolonizasyonun 7 ve 30. Günde Mortalite ile İlişkisi

Özellikler	7. günde mortalite			30. günde mortalite		
	Yok	Var	P	Yok	Var	P
<b>Hastanede kalışının kaçınıcı günü <i>K. pneumoniae</i> üremesi oldu/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	24,5 (14-54)	21,0 (12,7-30,7)	0,144 <sup>a</sup>	27,0 (15-57,2)	20,5 (12,7-30,7)	<b>0,015<sup>a</sup></b>
<b><i>K. pneumoniae</i> üremesi öncesinde karbapenem kullanımı/n(%)</b>						
Var	82 (65,1)	30 (78,9)	0,107 <sup>b</sup>	59 (62,8)	53 (75,7)	0,078 <sup>b</sup>
Yok	44 (34,9)	8 (21,1)		35 (37,2)	17 (24,3)	
<b><i>K. pneumoniae</i> üremesi öncesinde <i>K. pneumoniae</i> üremesi/kolonizasyonu/n(%)</b>						
Var	66 (52,4)	24 (63,2)	0,242 <sup>b</sup>	52 (55,3)	38 (54,3)	0,895 <sup>b</sup>
Yok	60 (47,6)	14 (36,8)		42 (44,7)	32 (45,7)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U testi; <sup>b</sup>Ki-kare testi

Yedinci günde mortalite görülmeyen hastaların %61,9'unda, görülenlerin %50'sinde 30. günde mortalite görülmeyen hastaların %63,8'inde, görülenlerin %52,9'unda bla-OXA-48 gen pozitifliği vardı. Hem 7 hem de 30. Günde mortalite görülen ve görülmeyen hastaların bla-

OXA-48 pozitifliği görülme oranları benzerdi (sırasıyla p=0,191; p=0,157). Yedinci günde mortalite görülmeyen hastaların %52,4'ünde, görülenlerin %52,6'sında, 30. günde mortalite görülmeyen hastaların %48,9'unda, görülenlerin %57,1'inde bla-NDM-1 gen pozitifliği vardı. Hem 7 hem de 30. günde mortalite görülen ve görülmeyen hastaların bla-NDM-1 pozitifliği görülme oranları benzerdi (sırasıyla p=0,978; p=0,298) (Tablo 22).

**Tablo 22.** Hastaların bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 Gen Sonuçlarının Dağılımının 7 ve 30. Gününde Mortalite Varlığı ile Karşılaştırılması

Değişkenler	7. günde mortalite			30. günde mortalite		
	Yok	Var	p <sup>a</sup>	Yok	Var	p <sup>a</sup>
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>bla-OXA-48</b>						
Pozitif	78 (61,9)	19 (50)	0,191	60 (63,8)	37 (52,9)	0,157
Negatif	48 (38,1)	19 (50)		34 (36,2)	33 (47,1)	
<b>bla-NDM-1</b>						
Pozitif	66 (52,4)	20 (52,6)	0,978	46 (48,9)	40 (57,1)	0,298
Negatif	60 (47,6)	18 (47,4)		48 (51,1)	30 (42,9)	
<b>bla-OXA-48 veya bla-NDM-1 pozitifliği</b>						
Var	95 (75,4)	24 (63,2)	0,138	70 (74,5)	49 (70)	0,526
Yok	31 (24,6)	14 (36,8)		24 (25,5)	21 (30)	
<b>bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 pozitifliği</b>						
Var	49 (38,9)	15 (39,5)	0,948	36 (38,3)	28 (40)	0,825
Yok	77 (61,1)	23 (60,5)		58 (61,7)	42 (60)	

<sup>a</sup> Ki-kare testi

Hem 7. günde hem 30. günde mortalite görülen hastaların tamamında izolatlarda hem meropenem hem imipenem direnci vardı. Yedinci günde mortalite görülen hastaların izolatlarının %84,2'sinde seftazidim-avibaktam, %34,2'sinde kolistin, %18,4'ünde tigesiklin direnci vardı. Otuzuncu günde mortalite görülen hastaların izolatlarının %81,4'ünde seftazidim-avibaktam, %25,7'sinde kolistin, %27,1'inde tigesiklin direnci vardı. Hem 7 hem de 30. günde mortalite görülen ve görülmeyen hastaların izolatlarında seftazidim-avibaktam, kolistin, tigesiklin direnci görülme oranları benzerdi (p>0,05). Yedinci günde mortalite görülmeyen hastaların izolatlarının %62,7'sinde, görülenlerin %84,2'sinde amikasin direnci vardı. Yedinci günde mortalite görülenlerde amikasin direnci bulunma oranı daha yüksekti

(p=0,013). Otuzuncu günde mortalite görülen ve görülmeyen hastalarda amikasin direnç oranları ise benzerdi (p=0,221) (Tablo 23).

**Tablo 23.** Kültür Antibiyogram Sonuçlarının Hastalarda 7 ve 30. Günde Mortalite Varlığı ile Karşılaştırılması

Değişkenler	7. günde mortalite			30. günde mortalite		
	Yok	Var	p <sup>a</sup>	Yok	Var	p <sup>a</sup>
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>Meropenem duyarlılığı</b>						
Dirençli	120 (95,2)	38 (100)		88 (93,6)	70 (100)	
Duyarlı	6 (4,8)	-		6 (6,4)	-	
<b>İmipenem duyarlılığı</b>						
Dirençli	117 (92,9)	38 (100)		85 (90,4)	70 (100)	
Duyarlı	9 (7,1)	-		9 (9,6)	-	
<b>Seftazidim-avibaktam duyarlılığı</b>						
Dirençli	92 (73,0)	32 (84,2)	0,159	67 (71,3)	57 (81,4)	0,134
Duyarlı	34 (27,0)	6 (15,8)		27 (28,7)	13 (18,6)	
<b>Kolistin duyarlılığı</b>						
Dirençli	44 (34,9)	13 (34,2)	0,936	32 (34,0)	25 (25,7)	0,824
Duyarlı	82 (65,1)	25 (65,8)		62 (66,0)	45 (64,3)	
<b>Tigesiklin duyarlılığı</b>						
Dirençli	38 (30,2)	7 (18,4)	0,155	26 (27,7)	19 (27,1)	0,942
Duyarlı	88 (69,8)	31 (81,6)		68 (72,3)	51 (72,9)	
<b>Amikasin duyarlılığı</b>						
Dirençli	79 (62,7)	32 (84,2)	<b>0,013</b>	60 (63,8)	51 (72,9)	0,221
Duyarlı	47 (37,3)	6 (15,8)		34 (36,2)	19 (27,1)	

<sup>a</sup> Ki-kare testi

Yedinci günde mortalite varlığı üzerinde etkili bağımsız değişkenlerin belirlenmesinde yapılan univariate regresyon analizine göre yaştaki bir birimlik artış mortaliteyi 1 kat (p=0,025) arttırmaktadır. Suşun enfeksiyon etkeni oluşunun 2,6 kat, entübasyon varlığının 4,7 kat, santral venöz katater varlığının 3,6 kat, amikasin direnç varlığının 3,2 kat mortaliteyi arttırdığı belirlendi. Univariate analizinde incelenen ve p değeri 0,1'in altında olan tüm değişkenler multivariate lojistik regresyona dahil edildi. Kurulan lojistik regresyon analizinin anlamlı olduğu

ve 7. günde mortalite varlığını %27,4 oranında öngörebildiği belirlendi (Nagelkerke R Square=0,274). Multivariate analize göre 7. günde mortalite riskini yaştaki bir birimlik artışın 1 kat, entübasyon varlığının 3,7 kat, amikasin direnç varlığının 4,9 kat arttırdığı, kolonize etken varlığının ve santral venöz katater varlığının etkilemediği saptandı (Tablo 24).

**Tablo 24.** Yedinci Günde Mortalite Varlığı Üzerinde Etkili Değişkenlerin Belirlenmesinde Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

Değişkenler	Univariate Analiz		Multivariate Analiz	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Yaş	1,03 (1,00-1,06)	<b>0,025</b>	1,04 (1,01-1,08)	<b>0,018</b>
Kolonizasyon varlığı (Ref: Yok)	2,63 (1,07-6,45)	<b>0,034</b>	2,20 (0,80-6,06)	0,127
Entübasyon (Ref: Var)	4,74 (2,15-10,46)	<b>&lt;0,001</b>	3,74 (1,54-9,09)	<b>0,004</b>
Santral venöz katater (Ref: Var)	3,65 (1,05-12,70)	<b>0,042</b>	1,41 (0,34-5,83)	0,634
Amikasin duyarlılığı (Ref: Dirençli)	3,17 (1,23-8,15)	<b>0,016</b>	4,86 (1,70-13,88)	<b>0,003</b>

Nagelkerke R Square: 0,274

30. günde mortalite varlığı üzerinde etkili bağımsız değişkenlerin belirlenmesinde yapılan univariate regresyon analizine göre yaştaki bir birimlik artış mortaliteyi 1 kat ( $p=0,001$ ) arttırmaktadır. Üç ve daha fazla ek hastalık varlığının 30. günde mortalite riskini 2,2 kat, ek hastalık türlerinden hipertansiyon varlığının 2,4 kat, diyabetes mellitus varlığının 2,7 kat, kardiyovasküler hastalık varlığının 2,4 kat ve malignite varlığının 3,1 kat arttırdığı belirlendi. Enfeksiyon etkeni suşlarda 3,4 kat, entübe olanlarda 8,1 kat, santral venöz katateri olanlarda 2,8 kat, perkütan endoskopik gastrostomisi olanlarda 5,6 kat, diğer invaziv işlem uygulananlarda 3 kat daha yüksek saptandı. Ayrıca 30. Günde mortalite riskinin 2 antibakteriyel tedavi alanlarda 5,6 kat, 3 ve üzeri antibakteriyel tedavi alanlarda 8 kat arttığı belirlendi. Hastane yatışında *K. pneumoniae* üreme zamanındaki 1 günlük azalmanın 30. günde mortalite riskini 1 kat arttırdığı saptandı. Univariate analizinde incelenen, p değeri 0,1 in altında olan ve ortak değişken olmayan (ek hastalık türleri gibi) tüm değişkenler multivariate lojistik regresyona dahil edildi. Kurulan lojistik regresyon analizinin anlamlı olduğu ve 30. günde mortalite varlığını %47,4 oranında öngörebildiği belirlendi (Nagelkerke R Square=0,474). Multivariate analize göre 30. günde mortalite riskini yaştaki bir birimlik artışın 1 kat, entübasyon varlığının 6,5 kat, diğer invaziv işlem varlığının 5,2 kat arttırdığı, 3 ve üzeri ek hastalık varlığının, kolonizasyon varlığının, santral venöz katater, perkütan endoskopik

gastrostomi varlığının, alınan antibiyotik tedavisinin ve hastanede kalışının kaçınıcı günü K. pneumoniae üremesi olduğunun etkilemediği saptandı (Tablo 25).

**Tablo 25.** Otuzuncu Günde Mortalite Varlığı Üzerinde Etkili Değişkenlerin Belirlenmesinde Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

Değişkenler	Univariate Analiz		Multivariate Analiz	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	P
Yaş	1,04 (1,02-1,06)	<b>0,001</b>	1,04 (1,00-1,08)	<b>0,026</b>
Ek hastalık yok (Ref: 3 ve üzeri ek hastalık)	2,17 (1,15-4,10)	<b>0,017</b>	1,83 (0,70-4,77)	0,214
Hipertansiyon (Ref: Var)	2,37 (1,25-4,51)	<b>0,008</b>		
Diyabetes mellitus (Ref: Var)	2,76 (1,41-5,39)	<b>0,003</b>		
Kardiyovasküler hastalık (Ref: Var)	2,39 (1,26-4,53)	<b>0,007</b>		
Malignite (Ref: Var)	3,11 (1,49-6,49)	<b>0,002</b>		
Kolonizasyon varlığı (Ref: Yok)	3,39 (1,64-7,02)	<b>0,001</b>	2,09 (0,69-6,35)	0,194
Entübasyon (Ref: Var)	8,11 (4,01-16,41)	<b>&lt;0,001</b>	6,45 (2,49-16,69)	<b>&lt;0,001</b>
Santral venöz katater (Ref: Var)	2,81 (1,18-6,68)	<b>0,020</b>	1,06 (0,31-3,60)	0,926
Perkütan endoskopik gastrostomi (Ref: Yok)	5,66 (4,60-19,97)	<b>0,007</b>	4,32 (0,91-20,48)	0,065
Diğer invaziv işlemler (Ref: Var)	3,03 (1,08-8,54)	<b>0,035</b>	5,21 (1,30-20,87)	<b>0,020</b>
Hastanın aldığı antibiyotik tedavisi				
Antimikrobiyal tedavi almayan				
Bir Antibakteriyel tedavi alan	2,57 (0,47-13,91)	0,273	0,60 (0,08-4,69)	0,630
İki Antibakteriyel tedavi alan	5,65 (1,17-27,22)	<b>0,031</b>	1,95 (0,26-14,40)	0,511
Üç ve üzeri antibakteriyel tedavi alan	8,00 (1,50-42,65)	<b>0,015</b>	1,68 (0,19-14,91)	0,642
Antibakteriyel+ antifungal tedavi alan	4,40 (0,71-23,78)	<b>0,085</b>	1,99 (0,21-18,49)	0,546
Hastanede kalışının kaçınıcı günü K.pneumoniae üremesi oldu	-1,018 (1,00-1,03)	<b>0,008</b>	0,99 (0,97-1,00)	0,170

Nagelkerke R Square: 0,474

Hastaların demografik ve ek hastalık özellikleri ile K. pneumoniae üremelerinin genetik sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 26'da gösterildi. Bla-OXA-48 geni negatif olanların yaş ortalamasının anlamlı olarak daha yüksek olduğu, bla-NDM-1 geni pozitif ve negatif olanların yaş dağılımlarının benzer olduğu saptandı (sırasıyla p=0,020; p=0,602). Bla-OXA-48 geni pozitif ve negatif olanların cinsiyet, ek hastalık sayıları ve ek hastalık türlerine göre anlamlı farklılık göstermediği saptandı (p>0,05). Bla-NDM-1 geni pozitif ve negatif olanların yaş, cinsiyet, ek hastalık sayıları ve ek hastalık türlerine göre anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Tablo 26.** Hastaların Demografik ve Ek Hastalık Özellikleri ile Üreyen *K. pneumoniae* 'lardaki Direnç Genlerinin Karşılaştırılması

Özellikler	bla-OXA-48			bla-NDM-1		
	Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	P
Yaş/Mean±SS	60,1±17,1	67±14	<b>0,020<sup>a</sup></b>	62,9±17,3	64,2±14,8	0,602 <sup>a</sup>
<b>Cinsiyet/n(%)</b>						
Kadın	38 (39,2)	27 (40,3)	0,885	33 (38,4)	32 (41)	0,729
Erkek	59 (60,8)	40 (59,7)		53 (61,6)	46 (59)	
<b>Ek hastalık sayısı/ n(%)</b>						
Ek hastalık yok	1 (1)	1 (1,5)	0,894 <sup>b</sup>	1 (1,2)	1 (1,3)	0,543 <sup>b</sup>
Bir ek hastalık var	26 (26,8)	18 (26,9)		19 (22,1)	25 (32,1)	
İki ek hastalık var	31 (32)	18 (26,9)		28 (32,6)	21 (26,9)	
Üç ve üzeri ek hastalık var	39 (40,2)	30 (44,8)		38 (44,2)	31 (39,7)	
<b>Ek hastalık türleri/n(%)</b>						
Hipertansiyon	36 (37,1)	29 (43,3)	0,427 <sup>b</sup>	39 (45,3)	26 (33,3)	0,116 <sup>b</sup>
Diyabetes mellitus	31 (32)	23 (34,3)	0,751 <sup>b</sup>	30 (34,9)	24 (30,8)	0,576 <sup>b</sup>
Kardiyovasküler hastalık	41 (42,3)	26 (38,8)	0,658 <sup>b</sup>	39 (45,3)	28 (35,9)	0,219 <sup>b</sup>
Solunum sistemi hastalığı	16 (16,5)	16 (23,9)	0,241 <sup>b</sup>	16 (18,6)	16 (20,5)	0,758 <sup>b</sup>
Renal hastalık	14 (14,4)	9 (13,4)	0,856 <sup>b</sup>	12 (14)	11 (14,1)	0,978 <sup>b</sup>
Malignite	20 (20,6)	21 (31,3)	0,119 <sup>b</sup>	23 (26,7)	18 (23,1)	0,588 <sup>b</sup>
Travma/Ateşli silahla yaralanma/Trafik kazası	17 (17,5)	5 (7,5)	0,063 <sup>b</sup>	14 (16,3)	8 (10,3)	0,258 <sup>b</sup>
Nörolojik hastalık	37 (38,1)	24 (35,8)	0,762 <sup>b</sup>	28 (32,6)	33 (42,3)	0,197 <sup>b</sup>
Romatolojik hastalık	2 (2,1)	1 (1,5)	0,636 <sup>b</sup>	1 (1,2)	2 (2,6)	0,463 <sup>b</sup>
Diğer hastalıklar	16 (16,5)	11 (16,4)	0,990 <sup>b</sup>	10 (11,6)	17 (21,8)	0,080 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> İndependet simple t test; <sup>b</sup> Ki kare testi

Hem bla-OXA-48 hem de bla-NDM-1 sonuçlarının *K.pneumoniae* üremeleri kolonizasyon olan ve enfeksiyon etkeni olan hastalarda benzer saptandı (sırasıyla p=0,170; p=0,916). Bla-OXA-48 pozitif olanların %59'unda Kİ-KDE, %27,9'unda VİP, %3,3'ünde KDE, %3,3'ünde CAE, %3,3'ünde pnömoni kliniği saptandı. Bla-NDM-1 geni pozitif olanların %62,1'inde Kİ-KDE, %24,1'inde VİP, %1,7'sinde KDE, %3,4'ünde CAE, %5,2'sinde pnömoni kliniği mevcuttu. Bla-OXA-48 pozitif olanların %34'ünün, bla-NDM-1 geni pozitif olanların %33,7'sinin reanimasyon yoğun bakım ünitesinde yattığı belirlendi (Tablo 27).

**Tablo 27.** Hastaların Enfeksiyon Tanısı ve Yattıkları Yoğun Bakım Ünitesinin Üreyen *K.pneumoniae* Direnç Genleri ile Karşılaştırılması

Değişkenler	bla-OXA-48		bla-NDM-1	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Kolonizasyon varlığı</b>				
Kolonizasyon var	36 (37,1)	18 (26,9)	28 (32,6)	26 (33,3)
Kolonizasyon yok	61 (62,9)	49 (73,1)	58 (67,4)	52 (66,7)
<b>p<sup>a</sup></b>	0,170		0,916	
<b>Hastanın kliniği (n=110)</b>				
Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu	36 (59)	28 (57,1)	36 (62,1)	28 (53,8)
Ventilatör ilişkili pnömoni	17 (27,9)	14 (28,6)	14 (24,1)	17 (32,7)
Kan dolaşımı enfeksiyonu	2 (3,3)	3 (6,1)	1 (1,7)	4 (7,7)
Cerrahi alan enfeksiyonu	2 (3,3)	3 (6,1)	2 (3,4)	3 (5,8)
Pnömoni	2 (3,3)	1 (2)	3 (5,2)	-
Santral sinir sistemi enfeksiyonu/Menenjit	1 (1,6)	-	1 (1,7)	-
Cilt-yumuşak doku enfeksiyonu	1 (1,6)	-	1 (1,7)	-
<b>Hastanın yattığı yoğun bakım ünitesi</b>				
Reanimasyon	33 (34)	9 (13,4)	29 (33,7)	13 (16,7)
Nöroşirürji	15 (15,5)	13 (19,4)	6 (7)	22 (28,2)
Nöroloji	13 (13,4)	11 (16,4)	14 (16,3)	10 (12,8)
Göğüs hastalıkları	15 (15,5)	9 (13,4)	11 (12,8)	13 (16,7)
Dahiliye	7 (7,2)	12 (17,9)	12 (14)	7 (9)
Acil servis	3 (3,1)	-	1 (1,2)	2 (2,6)
Kalp-damar cerrahisi	1 (1)	4 (6)	4 (4,7)	1 (1,3)
Kardiyoloji	4 (4,1)	4 (6)	4 (4,7)	4 (5,1)
Genel cerrahi	6 (6,2)	5 (7,5)	5 (5,8)	6 (7,7)

<sup>a</sup>Ki-kare testi

Bla-OXA-48 geni pozitif ve negatif olanlarda invaziv işlem ve tedavi türlerinin dağılımları benzerdi ( $p>0,05$ ). Bla-NDM-1 geni pozitif ve negatif olanlarda da invaziv işlem ve tedavi türlerine göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bla-OXA-48 geni pozitif olanların %57,7'sinde, negatif olanların %37,3'ünde cerrahi uygulandığı belirlendi. Bla-OXA-48 geni

pozitif olanlarda cerrahi varlığı daha yüksekti (p=0,010). Bla-NDM-1 geni pozitif ve negatif olanlarda cerrahi varlığı benzerdi (p=0,882) (Tablo 28).

**Tablo 28.** Hastalara Uygulanan İnvaziv İşlem/Tedavilerin ve Cerrahilerin Üreyen *K. pneumoniae* Direnç Gen Sonuçları ile Karşılaştırılması

Özellikler	bla-OXA-48			bla-NDM-1		
	Pozitif	Negatif	p <sup>a</sup>	Pozitif	Negatif	p <sup>a</sup>
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>İnvaziv işlem ve tedaviler</b>						
Entübasyon	38 (39,2)	32 (47,8)	0,275	37 (43)	33 (42,3)	0,926
Trakeostomi	35 (36,1)	18 (26,9)	0,215	27 (31,4)	26 (33,3)	0,791
Santral venöz katater	76 (78,4)	55 (82,1)	0,557	69 (80,2)	62 (79,5)	0,905
Üriner kateterizasyon	94 (96,9)	67 (100)	-	84 (97,7)	77 (98,7)	0,537
Perkütan endoskopik gastrostomi	16 (16,5)	6 (9)	0,164	10 (11,6)	12 (15,4)	0,481
Drenaj katater	12 (12,4)	8 (11,9)	0,934	12 (14)	8 (10,3)	0,470
Diğer invaziv işlemler	12 (12,4)	6 (9)	0,492	11 (12,8)	7 (9)	0,435
<b>Cerrahi varlığı</b>						
Yok	41 (42,3)	42 (62,7)	<b>0,010</b>	44 (51,2)	39 (50)	0,882
Var	56 (57,7)	25 (37,3)		42 (48,8)	39 (50)	
<b>Uygulanan cerrahi türü (n=81)</b>						
Kardiyovasküler cerrahi	5 (8,9)	4 (16)	-	5 (11,9)	4 (10,3)	-
Ortopedik cerrahi	12 (21,4)	3 (12)		11 (26,2)	4 (10,3)	
Sinir sistemi cerrahi	20 (35,7)	13 (52)		15 (35,7)	18 (46,2)	
İntraabdominal cerrahi	14 (25)	1 (4)		6 (14,3)	9 (23,1)	
Diğer	5 (8,9)	4 (16)		5 (11,9)	4 (10,3)	

<sup>a</sup>Ki kare testi

Bla-OXA-48 geni pozitif olan *K. pneumoniae*'ların en sık izole edildiği bölgeler %41,2 ile bronkoalveolar lavaj, %39,2 ile kan, %10,3 ile idrardı; bla-NDM-1 geni pozitif olanların ise %43 ile kan, %34,9 ile bronkoalveolar lavaj, %11,6 ile idrardı. Hastaların aldığı antibiyotik tedavisinin hem bla-OXA-48 hem de bla-NDM-1 gen sonucuna göre anlamlı farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla p=0,915; p=0,196) (Tablo 29).

**Tablo 29.** Hastaların Kültür İzolasyon Bölgeleri, Aldıkları Antimikrobiyal Sayısı Dağılımının *K.pneumoniae* Direnç Genleri ile Karşılaştırılması

Değişkenler	bla-OXA-48			bla-NDM-1		
	Pozitif	Negatif	p <sup>a</sup>	Pozitif	Negatif	p <sup>a</sup>
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>İzolasyon bölgesi/n (%)</b>						
Bronkoalveolar lavaj	40 (41,2)	25 (37,3)		30 (34,9)	35 (44,9)	-

Kan	38 (39,2)	31 (46,3)		37 (43)	32 (41)	
İdrar	10 (10,3)	5 (7,5)		10 (11,6)	5 (6,4)	
Drenaj	1 (1)	3 (4,5)		1 (1,2)	3 (6,4)	
Balgam	2 (2,1)	2 (3)		2 (2,3)	2 (2,6)	
Yara	5 (5,2)	1 (1,5)		5 (5,8)	1 (1,3)	
Beyin-omurilik sıvısı	1 (1)	-		1 (1,2)	-	
<b>Hastanın aldığı antibiyotik tedavisi</b>						
Antimikrobiyal tedavi almayan	8 (8,2)	6 (9)		4 (4,7)	10 (12,8)	
Bir antibakteriyel tedavi alan	16 (16,5)	14 (20,9)		14 (16,3)	16 (20,5)	
İki antibakteriyel tedavi alan	40 (41,2)	26 (38,8)	0,915	39 (45,3)	27 (34,6)	0,196
Üç ve üzeri antibakteriyel tedavi alan	16 (16,5)	12 (17,9)		13 (15,1)	15 (19,2)	
Antibakteriyel+ antifungal tedavi alan	17 (17,5)	9 (13,4)		16 (18,6)	10 (12,8)	

<sup>a</sup>Ki kare testi

Bla-OXA-48 geni pozitif olanların *K. pneumoniae* üreme süresi negatif olanlarla benzerdi ( $p=0,326$ ). Bla-NDM-1 geni pozitif olanların *K. pneumoniae* üreme süresi negatif olanlardan anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,037$ ). Her iki gen sonucunun *K. pneumoniae* üremesi öncesinde karbapenem kullanımına ve *K. pneumoniae* üremesi öncesinde *K. pneumoniae* üremesi/kolonizasyonuna göre anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ( $p>0,05$ ) (Tablo 30).

**Tablo 30.** Hastaların Yatışının Kaçınıcı Günü *K. pneumoniae* Üremesi Olduğu, *K. pneumoniae* Üremesi Öncesi Karbapenem Kullanımı ve *K. pneumoniae* Üremesi/Kolonizasyonu Varlığının Direnç Genleri ile Karşılaştırılması

Özellikler	bla-OXA-48			bla-NDM-1		
	Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	P
<b>Hastanede kalışının kaçınıcı günü <i>K. pneumoniae</i> üremesi oldu/Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>	23 (15-48)	24 (10-46)	0,326 <sup>a</sup>	24,5 (18-48,5)	18,5 (10,7-46,2)	<b>0,037<sup>a</sup></b>
<b><i>K. pneumoniae</i> üremesi öncesinde karbapenem kullanımı/n(%)</b>						
Var	68 (70,1)	44 (65,7)	0,549 <sup>b</sup>	62 (72,1)	50 (64,1)	0,272 <sup>b</sup>
Yok	29 (29,9)	23 (34,3)		24 (27,9)	28 (35,9)	
<b><i>K. pneumoniae</i> üremesi öncesinde <i>K. pneumoniae</i> üremesi/kolonizasyonu/n(%)</b>						

Var	55 (56,7)	35 (52,2)	0,572 <sup>b</sup>	48 (55,8)	42 (53,8)	0,800 <sup>b</sup>
Yok	42 (43,3)	32 (47,8)		38 (44,2)	36 (46,2)	

<sup>a</sup>Mann-Whitney U testi; <sup>b</sup>Ki-kare testi

Bla-OXA-48 geni pozitif olanlarda tigesiklin, amikasin direnci görülme oranı negatif olanlardan anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,05$ ); meropenem, imipenem, seftazidim-avibaktam, kolistin direnci görülme oranları ise negatif olanlarla benzerdi ( $p > 0,05$ ). Bla-NDM-1 geni pozitif olanlarda ise imipenem, seftazidim-avibaktam, kolistin ve amikasin direnci görülme oranı negatif olanlardan anlamlı olarak yüksekti; meropenem, tigesiklin direnci görülme oranı negatif olanlar ile benzerdi (Tablo 31).

**Tablo 31.** Hastaların Kültür Antibiyogram Sonuçları ile Üreyen *K. pneumoniae* Direnç Genlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	bla-OXA-48			bla-NDM-1		
	Pozitif	Negatif	p <sup>a</sup>	Pozitif	Negatif	p <sup>a</sup>
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>Meropenem duyarlılığı</b>						
Dirençli	94 (96,9)	64 (95,5)	0,474	85 (98,8)	73 (93,6)	0,084
Duyarlı	3 (3,1)	3 (4,5)		1 (1,2)	5 (6,4)	
<b>İmipenem duyarlılığı</b>						
Dirençli	93 (95,9)	62 (92,5)	0,280	85 (98,8)	70 (89,7)	<b>0,012</b>
Duyarlı	4 (4,1)	5 (7,5)		1 (1,2)	8 (10,3)	
<b>Seftazidim-avibaktam duyarlılığı</b>						
Dirençli	74 (76,3)	50 (74,6)	0,808	81 (94,2)	43 (55,1)	<b>&lt;0,001</b>
Duyarlı	23 (23,7)	17 (25,4)		5 (5,8)	35 (44,9)	
<b>Kolistin duyarlılığı</b>						
Dirençli	37 (38,1)	20 (29,9)	0,273	36 (41,9)	21 (26,9)	<b>0,045</b>
Duyarlı	60 (61,9)	47 (70,1)		50 (58,1)	57 (73,1)	
<b>Tigesiklin duyarlılığı</b>						
Dirençli	34 (35,1)	11 (16,4)	<b>0,009</b>	26 (30,2)	19 (24,4)	0,400
Duyarlı	63 (64,9)	56 (83,6)		60 (69,8)	59 (75,6)	
<b>Amikasin duyarlılığı</b>						
Dirençli	86 (88,7)	25 (37,3)	<b>&lt;0,001</b>	68 (79,1)	43 (55,1)	<b>0,001</b>
Duyarlı	11 (11,3)	42 (62,7)		18 (20,9)	35 (44,9)	

<sup>a</sup>Ki-kare testi

## 5.TARTIŞMA

Hastane enfeksiyonları hastanede kalış süresini uzatarak morbidite ve mortaliteyi arttırlar. Yoğun bakım ünitelerinde uygulanan invaziv prosedürlerin fazla olması nedeniyle hastane kökenli enfeksiyon riski daha fazladır. Hastane kökenli enfeksiyonlara sebep olan çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalar tüm dünyada önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Antibiyotik direncinin yayılmasındaki çeşitli mekanizmalardan biri de genlerin aktarılmasıdır (David et al., 2020). Antibiyotik direncinin yayılımının anlaşılması ve önlenmesi için yerel, bölgesel ve küresel izlem gereklidir.

İşler ve ark.'nın 187 CRKP kan dolaşımı enfeksiyonunu değerlendirdiği çalışmasında yaş ortancası 62 yıl ve hastaların%55'i erkek olarak bulunmuştur (İsler et al., 2022). Aslan ve ark.'nın 124 CRKP kan dolaşımı enfeksiyonunu değerlendirdiği çalışmasında hastaların ortalama yaşı 62.1±18 yıl ve %53.2'si erkektir (Aslan et al., 2022). Hoxha ve ark.'nın 49 CRKP, 49 CSKP izolatını değerlendirdiği çalışmasında CRKP hastalarının medyan yaşı çalışmamızdan yüksek olarak 72 ve cinsiyet dağılımı benzer şekilde %65 erkektir (Hoxha et al., 2016). Çin'de 91 CRKP, 91 CSKP izolatının değerlendirildiği vaka kontrol çalışmasında hastaların %74,7'si erkek, %25,2'si kadın ve yaş ortalaması çalışmamıza benzer şekilde 64±14 yıldır (Dai, Xu, Kong, Xie, & Wang, 2021). Çalışmamıza dahil edilen 164 hastanın ise yaş ortalaması 63,5±16,1 yıl ve hastaların %39,6'sı kadın, %60,4'ü erkek olarak bulunmuştur.

Bu konuda yapılan çalışmalarda eşlik eden komorbiditelerin sıklığı farklılık göstermektedir. Aslan ve ark.'nın çalışmasında sıklıkla eşlik eden komorbiditeler arasında %24,2'sinde diyabetes mellitus, %24,2'sinde hematolojik malignite, %23,4'ünde metastatik solid tümör, %17'sinde nörolojik hastalık, %15,3'ünde konjestif kalp yetmezliği saptanmıştır (Aslan et al., 2022). Tian ve ark.'nın çalışmasında sıklıkla eşlik eden hastalıklar malignite (%51,8), safra yolu hastalığı (%30,7) ve diyabetes mellitustur (%26,3) (Tian et al., 2016). Tamma ve ark.'nın CP-CRE ile enfekte olan hastalarda yaptıkları çalışmada çalışmamızla benzer oranda hastaların %32'sinde diyabetes mellitus, %8'inde konjestif kalp yetmezliği, %8'inde kronik böbrek hastalığı, %5'inde yapısal akciğer hastalığı, %8'inde son dönem karaciğer hastalığı vardır (Tamma et al., 2017). Eser ve ark.'nın CRE enfeksiyonlarını değerlendirdiği 25 kişilik olgu grubundaki hastaların %20'sinde diyabetes mellitus, %40'ında çalışmamızla benzer oranda kardiyovasküler hastalık, %24'ünde malignite, %8'inde pulmoner hastalık öyküsü vardır (Eser et al., 2018). Çalışmamızda hastaların %42,1'inde 3 ve üzeri ek hastalık saptanmış olup, en sık görülen ek hastalıklar %40,9 ile kardiyovasküler hastalık, %39,6 ile hipertansiyon, %37,2 ile nörolojik hastalık, %32,9 ile diyabetes mellitus olarak bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalarda hastaların CRE ile kolonize olmasının CRE enfeksiyonu riskini arttırdığı gösterilmiştir (Dickstein et al., 2016), (Tamma, Kazmi, et al., 2019). Çalışmamızda hastalardaki kültür üremelerinin %32,9'u kolonizasyon, %67,1'i enfeksiyon etkeni olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kolonizasyon olarak değerlendirilen hastalar enfeksiyon gelişimi açısından takip edilmemiştir fakat değerlendirilen CRKP üremelerinden önce *K.pneumoniae* kolonizasyonu varlığı değerlendirilmiştir. Hastalarımızın %54,9'unda *K. pneumoniae* üremesi öncesinde *K. pneumoniae* üremesi/kolonizasyonu olduğu saptanmıştır.

Amerika'da yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir çalışmaya göre başlangıçta rektal sürüntüde CRE kolonizasyonu negatif olan hastaların %22'sinin sürüntüsü daha sonra pozitifleşmiş ve CRE kolonizasyonuna kadar geçen medyan süre 13 gün bulunmuştur (Tamma, Kazmi, et al., 2019). Çalışmamızda enfeksiyon etkeni veya kolonizasyon kabul edilen 164 izolatın hastaların hastanede kalışlarından 23,5 gün (ortanca) sonra olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil ettiğimiz üremeler bazı hastalardaki ilk üreme olmadığından süre daha uzun çıkmış olabilir.

Büyüktuna ve ark.'nın *K.pneumoniae* ile ilişkili enfeksiyonları değerlendirdiği çalışmalarında 88 suşun %36,4'ü karbapenem dirençli, %63,6'sı karbapenem duyarlı saptanmıştır. Bu çalışmada %40,9 oranında KDE, %36,4 oranında ÜSE, %18,2 pnömoni saptanmıştır (Büyüktuna et al., 2020). Çin'de yapılan 297 hastanın tarandığı retrospektif bir çalışmada tüm hastalar *K.pneumoniae* KDE olarak değerlendirilmiş ve tüm numuneler kandan alınmıştır (Zhang et al., 2020). İşler ve ark.'nın 187 karbapenem dirençli *Klebsiella* spp. yı değerlendirdiği çalışmada hastaların hepsi KDE olarak değerlendirilmiş, tüm numuneler kandan alınmıştır (İsler et al., 2022). Hu ve arkadaşlarının retrospektif gözlemsel çalışmasında toplanan CRKP izolatlarının yaklaşık %75'i balgamdan izole edilmiştir (Hu et al., 2020). Hoxha ve ark.'nın çalışmasında bakterilerin %43'ü kandan %57'si bronkoskopik örneklerden izole edilmiştir (Hoxha et al., 2016). Yine Çin'de 128 CRE izolatının değerlendirildiği çalışmada CRE izolatlarının %53,9'u *K.pneumoniae* idi. CPE en sık %39,1 ile balgamdan, %23 ile idrardan ve %15 ile kandan izole edilmiştir (Q. Lin et al., 2021). Çalışmamızda kültür üremeleri enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen hastaların %58,2'sinin Kİ-KDE, %28,2'sinin VİP, %4,5'inin KDE, %4,5'inin CAE olduğu saptanmıştır. Hastalarımızdaki *K. pneumoniae* üremelerinin %42,1'i kandan, %39,6'sı bronkoalveolar lavajdan, %9,1'i idrardan izole edilmiştir.

Büyüktuna ve ark.'nın çalışmasındaki tüm izolatlar anestezi yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilmiştir (Büyüktuna et al., 2020). Eser ve ark.'nın çalışmasındaki izolatların

%64'ü yoğun bakım ünitesinden kalanı dahili ve cerrahi klinik hastalarından izole edilmiştir (Eser et al., 2018). Tian ve arkadaşlarının taradığı CRKP izolatlarının %47,7'si yoğun bakım ünitesinden izole edilmiştir (Tian et al., 2016). Aslan ve arkadaşlarının çalışmasında CRKP'nin etken olduğu 124 kan dolaşımı enfeksiyonu olan hastanın %56,5'i yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir (Aslan et al., 2022). Çalışmamızda CRKP üremelerinin tamamı yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilmiştir ve hastalar en sık %25,6 ile reanimasyon yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir.

Aslan ve ark.'nın çalışmasında uygulanan invaziv işlemler hastaların %41,1'inde mekanik ventilasyon, %53,2'sinde santral venöz katater kullanımı olarak belirlenmiştir (Aslan et al., 2022). Eser ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %68'inde santral venöz katater öyküsü, %60'ında mekanik ventilasyon, %72'sinde üriner katater kullanımı belirlenmiştir (Eser et al., 2018). Çalışmamızda ise hastalara uygulanan invaziv işlemler sıklık sırasıyla üriner kateterizasyon (%98,2), santral venöz katater kullanımı (%79,9), entübasyon (%42,7), trakeostomi (%32,3), PEG (%13,4), drenaj katateri (%12,2) kullanımı ve diğer invaziv işlemler (%11) olarak belirlenmiştir.

Eser ve ark.'nın çalışmasında hastaların %48'inde cerrahi girişim öyküsü saptanmıştır (Eser et al., 2018). Aslan ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların %16,9'unda son 1 ayda cerrahi öyküsü saptanmıştır (Aslan et al., 2022). Hastalarımızın ise %49,4'üne cerrahi işlem yapılmış olup en sık uygulanan cerrahi işlem %40,7 ile sinir sistemi cerrahisi olarak bulunmuştur.

Zhang ve ark.'nın çalışmasında MDR *K. pneumoniae* bakteremisi olanların %66,7'sine tekli antibiyotik tedavisi, XDR *K.pneumoniae* bakteremisi olanların %55,1'ine tekli antibiyotik tedavisi verilmiş olup vaka ölüm oranı %79 bulunmuştur. Dirençli grupta tekli antibiyotik alanlarda mortalite oranı kombinasyon tedavisi alanlardan daha yüksek bulunmuştur (Zhang et al., 2020). Hastalarımızın %8,5'inin antimikrobiyal tedavi almadığı, %18,3'ünün tekli antibakteriyel tedavi aldığı, %40,2'sinin ikili, %17,1'inin 3 ve üzeri antibakteriyel tedavi aldığı, %15,9'unun antibakteriyel ve antifungal tedavi aldığı saptanmıştır.

İşler ve ark.'nın çalışmasında 30 günlük mortalite genel olarak %44 olup çok değişkenli cox regresyon analizine göre SOFA skoru ve immunsupresyon otuz günlük mortalitenin anlamlı öngörücüleri olarak bulunmuştur (İsler et al., 2022). Aslan ve arkadaşlarının çalışmasında CRKP'ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında 30 günlük mortalite üzerine etkisinde INCREMENT CPE mortalite skorundaki yükseklik, sepsis olması, kolistin direnci olması, uygunsuz antibiyotik başlanması ve yoğun bakım ünitesine yatış anlamlı olarak bulunmuştur. Erken ve uygun tedavi almak düşük mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Tüm

hastalar arasında 30 günlük mortalite oranı %52,8 bulunmuştur (Aslan et al., 2022). CRKP ve CSKP enfeksiyonlarının değerlendirildiği 4701 hastayı içeren sistematik bir literatür incelemesine göre karbapenem direnci yüksek mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. CRKP ile enfekte olmuş 2462 hastada birleştirilmiş mortalite %42,1, KDE'de mortalite %54,3 bulunmuştur (Xu, Sun, & Ma, 2017). *K.pneumoniae* ile ilişkili enfeksiyonların incelendiği 88 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada 28 günlük mortalite oranları karbapenem dirençli grupta %71,9 ile oldukça yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın tek değişkenli analiz sonuçlarına göre; hastalarda eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığı, son üç ay içinde sefalosporin ve kolistin grubu antibiyotiklerle tedavi almış olma ve CRKP varlığı 28 günlük mortalite gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.10$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite gelişimi açısından CRKP varlığı bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. CRKP varlığının mortalite gelişme riskini 5,1 kat artırdığı saptanmıştır (Büyüktuna et al., 2020). Başka bir çalışmada CRKP enfeksiyonunda 6 günde ölüm oranı %24, 30 günde ölüm oranı %61 bulunmuştur. CRKP'ye bağlı atfedilebilir ölüm oranı 6 günde %16 ve 30 günde %41 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada mekanik ventilasyon ve invaziv prosedürlerin CRKP ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur fakat mortalite üzerine etkisi gösterilmemiştir (Hoxha et al., 2016). Bir başka çalışmada CRKP KDE'nin 28 günlük ölüm oranı %33,3 bulunmuştur. 28 günlük mortalite açısından risk faktörlerinin değerlendirildiği tek değişkenli analizde yoğun bakım ünitesinde takipli olmak, yüksek SOFA skoru, hastanın kronik karaciğer hastalığı olması ve konjestif kalp yetmezliğinin olması risk faktörü olarak gösterilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizine göre enfeksiyon kaynağının akciğer olması ve yüksek SOFA skoru 28 günlük mortalite için anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuştur (Tian et al., 2016). Başka bir çalışmada mortalite ile ilişkili risk faktörleri ise karbapenem direnci, üriner katater, mekanik ventilasyon, trakeotomi, santral venöz kataterizasyon bulunması, yoğun bakımda yatmak, APACHE 2 skorunun yüksek olması olarak bulunmuştur (Dai et al., 2021). Eser ve ark.'nın CRE'nin etken olduğu çalışmasında %44 mortalite saptanmıştır (Eser et al., 2018). Akova ve ark.'nın karbapenemaz üreten Gram negatif bakterilerle ilgili müdahale stratejileri ve klinik deneyimini paylaştığı bir derlemeye göre CRE enfeksiyonlarında mortalite %18,9 ile %48 arasında belirtilmiş ve mortalite açısından risk faktörleri olarak yaşlılık, altta yatan hastalığın ciddiyeti, malignite, mekanik ventilasyon, solid organ nakli, şiddetli sepsis veya septik şok, karbapenem direnci, uygun olmayan antibiyotik kullanımı, uygun antibiyotiğin erken dönemi, 7 günde mikrobiyolojik eradikasyonun sağlanamaması olarak tanımlanmıştır (Akova, Daikos, Tzouvelekis, & Carmeli, 2012). Zhang ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada *K.pneumoniae* bakteremisi olan 297 hastanın (%38,3'ü karbapenem duyarlı) verileri

değerlendirildiğinde *K.pneumoniae* KDE’da 28 günlük mortalite oranı %42,8 ile çalışmamızla benzer bulunmuştur. Bu çalışmada yakın zamanda hastane yatış öyküsü, yakın zamanda yoğun bakım ünitesine yatış öyküsü ve yakın zamanda cerrahi öyküsü mortaliteyi arttıran faktörler olarak bulunmuştur. Hastalarda kalıcı santral katater, diyaliz katateri, arteriyel kataterizasyon, trakea kanülü bulunması, trakeotomi, torasentez, gastrik tüp varlığının mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Mortalite görülenlerde anlamlı olarak diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve koroner kalp hastalığı olan daha fazla hasta saptanmıştır. Solunum yetmezliği olması, mekanik ventilatör kullanımı, hipoalbuminemi olması, septik şokta olmak, MODS olması, APACHE II skorunun ve SOFA skorunun yüksek olması mortalite görülenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kan dolaşımı enfeksiyonu öncesi hastanede yatış süresi mortalite görülenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (Zhang et al., 2020). Seksen üç CRE bakteremi atağının değerlendirildiği bir çalışmada karbapenemaz üreten CRE enfeksiyonunda 14 günlük mortalite oranı %35, 30 günlük mortalite oranı %45 bulunmuştur (Tamma et al., 2017). Çalışmamızda hastaların tümünde mortalite süresi ortancası 7 gün olarak saptanmış olup, %23,2’sinde 7 günde, %42,7’sinde 30 günde mortalite görülmüştür. Enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen üremeleri olan hastalarda mortalite süresi ortancası 6,5 gün olarak saptanmış olup, %28,2’sinde 7 günde, %51,8’sinde 30 günde mortalite görülmüştür.

Hu ve ark.’nın çalışmasında 11 yıllık gözetim süresi boyunca CRKP izolatlarının çoğunda gözlenen dirençten sorumlu gen KPC-2 iken NDM-1 geni 2014 ten sonra az sayıda keşfedilmiştir (Hu et al., 2020). Çin’de 128 CRE izolatının değerlendirildiği çalışmada karbapenemaz üreten *Enterobacteriales* izolatlarının %56,5’i bla KPC-2 geni taşıırken, %39,1’i bla NDM geni taşıdığı bulunmuştur (Q. Lin et al., 2021). Türkiye’de 2013 yılında European Survey on Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae (EUSCAPE) projesi kapsamında, altı aylık süreçte Türkiye’nin değişik bölgelerindeki merkezlerden izole edilen 143 *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatında en sık %84,6 oranında OXA-48, %6,3 oranında ise NDM-1 gen pozitifliği saptanmıştır (Dirençli, 2016). 2013 ile 2014 arasında İstanbul’da Davarcı ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da 1452 *K. pneumoniae* izolatının %3,1’i karbapenem dirençli bulunurken, bunlarda %71,1 oranında bla OXA-48, %20 oranında ise bla NDM pozitif saptanmıştır (Davarcı et al., 2019). Ülkemizden Aslan ve ark. tarafından 2014 ile 2018 tarihleri arasında yapılan 124 hastanın dahil edildiği tek merkezli gözlemsel bir çalışmada CRKP’nin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları retrospektif olarak değerlendirilmiş; çalışmadaki izolatların %85,5’inin bla OXA-48, %3,2’sinin bla NDM, %8,9’unun ise hem bla OXA-48 geni hem bla NDM genlerini eş zamanlı taşıdıkları saptanmıştır (Aslan et al., 2022). 2016-2017 yılları arasında hastanemizde yapılan bir çalışmada çok ilaca dirençli 95 *K.pneumoniae* suşunda

%59 oranında OXA-48 tek gen pozitifliği, %3,1 oranında da NDM-1 tek gen pozitifliği saptanmıştır (Dogan & Ugrakli, 2023). İşler ve ark.'nın Türkiye'de 2018-2019 yılları arasında yaptıkları prospektif, çok merkezli gözlemsel kohort çalışmalarında 187 karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerini incelediklerinde; %75 oranında OXA-48 benzeri karbapenemazların baskın olduğu, bunu %16 ile OXA-48 benzeri/NDM birlikteliği izlediği bulunmuştur. OXA-48 tek gen pozitifliği ise %33,1 oranında saptanmıştır (Isler et al., 2022). 2019 yılında ülkemizden yapılan çok merkezli başka bir çalışmada karbapenemaz genine sahip 207 *E.coli* ve *K. pneumoniae* izolatının %52,2'sinde OXA-48 tek gen pozitifliği, %15'inde NDM-1 tek gen pozitifliği, %12,6'sında ise OXA-48 ve NDM-1 iki gen birlikte pozitif saptanmıştır (Süzük Yıldız et al., 2021). NDM-1 ve OXA-48'in birlikte üretildiği ilk *K. pneumoniae* enfeksiyonu Fas'ta 2013 yılında rapor edilmiştir. Malatya'da Duman ve ark.'nın Ekim-Aralık 2017 tarihleri arasında 3 aylık dönemde yoğun bakım ünitesinde izole edilen 21 CRKP suşunu araştırdığı çalışmaya göre %52,3'ünde OXA-48 gen pozitifliği, %4,7'sinde NDM-1 gen pozitifliği, %42,8'inde OXA-48 ve NDM-1 gen birlikte pozitifliği izlenmiştir (Duman, Ersoy, Gursoy, Toplu, & Otlu, 2020). Büyüktuna ve ark.'nın 88 hastayı dahil ettiği *K. pneumoniae* enfeksiyonlarını incelediği çalışmalarında karbapenem dirençli olan suşlarda %68,8 oranında OXA-48, %6,3 oranında MBL gen pozitifliği saptanmıştır (Büyüktuna et al., 2020). Ülkemizde yakın dönemde yapılan başka bir çalışmada 140 CRKP suşunun %64,5'inde NDM, %54,8'inde OXA-48, %22,6'sında KPC, %32,2'sinde NDM + OXA-48 birlikteliği belirlenmiştir (Eren-Kutsoylu et al., 2024). Çalışmalar son beş yıl içinde Türkiye'de de NDM-1 gen pozitifliğinin giderek artmakta olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda 164 CRKP suşunun %59,1'inde bla-OXA-48 gen pozitifliği, %52,4'ünde bla-NDM-1 gen pozitifliği, %39'unda bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 geninin birlikte pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda OXA-48 gen pozitifliği diğer çalışmalarla benzer oranlarda olmasına rağmen NDM-1 gen pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç hastanemizdeki *K.pneumoniae* izolatlarında bla-NDM-1 gen pozitifliğinin artarak önemli bir sorun haline geldiğini göstermektedir. Bunun nedeni son yıllarda kullanıma giren seftazidim avibaktam kullanımının fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Çalışılan suşların hepsi yoğun bakım ünitesinde takipli hastalardan izole edildiğinden ve MDR suşlar olduğundan olabilir.

Türkiye'de 'Sağlık Hizmeti ile İlişkili Enfeksiyonlarda Antimikrobiyal Direnç Oranları 2021 Yılı Raporu'na göre *K. pneumoniae*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili pnömonilerde meropenem direnci %77,4, imipenem direnci %71, kolistin direnci %36,3, amikasin direnci %60,6, seftazidim direnci %89,8 olarak bildirilmiştir. 2021 yılı raporuna göre *K. pneumoniae*'nin

etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili KDE’de meropenem direnci %63,2, imipenem direnci %60,1, kolistin direnci %36,5, amikasin direnci %45,1, seftazidim direnci %86,1 olarak bildirilmiştir (Hekimoğlu, Batir, Gözel, & Altun, 2022). DSÖ’nün CAESAR çalışmasıyla 2023’te yayınlanan Avrupa’daki antimikrobiyal direnç sörveyansı raporuna göre Türkiye’de 2021 yılında 66 laboratuvardan toplanan 4851 *K. pneumoniae* izolatu, yoğun bakımdan izole edilen suşların %58’ini oluşturduğu, bu *K. pneumoniae* suşlarında karbapenem direnci 2017 yılında %32,5 iken 2021 yılında % 49,1, aminoglikozid direnç oranı 2017 yılında %44,6 iken 2021 yılında %43,2 olarak bildirilmiştir (Prevention et al., 2023). 2020 yılında Mart-Kasım aylarında ülkemizdeki bazı hastanelerden toplanan 1129 Gram negatif bakteri üzerinde yapılan çalışmaya göre seftazidim avibaktam direnç oranı %8,6 olarak bulunmuştur ve bu suşların MBL ürettiği düşünölmüştür. Bu hastalardaki direnç risk faktörleri kadın cinsiyet, suşların *P.aeruginosa* olması, MDR patojen olması, pan ilaç direnci olması ve yoğun bakım ünitesine yatış olması olarak değerdendirilmiştir. Bu çalışmadaki 680 *K.pneumoniae* patojeninin seftazidim avibaktam duyarlılığı %92 bulunmuştur (Dumlu et al., 2022). Yine ülkemizde Dokuz Eylül Üniversitesi’nde yapılan bir çalışmada 57 hastadan 140 CRKP izole edilmiştir. Bu hastaların hiçbirine seftazidim avibaktam verilmediği halde suşların %54,3’ünde seftazidim avibaktam direnci bulunmuştur. NDM geni, tüm seftazidim avibaktam dirençli suşlarda saptanmıştır (Eren-Kutsoylu et al., 2024). Yapılan farklı bir çalışmada *K.pneumoniae* izolatlarında meropenem direnci %84, imipenem direnci %79, kolistin direnci %35, amikasin direnci %82 ve tigesiklin direnci %11 olarak bulunmuştur (Delle Rose et al., 2015). Çalışmamızda *K.pneumoniae* izolatlarının %96,3’ünün meropeneme, tamamının ertapeneme, %94,5’inin imipeneme, %75,6’sının seftazidim-avibaktama, %34,8’inin kolistine, %27,4’ünün tigesikline, %67,7’sinin amikasine dirençli olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda VIP’te meropenem direnci %96,8, imipenem direnci %96,8, kolistin direnci %35,5, amikasin direnci % 67,7, seftazidim avibaktam direnci %74,2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda VIP etkeni tüm suşlar karbapenem dirençli olduğundan meropenem ve imipenem direncinin yüksek çıkması beklenen bir sonuçtur. Çalışmamızda kolistin direnç oranı Türkiye ortalamasına benzer iken amikasin direnç oranı daha yüksek çıkmıştır, seftazidim avibaktam direncinin düşük çıkması avibaktamla kombine bakıldığı için olabilir. Çalışmamızda KI-KDE’de meropenem direnci %95,3, imipenem direnci %95,3 ile yüksek, kolistin direnci %37,5 ile benzer, amikasin direnci %67,2 ile oldukça yüksek, seftazidim avibaktam direnci %76,6, tigesiklin direnç oranı %32,8 saptanmıştır. Çalışmamızda tüm izolatlarda seftazidim avibaktam direnç oranı %75,6 ile oldukça yüksek saptanmıştır. Suşlarımız 2023-2024 yılları arasında olduğu için ve

hastalarımızda seftazidim avibaktam kullanma öyküsü olması nedeniyle direnç oranı daha yüksek çıkmış olabilir.

### **Kısıtlılıklar**

Numunelerden 36 tanesinde kontaminasyon nedeniyle çalışmamız hedeflenenenden daha az sayıda numune ile yapılmıştır. *Bacillus spp.* üremesinin *K.pneumoniae* üremesi üzerine inhibitör etkisi de dikkat çekici olmuştur.

### **6.SONUÇ**

1-Çalışmamızda ortalama yaş diğer çalışmalarla benzer şekildeydi, erkek hasta hakimiyeti vardı. Birçok çalışmayla benzer şekilde cinsiyetin mortalite üzerine etkisi tespit edilmedi.

2-Yedinci gün ve otuzuncu gün mortalite görülen hastalarda yaş ortalaması daha yüksek bulundu.

3-Çalışmamızda enfeksiyon etkeni kabul edilmeyen suşlar kolonize patojenler olarak değerlendirildi ve beklediğimiz gibi enfeksiyon etkeni suşlarda mortalite süresi daha kısa ve mortalite oranı daha yüksek bulundu.

4-Hastalarımız yoğun bakım ünitesinde takipli hastalar olduğu için üriner kataterizasyon, santral venöz kataterizasyon, entübasyon vb girişimsel işlemleri fazlaydı.

5-Diğer çalışmalara göre yüksek oranda, hastaların yaklaşık yarısında cerrahi öyküsü vardı. Postoperatif dönemde hastalar genellikle reanimasyon yoğun bakım ünitesinde takip edildiğinden ve çalışmamızda reanimasyon yoğun bakım ünitesi hastası fazla olduğundan bu oran yüksek çıkmış olabilir.

6-Numunelerimizin çoğunluğu kan ve BAL örneklerinden oluşuyordu. İdrar numune sayısı azdı ve hastaların tama yakını üriner kataterle takip ediliyordu.

7-Karbapenemlerin kullanımının artmasıyla karbapenem dirençli suşlar ortaya çıkmıştır. Suşlarımızın hepsi karbapenem dirençliydi ve hastaların çoğunda (%68,3) öncesinde karbapenem kullanımı vardı.

8-Hastaların %54,9'unda çalıştığımız suşlardan önce de *K.pneumoniae* üremesi/kolonizasyonu vardı. Bu da ampirik tedavilerde önceki kolonizasyonların dikkate alınması gerektiğinin önemini bir kez daha göstermiştir bu nedenle kolonize hastalar yakından izlenmelidir fakat farklı bir patojenin de etken olabileceğini unutmamak gerekir.

9-Tüm hastalardaki(n=164) kaba mortalite oranı 7.günde %23,2, 30.günde %42,7 ve enfeksiyon etkeni kabul edilen üremeleri olan hastalarda (n=110) mortalite oranı 7.günde %28,2, 30.günde %51,8 ile çalışmalara benzer oranda veya daha düşük bulundu.

10-Hastaların %59,1'inde bla-OXA-48 geni, %52,4'ünde bla-NDM-1 geni, %39'unda bla-OXA-48 ve bla-NDM-1 birlikte pozitif bulundu. Ülkemizde hakim karbapenemaz geni olan OXA-48 çalışmamızda da hakim gen olmakla birlikte diğer çalışmalara göre yüksek oranda NDM-1 gen pozitifliği saptandı. Diğer çalışmalara göre NDM-1 gen pozitifliğinin fazla olmasının sebebi hastalarımızın hepsinin yoğun bakım ünitesinde olması, MDR, XDR veya

PDR suşları tedavi etmeye çalışırken elimizde karbapenemaz gen sonuçları olmadığından seftazidim avibaktam kullanımının artması kaynaklı olabilir.

11- CRKP izolatlarının %96,3'ünün meropeneme, tamamının ertapeneme, %94,5'inin imipeneme, %75,6'sının seftazidim-avibaktama, %34,8'inin kolistine, %27,4'ünün tigesikline, %67,7'sinin amikasin dirençli olduğu bulundu.

12- Yedi günde mortalite riskini multivariate analize göre yaştaki bir birimlik artışın 1 kat, entübasyon varlığının 3,7 kat, amikasin direnç varlığının 4,9 kat arttırdığı saptandı.

13- Otuz günde mortalite riskini multivariate analize göre yaştaki bir birimlik artışın 1 kat, entübasyon varlığının 6,5 kat, diğer invaziv işlem varlığının 5,2 kat arttırdığı saptandı.

14-CRKP enfeksiyonları ve antibiyotik direnci yoğun bakım hastalarını etkileyen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. İlaç direncinin gelişmesini önlemek için uygun antimikrobiyal yönetim çok önemlidir. Uygunsuz antibiyotik kullanımını önlemek ve hastaya gecikmeden uygun tedaviyi başlamak amacıyla patojeni erken saptamak için hızlı tanı testlerine ihtiyacımız vardır. Bu süreçte uygun ampirik antimikrobiyal tedaviyi başlamak için bölgesel sürveyans verileri önemlidir. Çalışmamızda hastanemizdeki nozokomiyal patojenlerden *K.pneumoniae*'nin antimikrobiyal direnç mekanizmalarından karbapenemaz üretimine sebep olan karbapenemaz geni profilini ortaya koymuştur.

15-Antibiyotik dirençli mikroorganizmaların yayılımını önlemek için çevresel temizlik, dekolonizasyon ve kaynak kontrolü gibi enfeksiyon kontrol önlemleri gereklidir. En önemli enfeksiyon kontrol önlemi el hijyenidir. Dirençli patojenlerle enfekte hastalara uygun izolasyon önlemleri uygulanmalıdır ve hastane personellerine gerekli eğitimler verilmelidir. Yoğun bakım ünitelerinden servislere hasta transferi yoluyla direnç aktarılacağından daha dikkatli olunmalıdır.

16- Daha geniş kapsamlı epidemiyolojik ve mikrobiyolojik veriler elde etmek için tüm karbapenemaz genlerinin ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKÇA

- Adeolu, M., Alnajjar, S., Naushad, S., & S. Gupta, R. (2016). Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganeliaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 66(12), 5575-5599.
- Akhtar, A., Fatima, N., & Khan, H. M. (2022). Beta-lactamases and their classification: an overview. *Beta-Lactam Resistance in Gram-Negative Bacteria: Threats and Challenges*, 25-33.
- Akova, M., Daikos, G., Tzouvelekis, L., & Carmeli, Y. (2012). Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(5), 439-448.
- Albertí, S., Alvarez, D., Merino, S., Casado, M. T., Vivanco, F., Tomás, J. M., & Benedí, V. J. (1996). Analysis of complement C3 deposition and degradation on *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and Immunity*, 64(11), 4726-4732.
- Alberti, S., Marques, G., Camprubi, S., Merino, S., Tomás, J., Vivanco, F., & Benedi, V. (1993). C1q binding and activation of the complement classical pathway by *Klebsiella pneumoniae* outer membrane proteins. *Infection and Immunity*, 61(3), 852-860.
- AlMatar, M., Albarri, O., Makky, E. A., & Köksal, F. (2021). Efflux pump inhibitors: new updates. *Pharmacological Reports*, 73, 1-16.
- Anderson, D. J., Hervé, R., Chen, L. F., Spelman, D. W., Hung, Y.-J., Huang, A. T., . . . Raoult, D. (2008). Seasonal variation in *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection on 4 continents. *The Journal of infectious diseases*, 197(5), 752-756.
- Asadullah, K., Woiciechowsky, C., Docke, W.-D., Liebenthal, C., Wauer, H., Kox, W., . . . Von Baehr, R. (1995). Immunodepression following neurosurgical procedures. *Critical care medicine*, 23(12), 1976-1983.
- Aslam, B., Rasool, M., Muzammil, S., Siddique, A. B., Nawaz, Z., Shafique, M., . . . Khurshid, M. (2020). Carbapenem resistance: Mechanisms and drivers of global menace. *Pathog Bact*, 1-11.
- Aslan, A. T., Kırbaş, E., Sancak, B., Tanrıverdi, E. S., Otlu, B., Gürsoy, N. C., . . . Bıçakcıl, A. (2022). 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*, 59(4), 106554.
- Aurilio, C., Sansone, P., Barbarisi, M., Pota, V., Giaccari, L. G., Coppolino, F., . . . Pace, M. C. (2022). Mechanisms of action of carbapenem resistance. *Antibiotics*, 11(3), 421.
- Ayers, S., Baum, A., McManus, C., Newman, S., Wallston, K., Weinman, J., & West, R. (2007). *Cambridge handbook of psychology, health and medicine*: Cambridge University Press.
- Bassetti, M., Nicolini, L., Esposito, S., Righi, E., & Viscoli, C. (2009). Current status of newer carbapenems. *Current medicinal chemistry*, 16(5), 564-575.
- Bradford, P. A. (2001). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews*, 14(4), 933-951.
- Bush, K. (2018). Past and present perspectives on  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(10), 10.1128/aac.01076-01018.
- Bush, K., & Jacoby, G. A. (2010). Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(3), 969-976.
- Büyüktuna, S. A., Hasbek, M., Çelik, C., Ünlüsavuran, M., Avcı, O., Baltacı, S., & Elaldı, N. (2020). *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit: risk factors related to carbapenem resistance and patient mortality. *Mikrobiyoloji bulteni*, 54(3), 378-391.
- Carrer, A., Poirel, L., Yilmaz, M., Akan, O. A., Feriha, C., Cuzon, G., . . . Nordmann, P. (2010). Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(3), 1369-1373.

- Castanheira, M., Toleman, M. A., Jones, R. N., Schmidt, F. J., & Walsh, T. R. (2004). Molecular characterization of a  $\beta$ -lactamase gene, bla GIM-1, encoding a new subclass of metallo- $\beta$ -lactamase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(12), 4654-4661.
- Codjoe, F. S., & Donkor, E. S. (2017). Carbapenem resistance: a review. *Medical Sciences*, 6(1), 1.
- Cortés, G., Borrell, N., de Astorza, B., Gómez, C., Sauleda, J., & Albertí, S. (2002). Molecular analysis of the contribution of the capsular polysaccharide and the lipopolysaccharide O side chain to the virulence of *Klebsiella pneumoniae* in a murine model of pneumonia. *Infection and Immunity*, 70(5), 2583-2590.
- Cruz-López, F., Martínez-Meléndez, A., Morfin-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., Maldonado-Garza, H. J., & Garza-González, E. (2022). Efficacy and in vitro activity of novel antibiotics for infections with carbapenem-resistant gram-negative pathogens. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 884365.
- Cryz Jr, S., Mortimer, P., Mansfield, V., & Germanier, R. (1986). Seroepidemiology of *Klebsiella* bacteremic isolates and implications for vaccine development. *Journal of clinical microbiology*, 23(4), 687-690.
- Dai, G., Xu, Y., Kong, H., Xie, W., & Wang, H. (2021). Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and associated clinical outcomes. *American Journal of Translational Research*, 13(6), 7276.
- Davarcı, İ., Şenbayrak, S., Aksaray, S., Koçoğlu, M. E., Kuşkucu, M. A., & Samastı, M. (2019). Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 24(1), 1-7.
- David, S., Cohen, V., Reuter, S., Sheppard, A. E., Giani, T., Parkhill, J., . . . Feil, E. J. (2020). Integrated chromosomal and plasmid sequence analyses reveal diverse modes of carbapenemase gene spread among *Klebsiella pneumoniae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(40), 25043-25054.
- Delle Rose, D., Sordillo, P., Gini, S., Cerva, C., Boros, S., Rezza, G., . . . Caccese, R. (2015). Microbiologic characteristics and predictors of mortality in bloodstream infections in intensive care unit patients: A 1-year, large, prospective surveillance study in 5 Italian hospitals. *American journal of infection control*, 43(11), 1178-1183.
- Deshpande, L. M., Jones, R. N., Fritsche, T. R., & Sader, H. S. (2006). Occurrence and characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000–2004). *Microbial Drug Resistance*, 12(4), 223-230.
- Di Martino, P., Livrelli, V., Sirot, D., Joly, B., & Darfeuille-Michaud, A. (1996). A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHV-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. *Infection and Immunity*, 64(6), 2266-2273.
- Dickstein, Y., Edelman, R., Dror, T., Hussein, K., Bar-Lavie, Y., & Paul, M. (2016). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infection in critically ill patients: a retrospective matched cohort comparison with non-carriers. *Journal of Hospital Infection*, 94(1), 54-59.
- Dirençli, K. (2016). Türkiye’de 2014 Yılı İçinde İzole Edilen Karbapeneme Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Varlığının Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*, 50(1), 21-33.
- Dogan, M., & Ugrakli, S. (2023). Phenotypic and Genotypic Identification of Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* and Determination of Antibiotic Susceptibility. *Selcuk University Medical Journal*, 39(2).
- Döcke, W.-D., Randow, F., Syrbe, U., Krausch, D., Asadullah, K., Reinke, P., . . . Kox, W. (1997). Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- $\gamma$  treatment. *Nature medicine*, 3(6), 678-681.
- Duman, Y., Ersoy, Y., Gursoy, N. C., Toplu, S. A., & Otlu, B. (2020). A silent outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* that co-produced NDM-1 and OXA-48 carbapenemases, and infection control measures. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(1), 46.
- Dumlu, R., Uyar, N. Y., Ayaş, M., Aksoy, N., Öztürk, N., & Kocagöz, A. S. (2022). Investigation of ceftazidime-avibactam susceptibility in clinical isolates of gram-negative bacteria. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 52(6), 1839-1844.

- Eren-Kutsoylu, O. Ö., Ceylan-Çimendağ, H., Sari-Kaygisiz, A. N., Tanriverdi, E. S., Özbek, Ö. A., Öktem, I. M. A., . . . Avkan-Oğuz, V. (2024). Ceftazidime-avibactam resistance determination in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections before its use in practice. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 18(07), 1020-1025.
- Eser, F., Yılmaz, G. R., Güner, R., Tufan, Z. K., Güven, T., Açıköz, Z. C., & Taşyaran, M. A. (2018). Karbapenem dirençli enterobacteriaceae enfeksiyonları: Risk faktörleri. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 4(2), 144-151.
- Evans, B. A., & Amyes, S. G. (2014). OXA  $\beta$ -lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 27(2), 241-263.
- Fang, C.-T., Chuang, Y.-P., Shun, C.-T., Chang, S.-C., & Wang, J.-T. (2004). A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications. *The Journal of experimental medicine*, 199(5), 697-705.
- Fang, C.-T., Lai, S.-Y., Yi, W.-C., Hsueh, P.-R., Liu, K.-L., & Chang, S.-C. (2007). *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. *Clinical Infectious Diseases*, 45(3), 284-293.
- Findlay, J., Poirel, L., Kessler, J., Kronenberg, A., & Nordmann, P. (2021). New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales Bacteria, Switzerland, 2019–2020. *Emerging infectious diseases*, 27(10), 2628.
- Fung, C., Chang, F., Lee, S., Hu, B., Kuo, B. I., Liu, C., . . . Siu, L. (2002). A global emerging disease of *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: is serotype K1 an important factor for complicated endophthalmitis? *Gut*, 50(3), 420-424.
- Fuxench-López, Z., & Ramírez-Ronda, C. H. (1978). Pharyngeal flora in ambulatory alcoholic patients: prevalence of gram-negative bacilli. *Archives of Internal Medicine*, 138(12), 1815-1816.
- Gerlach, G.-F., Clegg, S., & Allen, B. L. (1989). Identification and characterization of the genes encoding the type 3 and type 1 fimbrial adhesins of *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of bacteriology*, 171(3), 1262-1270.
- Ghai, I., & Ghai, S. (2018). Understanding antibiotic resistance via outer membrane permeability. *Infection and drug resistance*, 523-530.
- Gozel, M. G., Hekimoglu, C. H., Gozel, E. Y., Batir, E., McLaws, M.-L., & Mese, E. A. (2021). National Infection Control Program in Turkey: The healthcare associated infection rate experiences over 10 years. *American journal of infection control*, 49(7), 885-892.
- Hazard, D., von Cube, M., Kaier, K., & Wolkewitz, M. (2021). Predicting potential prevention effects on hospital burden of nosocomial infections: A multistate modeling approach. *Value in Health*, 24(6), 830-838.
- Hekimoğlu, C., Batir, E., Gözel, E., & Altun, D. (2022). Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (Ushiesa) Özet Raporu 2021.
- Hoxha, A., Kärki, T., Giambi, C., Montano, C., Sisto, A., Bella, A., . . . Pedna, M. (2016). Attributable mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a prospective matched cohort study in Italy, 2012–2013. *Journal of Hospital Infection*, 92(1), 61-66.
- Hu, Y., Liu, C., Shen, Z., Zhou, H., Cao, J., Chen, S., . . . Sun, L. (2020). Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008–2018. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 1771-1779.
- Iraz, M., Duzgun, A. O., Cicek, A. C., Bonnin, R. A., Ceylan, A., Saral, A., . . . Sandalli, C. (2014). Characterization of novel VIM carbapenemase, VIM-38, and first detection of GES-5 carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* in Turkey. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 78(3), 292-294.
- Isigi, S. S., Parsa, A. D., Alasqah, I., Mahmud, I., & Kabir, R. (2023). Predisposing Factors of Nosocomial Infections in Hospitalized Patients in the United Kingdom: Systematic Review. *JMIR Public Health and Surveillance*, 9, e43743.
- Isler, B., Özer, B., Çınar, G., Aslan, A. T., Vatanserver, C., Falconer, C., . . . Demirkaya, H. (2022). 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*, 41(5), 841-847.

- Iwuafor, A. A., Ogunsola, F. T., Oladele, R. O., Oduyebo, O. O., Desalu, I., Egwuatu, C. C., . . . Ogban, G. I. (2016). Incidence, clinical outcome and risk factors of intensive care unit infections in the Lagos University Teaching Hospital (LUTH), Lagos, Nigeria. *PLoS one*, *11*(10), e0165242.
- Jagnow, J., & Clegg, S. (2003). Klebsiella pneumoniae MrkD-mediated biofilm formation on extracellular matrix-and collagen-coated surfaces. *Microbiology*, *149*(9), 2397-2405.
- Jones, C. H., Pinkner, J. S., Roth, R., Heuser, J., Nicholes, A. V., Abraham, S. N., & Hultgren, S. J. (1995). FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(6), 2081-2085.
- Kawai, T. (2006). Hypermucoviscosity: an extremely sticky phenotype of Klebsiella pneumoniae associated with emerging destructive tissue abscess syndrome (Vol. 42, pp. 1359-1361): The University of Chicago Press.
- Khan, A. U., & Nordmann, P. (2012). Spread of carbapenemase NDM-1 producers: the situation in India and what may be proposed. *Scandinavian journal of infectious diseases*, *44*(7), 531-535.
- KILINÇ, Ç., Güçkan, R., Kahveci, M., Kayhan, Y., Pirhan, Y., & Özalp, T. (2016). Kan kültürlerinde üreyen gram negatif izolatların dağılımı ve antibiyotik direnç profilleri. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, *3*(3), 125-130.
- Kölgelier, S., Küçük, A., Demir, N. A., Özçimen, S., & Demir, L. S. (2012). Nosocomial infections in intensive care units: Etiology and predisposing factors. *Kafkas Journal of Medical Sciences*(1), 1-5.
- Kurt, H., Gündeş, S., & Geyik, M. F. (2013). *ENFEKSİYON HASTALIKLARI*. İSTANBUL: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.
- Langstraat, J., Bohse, M., & Clegg, S. (2001). Type 3 fimbrial shaft (MrkA) of Klebsiella pneumoniae, but not the fimbrial adhesin (MrkD), facilitates biofilm formation. *Infection and Immunity*, *69*(9), 5805-5812.
- Lauretti, L., Riccio, M. L., Mazzariol, A., Cornaglia, G., Amicosante, G., Fontana, R., & Rossolini, G. M. (1999). Cloning and characterization of bla VIM, a new integron-borne metallo-β-lactamase gene from a Pseudomonas aeruginosa clinical isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *43*(7), 1584-1590.
- Lee, K., Yum, J. H., Yong, D., Lee, H. M., Kim, H. D., Docquier, J.-D., . . . Chong, Y. (2005). Novel acquired metallo-β-lactamase gene, bla SIM-1, in a class 1 integron from Acinetobacter baumannii clinical isolates from Korea. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *49*(11), 4485-4491.
- Li, X.-Z., Plésiat, P., & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical microbiology reviews*, *28*(2), 337-418.
- Lin, J.-C., Chang, F.-Y., Fung, C.-P., Xu, J.-Z., Cheng, H.-P., Wang, J.-J., . . . Siu, L. (2004). High prevalence of phagocytic-resistant capsular serotypes of Klebsiella pneumoniae in liver abscess. *Microbes and infection*, *6*(13), 1191-1198.
- Lin, Q., Wu, M., Yu, H., Jia, X., Zou, H., Ma, D., . . . Huang, S. (2021). Clinical and microbiological characterization of carbapenem-resistant enterobacteriales: a prospective cohort study. *Frontiers in Pharmacology*, *12*, 716324.
- Lin, W.-H., Wang, M.-C., Tseng, C.-C., Ko, W.-C., Wu, A.-B., Zheng, P.-X., & Wu, J.-J. (2010). Clinical and microbiological characteristics of Klebsiella pneumoniae isolates causing community-acquired urinary tract infections. *Infection*, *38*, 459-464.
- Lodge, J., Williams, P., & Brown, M. (1986). Influence of growth rate and iron limitation on the expression of outer membrane proteins and enterobactin by Klebsiella pneumoniae grown in continuous culture. *Journal of bacteriology*, *165*(2), 353-356.
- Ma, L.-C., Fang, C.-T., Lee, C.-Z., Shun, C.-T., & Wang, J.-T. (2005). Genomic heterogeneity in Klebsiella pneumoniae strains is associated with primary pyogenic liver abscess and metastatic infection. *The Journal of infectious diseases*, *192*(1), 117-128.
- Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M., Giske, C. G., . . . Olsson-Liljequist, B. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, *18*(3), 268-281.

- Majiduddin, F. K., Materon, I. C., & Palzkill, T. G. (2002). Molecular analysis of beta-lactamase structure and function. *International journal of medical microbiology*, 292(2), 127-137.
- Martin, R. M., & Bachman, M. A. (2018). Colonization, infection, and the accessory genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 4.
- Mouajou, V., Adams, K., DeLisle, G., & Quach, C. (2022). Hand hygiene compliance in the prevention of hospital-acquired infections: a systematic review. *Journal of Hospital Infection*, 119, 33-48.
- Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., . . . Wool, E. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The lancet*, 399(10325), 629-655.
- Nassif, X., Fournier, J., Arondel, J., & Sansonetti, P. (1989). Mucoïd phenotype of *Klebsiella pneumoniae* is a plasmid-encoded virulence factor. *Infection and Immunity*, 57(2), 546-552.
- Organization, W. H. (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024. *World Health Organization*.
- Ödemiş, İ. (2023). *Antibiyotiklere Güncel ve Çok Yönlü Yaklaşım* (İ. Ödemiş Ed.). Ankara: Akademisyen Kitabevi.
- Paczosa, M. K., & Meccas, J. (2016). *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiology and molecular biology reviews*, 80(3), 629-661.
- Palzkill, T. (2013). Metallo- $\beta$ -lactamase structure and function. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1277(1), 91-104.
- Papadimitriou-Olivgeris, M., Bartzavali, C., Lambropoulou, A., Solomou, A., Tsiata, E., Anastassiou, E. D., . . . Christofidou, M. (2019). Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from bla KPC-to bla VIM-harboring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(7), 2051-2054.
- Partridge, S. R., Kwong, S. M., Firth, N., & Jensen, S. O. (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), 10.1128/cmr.00088-00017.
- Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tängdén, T., Bitterman, R., Bonomo, R. A., . . . Harbarth, S. (2022). 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*, 28(4), 521-547.
- Pitout, J. D., Nordmann, P., & Poirel, L. (2015). Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(10), 5873-5884.
- Pitout, J. D., Peirano, G., Kock, M. M., Strydom, K.-A., & Matsumura, Y. (2019). The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. *Clinical microbiology reviews*, 33(1), 10.1128/cmr.00102-00119.
- Pittet, D., Allegranzi, B., Storr, J., Nejad, S. B., Dziekan, G., Leotsakos, A., & Donaldson, L. (2008). Infection control as a major World Health Organization priority for developing countries. *Journal of Hospital Infection*, 68(4), 285-292.
- Podschun, R., & Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical microbiology reviews*, 11(4), 589-603.
- Poirel, L., Özdamar, M., Ocampo-Sosa, A. A., Türkoglu, S., Ozer, U. G., & Nordmann, P. (2012). NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* now in Turkey. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(5), 2784-2785.
- Prevention, E. C. f. D., Control, & Organization, W. H. (2023). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data*: Publications Office of the European Union.
- Queenan, A. M., & Bush, K. (2007). Carbapenemases: the versatile  $\beta$ -lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 20(3), 440-458.
- Riccio, M. L., Franceschini, N., Boschi, L., Caravelli, B., Cornaglia, G., Fontana, R., . . . Rossolini, G. M. (2000). Characterization of the metallo- $\beta$ -lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-54/97 reveals the existence of bla IMP allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(5), 1229-1235.

- Sahly, H., Aucken, H., Benedi, V., Forestier, C., Fusing, V., Hansen, D., . . . Sandvang, D. (2004). Impairment of respiratory burst in polymorphonuclear leukocytes by extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *23*, 20-26.
- Samuel, S., Kayode, O., Musa, O., Nwigwe, G., Aboderin, A., Salami, T., & Taiwo, S. (2010). Nosocomial infections and the challenges of control in developing countries. *African journal of clinical and experimental microbiology*, *11*(2).
- Sebghati, T. A. S., Korhonen, T. K., Hornick, D. B., & Clegg, S. (1998). Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of *Klebsiella* strains. *Infection and Immunity*, *66*(6), 2887-2894.
- Shankar-Sinha, S., Valencia, G. A., Janes, B. K., Rosenberg, J. K., Whitfield, C., Bender, R. A., . . . Younger, J. G. (2004). The *Klebsiella pneumoniae* O antigen contributes to bacteremia and lethality during murine pneumonia. *Infection and Immunity*, *72*(3), 1423-1430.
- Shields, R. K., & Doi, Y. (2020). Aztreonam combination therapy: an answer to metallo- $\beta$ -lactamase-producing gram-negative bacteria? (Vol. 71, pp. 1099-1101): Oxford University Press US.
- Soutar, C. D., & Stavrinides, J. (2020). Phylogenetic analysis supporting the taxonomic revision of eight genera within the bacterial order Enterobacterales. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, *70*(12), 6524-6530.
- Süzük Yıldız, S., Şimşek, H., Bakkaloğlu, Z., Numanoğlu Çevik, Y., Hekimoğlu, C., Kiliç, S., . . . Bayraktar, B. (2021). The epidemiology of carbapenemases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated in 2019 in Turkey Türkiye'de 2019 Yılı İçinde İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Epidemiyolojisi. *Mikrobiyoloji bulteni*, *55*(1).
- Sydow, K., Eger, E., Schwabe, M., Heiden, S. E., Bohnert, J. A., Franzenburg, S., . . . Schaufler, K. (2022). Geno- and phenotypic characteristics of a *Klebsiella pneumoniae* ST20 isolate with unusual colony morphology. *Microorganisms*, *10*(10), 2063.
- Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., Van Duin, D., & Clancy, C. J. (2022). Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases*, *75*(2), 187-212.
- Tamma, P. D., Doi, Y., Bonomo, R. A., Johnson, J. K., Simner, P. J., & RA, A. R. L. G. T. P. D. Y. B. (2019). A primer on AmpC  $\beta$ -lactamases: necessary knowledge for an increasingly multidrug-resistant world. *Clinical Infectious Diseases*, *69*(8), 1446-1455.
- Tamma, P. D., Goodman, K. E., Harris, A. D., Tekle, T., Roberts, A., Taiwo, A., & Simner, P. J. (2017). Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, *64*(3), 257-264.
- Tamma, P. D., Kazmi, A., Bergman, Y., Goodman, K. E., Ekunseitan, E., Amoah, J., & Simner, P. J. (2019). The likelihood of developing a carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection during a hospital stay. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *63*(8), 10.1128/aac.00757-00719.
- Tenover, F. C., Nicolau, D. P., & Gill, C. M. (2022). Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*—an emerging challenge. *Emerging microbes & infections*, *11*(1), 811-814.
- Tian, L., Tan, R., Chen, Y., Sun, J., Liu, J., Qu, H., & Wang, X. (2016). Epidemiology of *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in a teaching hospital: factors related to the carbapenem resistance and patient mortality. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, *5*, 1-12.
- Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019).  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of molecular biology*, *431*(18), 3472-3500.
- Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans rehberi*. (2017). (Vol. 1082). Ankara.
- Vincent, J.-L. (2003). Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The lancet*, *361*(9374), 2068-2077.

- Wang, J.-T., Chang, S.-C., Ko, W.-J., Chang, Y.-Y., Chen, M.-L., Pan, H.-J., & Luh, K.-T. (2001). A hospital-acquired outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection initiated by a surgeon carrier. *Journal of Hospital Infection*, 47(2), 104-109.
- Xu, L., Sun, X., & Ma, X. (2017). Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 16, 1-12.
- Yeh, K.-M., Kurup, A., Siu, L., Koh, Y., Fung, C.-P., Lin, J.-C., . . . Koh, T.-H. (2007). Capsular serotype K1 or K2, rather than magA and rmpA, is a major virulence determinant for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess in Singapore and Taiwan. *Journal of clinical microbiology*, 45(2), 466-471.
- Zhang, S., Yang, Z., Sun, L., Wang, Z., Sun, L., Xu, J., . . . Sun, T. (2020). Clinical observation and prognostic analysis of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 577244.