



KARBAPENEMLERE DİRENÇLİ VE DUYARLI *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARININ ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİYALLERE DİRENÇ ORANLARI

ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF VARIOUS ANTIMICROBIAL AGENTS IN CARBAPENEM RESISTANT AND SUSCEPTIBLE ISOLATES OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Sevil Öztaş^{1*}, Doğanhan Kadir Er², Devrim Dündar²

¹Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye, ²Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

ORCID ID: Sevil Öztaş: 0000-0002-4134-1587; Doğanhan Kadir Er: 0000-0001-5237-7983; Devrim Dündar: 0000-0003-2073-7168

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sevil Öztaş e-posta / e-mail: seviloztas@karabuk.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 17.08.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 02.09.2022

Yayın Tarihi / Published: 30.09.2022

Öz

Amaç: Çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerin tedavisi küresel anlamda önemli bir halk sağlığı sorunudur. Karbapenemlere dirençli *Klebsiella pneumoniae* bu grupta yer alan en önemli patojenlerden biridir. Bu çalışmada karbapenemlere dirençli ve duyarlı *K. pneumoniae* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumlarının karşılaştırılması ve tedaviye yol gösterici olunması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 709 karbapenem dirençli, 3029 karbapenem duyarlı 3738 *K. pneumoniae* izolatının direnç oranları retrospektif olarak incelenmiş, çeşitli antibiyotiklere direnç durumları karşılaştırılmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmış, sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre yorumlanmıştır. Karbapenemlere dirençli izolatlarda seftazidim/ avibaktam duyarlılığı ayrıca disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Kolistin duyarlılığının saptanmasında sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Antibiyogram sonucu orta derecede duyarlı olanlar, duyarlı olarak kabul edilmiş ve her hastadan birer izolat çalışma kapsamına alınmıştır.

Bulgular: Karbapenemlere dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında amikasin, amoksisilin/ klavulanat, aztreonam, sefazolin, sefepim, sefiksim, sefoksitin, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, kolistin, fosfomisin, gentamisin, levofloksasin, netilmisin, nitrofurantoin, piperasilin/ tazobaktam, trimetoprim/ sulfametaksazol direnç oranları sırası ile %53,12; %99,78; %98,33; %100; %98,26; %97,90; %98,68; %98,57; %98,35; %98,77; %94,63; %16,74; %41,36; %59,32; %92,53; %79,9; %67,02; %99,45; %72,23' tür ve karbapenemlere duyarlı *K. pneumoniae* izolatlarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Karbapenemlere dirençli izolatlarda seftazidim/ avibaktam direnci %22,5 saptanmıştır.

Sonuç: Karbapenemlere dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının karbapenem dışı antimikrobiyallere karbapenemlere duyarlı izolatlarla göre daha dirençli olduğu gözlenmektedir. En etkili görünen kolistinin nefrotoksik etkileri nedeni ile son seçenek olarak saklanabileceği, uygun vakalarda seftazidim/ avibaktamın, kombinasyon tedavisinde de aminoglikozidlerin kullanılabilmesi, üriner sistem enfeksiyonlarında fosfomisinin uygun bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbapenem, direnç, *Klebsiella pneumoniae*, antimikrobiyal duyarlılık.

Abstract

Objective: Treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacteria is a global public health problem. *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems is one of the most important pathogens in this group. In this study, it was aimed to compare the resistance status of carbapenem-resistant and susceptible *K. pneumoniae* isolates to various antibiotics and to guide the treatment.

Methods: The resistance rates of 709 carbapenem-resistant and 3029 carbapenem-susceptible 3738 *K. pneumoniae* isolates isolated from various clinical specimens were retrospectively analysed and their resistance to various antibiotics were compared. Identification of isolated microorganisms and antibiotic susceptibility tests were performed with the VITEK 2 (bioMérieux, France) automated system, and the results were interpreted according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standards. Ceftazidime/ avibactam susceptibility was also studied by disc diffusion method in isolates resistant to carbapenems. Broth microdilution method was used to determine the sensitivity of colistin. Those who were moderately susceptible as a result of the antibiogram were accepted as susceptible and one isolate from each patient was included in the study.

Results: In carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates, amikacin, amoxicillin/ clavulanate, aztreonam, cefazolin, cefepime, cefixime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, gentamicin, levofloxacin, netilmicin, nitrofurantoin, piperacillin/ tazobactam, trimethoprim/ sulfamethoxazole resistance rates respectively; 53.12%, 99.78%, 98.33%, 100%, 98.26%, 97.90%, 98.68%, 98.57%, 98.35%, 98.77%, 94.63%, 16.74%, 41.36%, 59.32%, 92.53%, 79.9%, 67.02%, 99.45%, 72.23% and it was found to be significantly higher than *K. pneumoniae* isolates susceptible to carbapenems ($p<0.001$). Ceftazidime/ avibactam resistance was found in 22.5% of isolates resistant to carbapenems.

Conclusion: It is observed that carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates are more resistant to non-carbapenem antimicrobials than carbapenem-susceptible isolates. It is thought that colistin, which seems to be the most effective, can be kept as a last option due to its nephrotoxic effects, ceftazidime/ avibactam can be used in appropriate cases, aminoglycosides can be used in combination therapy and fosfomycin may be a suitable option in urinary tract infections.

Keywords: Carbapenem, resistance, *Klebsiella pneumoniae*, antimicrobial susceptibility.

Giriş

Tüm dünyada çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakteriyel patojenlerin yaygınlığının artması önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Gram negatif patojenlerdeki antimikrobiyal direnç, özellikle, β -laktam antimikrobiyallere direnç, yaygın olarak, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar için tedavi seçeneklerini büyük ölçüde sınırlayabilen β -laktamazların üretiminden kaynaklanmaktadır. Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) üreten patojenlerin prevalansının artışı, karbapenemlerin kullanımının artmasına neden olmuştur.¹ GSBL pozitif bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda genellikle karbapenemler, β -laktamaz inhibitörleri, sefamisinler, sefepim ve aminoglikozid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Karbapenem kullanımının artmasına bağlı olarak son yıllarda karbapenem direncinde de artış gözlenmiştir.² Karbapenemlere dirençli *Enterobacterales* türlerindeki artışın çoğu, karbapenemaz üreten izolatların ortaya çıkması ve yayılmasından kaynaklanmaktadır. Karbapenemaz üreten Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlar tedavi sorunlarına neden olmakta, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırmaktadır.³

Enterobacterales ailesinin önemli bir üyesi olan *Klebsiella pneumoniae*, toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olur.^{4,5} İnsanda nazofarenks ve intestinal sistem mikrobiyotasında az miktarda bulunur. İnvaziv üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni, septisemi gibi çeşitli enfeksiyonlara yol açabilmekte olup, çeşitli antimikrobiyallere değişen oranlarda direnç gösterebilmektedir.^{3,6}

Bu çalışmada, hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş karbapenemlere dirençli ve duyarlı *K. pneumoniae* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumlarının karşılaştırılması ve uygun antibiyotik kullanım politikalarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kocaeli Üniversitesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarında 1 Ocak 2017 ve 31 Aralık 2021 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş 3738 *K. pneumoniae* izolatının direnç oranları retrospektif olarak değerlendirilmiş, karbapenemlere dirençli ve duyarlı *K. pneumoniae* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç durumları karşılaştırılmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanmaları ve antibiyotik duyarlılık testleri MALDI-TOF MS ve VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile yapılmış, sonuçlar European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartlarına göre yorumlanmıştır.⁷ Karbapenem direnci disk difüzyon yöntemi ile doğrulanmış, seftazidim/ avibaktam duyarlılığı karbapenemlere dirençli izolatlarda ayrıca disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Kolistin duyarlılığının saptanmasında sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Antibiyogram sonucu orta derecede duyarlı olanlar duyarlı olarak kabul edilmiş ve her hastadan birer izolat çalışma kapsamına alınmıştır.

Karbapenem dirençli ve duyarlı izolatların antibiyotik duyarlılıkları arasındaki farkı karşılaştırmak için verilerin istatistiksel analizleri SPSS 21,0 (Chicago, Illinois, ABD) programı ile Pearson ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 3738 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. Elde edilen izolatlar sıklık sırasıyla 2584'ü (%69) üriner sistem, 509'u (%13,62) yara, 393'ü (%10,5) solunum sistemi, 113'ü kan (%3,02), 102'si diğer (%2,72) ve 37'si (%0,99) steril vücut sıvıları klinik örneklerinden izole edilmiştir. Çalışmaya alınan 3738 *K. pneumoniae* izolatında karbapenemlerden en az birine dirençli olan 709 izolat (%18,96) mevcuttu. Karbapenemlerden en az birine dirençli olan izolatlarla karbapenemlere duyarlı izolatların karşılaştırılması sonucu *in vitro* olarak, karbapenemlere dirençli amikasin, amoksisilin/klavulanat, aztreonam, sefazolin, sefepim, sefiksım, sefoksitin, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, kolistin, fosfomisin, gentamisin, levofloksasin, netilmisin, nitrofurantoin, piperasilin/tazobaktam, trimethoprim/ sulfametaksazol direnç oranları sırası ile %53,12; %99,78; %98,33;%100;%98,26; %97,90; %98,68;%98,57; %98,35; %98,77; %94,63;%16,74; %41,36; %59,32; %92,53;%79,9; %67,02; %99,45; %7,23'tür ve karbapenemlere duyarlı izolatlara göre daha dirençli oldukları saptanmıştır ($p < 0,001$).

Çizelge 1. Karbapenemlere dirençli ve karbapenemlere duyarlı *K.pneumoniae* izolatlarının çeşitli antimikrobiyallere direnç durumları

ANTİMİKROBİYALLER	CRKp (%) n: 709		CSKp (%) n: 3029		p
	R	S	R	S	
Amikasin	53,12	46,88	1,83	98,17	<0,001
Amoksisilin/ Klavulanik Asit	99,78	0,22	44,25	55,75	<0,001
Aztreonam	98,33	1,67	50,25	49,75	<0,001
Sefazolin	100,00	0	60,58	39,42	<0,001
Sefepim	98,26	1,74	36,81	63,19	<0,001
Sefiksım	97,90	2,09	38,71	61,29	<0,001
Sefoksitin	98,68	1,32	12,02	87,98	<0,001
Seftazidim/ Avibaktam*	22,50	77,50	-	-	-
Seftazidim	98,57	1,43	36,50	63,50	<0,001
Seftriakson	98,35	1,65	35,97	64,03	<0,001
Sefuroksim/ Aksetil	98,73	1,29	42,58	57,42	<0,001
Siprofloksasin	94,63	5,37	27,12	72,88	<0,001
Kolistin	16,74	83,26	6,15	93,85	<0,001
Fosfomisin	41,36	58,64	12,45	87,55	<0,001
Gentamisin	59,32	40,68	15,70	84,30	<0,001
Levofloksasin	92,53	7,47	35,64	64,36	<0,001
Netilmisin	79,90	20,10	33,33	66,66	<0,001
Nitrofurantoin	67,02	32,98	13,40	86,60	<0,001
Piperasilin/ tazobaktam	99,45	0,55	17,04	82,96	<0,001
Trimethoprim/ Sulfametaksazol	72,23	27,77	33,70	66,30	<0,001

CRKp: Karbapenem Dirençli *K. pneumoniae*, CSKp: Karbapenem Duyarlı *K.pneumoniae*, S:Duyarlı, R: Dirençli. *Sadece karbapenem dirençlilerde çalışıldığı için karşılaştırma yapılmamıştır.

Ülkemizde Ekim 2019 yılında kullanımı onaylanan ve 2020 yılında laboratuvarımızda duyarlılık testi yapılmaya başlanan seftazidim/ avibaktamın karbapenemlere dirençli olan izolatlarda direnç oranı ise %22,5 olarak bulunmuştur. İzolatların antibiyotik direnç durumları Çizelge 1'de verilmiştir.

Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında duyarlılık durumları incelendiğinde kolistin %83,26; seftazidim/ avibaktam %77,5; fosfomisin %58,64 ve amikasin %46,88 ile duyarlı olarak saptanmıştır. Çizelge 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tartışma

Gram negatif bakterilerde çoklu antibiyotik direnci tedavide önemli derecede zorluklara neden olmaktadır. Aynı zamanda Gram negatif bakterilerdeki antibiyotik direnci zamanla artış göstermekte ve bu nedenle tedavide kullanılacak antibiyotik seçenekleri de birkaç gruba sınırlı kalmaktadır.

Karbapenem grubu antibiyotikler β -laktam grubu antibiyotikler içerisinde bakterisidal, hızlı etkili, geniş spektrumlarıyla enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde yaygın kullanılırlar. Karbapenem dirençli bakteriler, karbapenemlerin yanında penisilinlere, sefalosporinlere de dirençli olmakla birlikte, aminoglikozid ve kinolon direncini kodlayan genler de taşıyabilmektedir. Çoklu ilaca dirençli Gram negatif basiller geliştirdikleri dirençmekanizmaları ile bir tek antibiyotik grubuna değil, genel olarak birçok antimikrobiyal maddeye karşı direnç kazanırlar.⁸ Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (CRKp) çoklu ilaca dirençli Gram negatif basillerden en sık karşılaşılanlardan biridir.⁹ Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler de karbapenemlere dirençli izolatların karbapenem dışı antimikrobiyallere karbapenemlere duyarlı izolatlara göre daha dirençli olduğu bilgisini desteklemektedir.

Avrupa İlaç Ajansı'na göre, Avrupa'da antibiyotiğe dirençli bakterilerin neden olduğu ölümlerin yaklaşık üçte ikisi Gram negatif enfeksiyonlarından kaynaklanmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde çoklu ilaca dirençli Gram negatif patojenlerin tedavisi konusundaki endişelerini yakın zamanda bildirmiştir.⁴

Çalışmamızda farklı klinik örneklerden izole edilen *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenem dirençli olanlarla karbapenem duyarlı olanlara karşı çeşitli antibiyotiklerin etkinliği karşılaştırılmış ve karbapenemlere dirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde yol gösterici olmak amaçlanmıştır.

Ülkemizde 2015 yılında Diyarbakır' da yapılmış olan bir çalışmada GSBL üreten ve üretmeyen izolatlarda antibakteriyel etkinlik araştırılmış *in vitro* en etkili antibiyotik her iki tür için amikasin olarak saptanmıştır.⁵ Bizim çalışmamızda karbapenem dirençli izolatlarda amikasinin etkinliği %46,88, duyarlı izolatlarda %98,17 olarak bulunmuştur.

Koçak ve ark.¹⁰ tarafından yapılan bir çalışmada karbapenemlere dirençli *K. pneumoniae* olarak belirlenen 81 izolatın kolistin direnci %39,51, Agyar¹¹ tarafından Ankara'da 2020 yılında karbapenem dirençli *K.pneumoniae*' da kolistin direnci %36,4, Tartar ve ark.¹² ise 2017 yılında endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyogram sonuçlarına göre *Klebsiella* spp. için kolistin direncini %5 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda CRKp' da kolistin direncini %16,74 olarak bulunmuştur. Direnç oranları bölgesel popülasyonlara göre değişiklik göstermektedir.

Sakarya' da 2016 yılında *K. pneumoniae*' nin antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirildiği bir çalışmada gentamisin, amikasin, amoksisilin/ klavulanat, piperasilin/ tazobaktam, sefepim, seftriakson, seftazidim için direnç durumları sırası ile %37, %33, %63, %53, %74, %62, %61 olarak bulunmuştur.¹³ Biz çalışmamızda CRKp ve CSKp olarak hepsini beraber değerlendirdiğimizde aynı sıraya göre direnç oranları; %37,51, %27,47, %72, %58, %68, %67, %67 olarak bulunmuştur. Genel olarak sonuçlar uyumludur fakat bizim çalışmamızda amoksisilin/ klavulanat direnci daha yüksek (%72) saptanmıştır.

Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2020 yılında yapılan bir çalışmaya göre *Enterobacterales* ailesinde karbapenem dirençli izolatların 2015-2018 yıllarındaki diğer antibiyotiklere direnç durumu incelenmiş ve *K. pneumoniae*' da direnç oranları amikasin amoksisilin/ klavulanat, seftazidim, gentamisin, piperasilin/ tazobaktam, sefepim, seftriakson için sırası ile %28,10; %51,08; %98,37; %51,08; %99,72; %80,81; %99,72 olarak bildirilmiştir. Çalışmadaki karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında en yüksek direnç oranları seftriakson ve piperasilin/ tazobaktama (%99,72) karşı saptanmıştır.¹⁴ Bizim çalışmamızda da karbapenem dirençli izolatlarda sefepim %98,26, seftazidim %98,57, seftriakson %98,35, gentamisin %59,32, piperasilin/ tazobaktam %99,72 direnç ile çalışmadaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Koçak ve ark.¹⁵ tarafından 2016-2018 yıllarında yatan hastalarda solunum yolu örnekleri ve antibiyotik direnç profili araştırılmış, *K.pneumoniae* için direnç oranları amikasin, amoksisilin/ klavulanat, gentamisin, kolistin, levofloksasin, netilmisin, piperasilin/ tazobaktam, sefazolin, sefepim, sefoksitin, seftazidim, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, trimetoprim/ sulfametaksazol için sırasıyla %30,6; %60,9; %52,9; %11; %51,8; %39,5; %55,8; %77,9; %73,3; %48,8; %74,1; %74,1; %76,5; %51,2; %65,1 olarak bildirilmiştir. %52,9 saptanan gentamisin direnç oranı bizim çalışmamızda karbapenem dirençli izolatların %59,32 gentamisin direnç oranı ile benzerlik göstermektedir. Belirtilen diğer direnç profilleri bizim karbapenem dirençli izolatların direnç profillerinden düşük, duyarlı izolatların profillerinden yüksektir.

İstanbul' da 2012 yılında yapılan bir çalışmaya göre, GSBL pozitif *K. pneumoniae*' da siprofloksasine %66,2, kotrimoksazole %68,6, amikasin %16,2, gentamisine %43,0 oranında direnç bildirilmiştir. GSBL pozitif *K. pneumoniae*' da %10,5 imipeneme, %7, meropeneme, %11,6 ertapeneme direnç bulunmuş, kolistine dirençli izolat tespit edilmemiştir.¹⁶ Çalışmadaki direnç oranları bizim çalışma sonucumuza göre düşüktür. Bu durumun verilerin 2012 yılı verileri olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Tartar ve ark.¹² tarafından 2017 yılında endotrakeal aspirat örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyogram sonuçlarına göre *Klebsiella* spp. için, seftazidim %74,3, siprofloksasin %78,2, piperasilin/ tazobaktam %82,2, amikasin %87,1 olarak bildirilmiştir. Bizim direnç profilleri ile karşılaştırdığımızda siprofloksasin %72,88 ve piperasilin/ tazobaktam %82,96 oranları ile benzerlik göstermektedir.

CRKp, diğer antibiyotiklere de çoklu direnç gelişimi göstermektedir. Çalışmamızda CRKp izolatlarının test edilen karbapenemler dışı diğer antibiyotiklere direncinin CSKp izolatlarındaki dirençten anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir (Çizelge 1).

Çalışmamızda, karbapenem dirençli suşların diğer antibiyotiklere duyarlılık oranını incelediğimizde, %83,26 ile en yüksek duyarlılığı kolistin göstermiş ve onu %77,50 ile seftazidim/ avibaktam takip etmiştir. Genel olarak

karbapenemlere dirençli olan izolatlarda diğer grup antibiyotiklere de direncin yüksek olma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Kolistinin nefrotoksik etkileri nedeni ile son seçenek olarak saklanması daha uygun görülmektedir.^{17,18} GSBL ve karbapenemazların neden olduğu bakteri direnciyle mücadele etmek için geliştirilmiş olan ve yakın zamanda kullanımı onaylanan seftazidim/ avibaktam ile ilgili çalışmalar ve vaka raporları umut verici sonuçlar göstermekle birlikte, bu antibiyotige karşı da direnç gelişimi ve tedaviye yanıtızsızlık bildirilmektedir.^{17,19} Ülkemizde 2019 yılı sonunda kullanım onayı almasına rağmen çalışmamızda CRKp izolatlarının seftazidim/ avibaktama %22,5 dirençli olduğu görülmüştür. Yine de CRKp izolatlarının tedavisinde uygun vakalarda seftazidim/ avibaktamın kullanılabilirliği görülmektedir. Bunun yanı sıra CRKp izolatlarının tedavisinde aminoglikozidlerin de kombine tedavide kullanılabilirliği görülmektedir. Ayrıca fosfomisin de üriner sistem enfeksiyonlarında uygun bir seçenek olabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç

Karbapenem direncinin giderek yaygınlaşması nedeniyle aktif sürveyans ile karbapenem ve diğer antimikrobiyallere direnç oranlarının takip edilmesinin tedavi protokollerinin belirlenmesi açısından yararlı olacağı ve antimikrobiyal direncin önlenmesine yönelik uygun antibiyotik kullanım politikalarının uygulanmasının zorunlu olduğu düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

Araştırma Desteği

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Maddi Destek

Herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

Yazar Katkıları

SÖ, DD: Çalışma Fikri/Hipotez; SÖ, DD: Çalışmanın Tasarımı; SÖ, DKE, DD: Veri toplanması; SÖ, DKE, DD: Kaynak Taraması; SÖ, DKE, DD: Analiz ve/veya yorum; SÖ, DKE, DD: Makale Yazılması; DKE, DD: Eleştirel İnceleme; SÖ, DKE, DD: Yayınlama Süreci

Kaynaklar

1. Shirley M. Ceftazidime- Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram- Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018;78:675-692. doi:10.1007/s40265-018-0902-x.
2. Aydemir Ö, Terzi HA, Özözen E, Köroğlu M, Altındış M. Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* Susularında Piperasilin/ Tazobaktam *in vitro* Etkinliği. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;4(2):118- 127. doi:10.26453/otjhs.487008.
3. Baba S, Aktaş Z, Öncül MO. Karbapenemlere Dirençli *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Apramisine Duyarlılıklarının Araştırılması. *Journal of Advanced Research in Health Sciences*. 2022;5(1):25-31. doi:10.26650/JARHS2022-1034594.
4. Arzanlou M, Chai CW, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram- negative bacteria.

5. Essays in Biochemistry. 2017;61:49-59. doi:10.1042/EBC20160063.
6. Temiz H, Özbek E, Vural DG, Özekinci T. Klebsiella İzolatlarında Antimikrobiyal Direnç. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2015;45(2):68-74. doi:10.5222/TMCD.2015.068.
7. Usluer G. Çoklu Dirençli Patojenler: Epidemiyoloji ve Kontrol. *Flora*. 2002;7(3):135-141.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0, 2021. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf. January, 1, 2021.
9. Juhas M, Widlake E, Teo J, et al. In vitro activity of apramycin against multidrug-, carbapenem- and aminoglycoside- resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(4):944-52. doi:10.1093/jac/dky546.
10. Eren E, Kılıç UA, Türe Z, Cevahir F, Kılıç H, Meşe AE. Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ile İlişkili Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarında Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörleri. *Klinik Dergisi*. 2021;34(1):56-60. doi:10.36519/kd.2021.10.
11. Koçak CÖ, Hazırolan G. Karbapeneme Dirençli *Klebsiella pneumoniae* Klinik İzolatlarında Kolistin Direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*. 2019;49(1):17-23. doi:10.5222/TMCD.2019.017.
12. Agyar İS. Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* Kökenlerinde Yıllar İçerisinde Kolistin MİK Değerindeki Artışın İn Vitro Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2020;50(3):164-71. doi:10.5222/TMCD.2020.164.
13. Tartar A, Özer AB, Ulu R, Akbulut A. Endotrakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları: Bir Yıllık Retrospektif Analiz. *Klinik Dergisi* 2018;31(1):56-60. doi:10.5152/kd.2018.14.
14. Kahmaran EP, Karakeçe E, Erdoğan F, Uluyurt H, Köroğlu M, Çiftçi İH. *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere direnç durumlarının değerlendirilmesi. *Ortadoğu Medical Journal*. 2017;9(1):12-18. doi:10.21601/ortadogutipdergisi.291133.
15. Çaycı YT, Bıyık İ, Çınar C, Birinci A, Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae* İzolatlarının 2015- 2018 Yılları Arasındaki Antibiyotik Direnci. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2020;50(3):134-40. doi:10.5222/TMCD.2020.134.
16. Koçak AA, Yayla B, Güçlü A, et al. Adana'da Bir Üniversite Hastanesinde İzole Edilen Solunum Yolu Patojenleri ve Antibiyotik Direnç Profillerinin Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg*. 2019;49(4):226-232. doi:10.5222/TMCD.2019.226.
17. Hacıseyitoğlu D, Çağ Y, Başgönül S, Özer S. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2014;44(3):101-106. doi:10.5222/TMCD.2014.101.
18. Fritzenwanker M, Imirzalioglu C, Herold S, Wagenlehner MF, Zimmer KP, Chakraborty T. Treatment Options for Carbapenem- Resistant Gram- Negative Infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:345-52. doi:10.3238/arztebl.2018.0345.
19. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime Avibactam is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(8):00883-17. doi:10.1128/AAC.00883-17.
20. Gaibani P, Re MC, Campoli C, Viale PL, Ambretti S. Blood stream infection caused by KPC producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/ avibactam: epidemiology and genomic characterization. *CMI*. 2020;26(4):516. doi:10.1016/j.cmi.2019.11.011.