



KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREYEN KARBAPENEME DİRENÇLİ KLEBSIELLA KÖKENLERİNDE DİRENÇ GENLERİ VE TEDAVİ BAŞARISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. AHMET FURKAN KURT

T. C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA, CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NEŞE SALTOĞLU

İSTANBUL-2023

GİRİŞ ve AMAÇ

- ❖ *Enterobacterales* takımında, *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan *Klebsiella* cinsi bakterilerin patojenik türleri arasında en yaygın ve önemlisi; ***Klebsiella pneumoniae***
- ❖ Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin 2019 raporunda karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi **acil tehditler** listesinde yer almaktadır (1).
- ❖ Literatürde karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* (KDKP) bakteriyemilerinin değerlendirildiği birçok çalışmada **otuz günlük mortalite oranları %34 ile %81** arasında saptanmıştır (2-5).

- **Tez çalışmasındaki amacımız karbapeneme dirençli *K. pneumoniae*'ye bağlı gelişen bakteriyemi olgularının;**

- ❖ Genel özelliklerini
- ❖ Mortalite oranını ve mortalite için risk faktörlerini
- ❖ Uygulanan tedavilerin etkinliğini
- ❖ Karbapenemaz direnç genlerini
- ❖ Kökenler arası klonaliteyi ve
- ❖ COVID-19 pandemisinin bu faktörlere etkisini belirlemektir.

YÖNTEM

- Retrospektif, tek merkezli ve kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya, hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda **Ocak 2015 ile Aralık 2021** tarihleri arasındaki **7 yıllık** süreçte, kan kültüründe karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae* üretilmiş ve klinik enfeksiyonu olan 18 yaş üstü 230 hasta dahil edildi.

- **Dahil etme kriterleri:**

- 18 yaş üstü olup kan kültüründe KDKP saptanmış olan hastalar
- Kökenin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında -80 °C'de saklanmış olması

- **Dışlama kriterleri:**

- Klinik verileri eksik veya ulaşılamayan hastalar
- Aynı hastaya ait tekrarlayan üremeler

- **Etik kurul onayı;** İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.03.2022 tarih ve E-83045809-604.01.01-329361 sayılı yazısı ile onay alınmıştır.
- **Finansal Destek;** İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir (BAP, tarih/sayı:28.06.2022/2022/14, Proje kodu: TTU-2022-36607).

Antibiyotik duyarlılık testleri

- Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi (6,7)
- Meropenem ve Kolistin MİK Düzeyinin Belirlenmesi (6,8)
 - Gradyent yöntemi
 - Kolistin sıvı disk elüsyon yöntemi

Koloni PZR yöntemi ile karbapenemaz direnç genlerinin tespiti (9-11)

Koloni PZR için kullanılan primerler

bla	Primer	Dizi	Tm (°C)	Erişim Numarası	Pozisyon	Bp	Primer Konsantrasyon
blaVIM	Pan_VIM_Fw	TTCTCGCGGAG ATTGARAAGC	54	JN819277	219-239	264	10 pmol
	Pan_VIM_Rev	TTGTCCGGYYGA ATGCGCAGC			483-464		
blaIMP	Pan_IMP_Fw	GGAATAGAGTG GCTTAAYTCTC	50	GU20739 9	372-393	188	20 pmol
	Pan_IMP_Rev	ARCCAAACYAC TASGTTATC			560-543		
blaOXA-48	OXA-48_Fw	GCGTGTATTAG CCTTATCGGC	52	JN626286	5518- 5537	722	10 pmol
	OXA-48_Rev	RGGCATATCCA TATTCATCGC			6240- 6220		
blaNDM	NDM_Fw	GGGCAGTCGCT TCCAACGGT	55	JQ734687	212-231	475	10 pmol
	NDM_Rev	GTAGTGCTCAG TGTCGGCAT			687-668		
blaKPC	KPC_Fw	GCTGTCTTGTCT CTCATGGCC	55	JQ867396	394-414	836	10 pmol
	KPC_Rev	AATCCCTCGAG			1230-		

Koloni PZR için hazırlanan karışım

	Miktar
2x PZR Tamponu*	5 µl
DNaz RNaz free H ₂ O	2 µl
Primer miks**	2 µl
Bakteri süspansiyonu	1 µl
Toplam	10 µl

AP (Arbitrarily Primed) PZR yöntemi ile kökenlerin klonalite analizi (12)

- ❖ AP-PZR yöntemi için daha önce **Durmaz ve arkadaşları** tarafından standardize edilmiş M13 primerinin (5'-GAG GGT GGC GGT TCT-3') kullanıldığı protokol uygulandı.

AP PZR için 2x amplifikasyon karışımının hazırlanması

	Miktar
10x Amplifikasyon tamponu	5 µl
dNTP miks	1 µl
MgCl ₂ (50 mM)	4 µl
Steril DNaz ve RNaz içermeyen su	15 µl
Toplam hacim	25 µl

AP PZR için 50 µl olan amplifikasyon karışımının hazırlanması

	Miktar
2x Amplifikasyon karışımı	25 µl
Primer M13 (100 pmol/µl)	1 µl
<i>Taq</i> DNA polimeraz (5 U/µl)	0.5 µl
Steril DNaz ve RNaz içermeyen su	21.5 µl
Ekstraksiyon ürünü DNA (50 ng/µl)	2 µl
Toplam hacim	50 µl

İstatistiksel Analiz

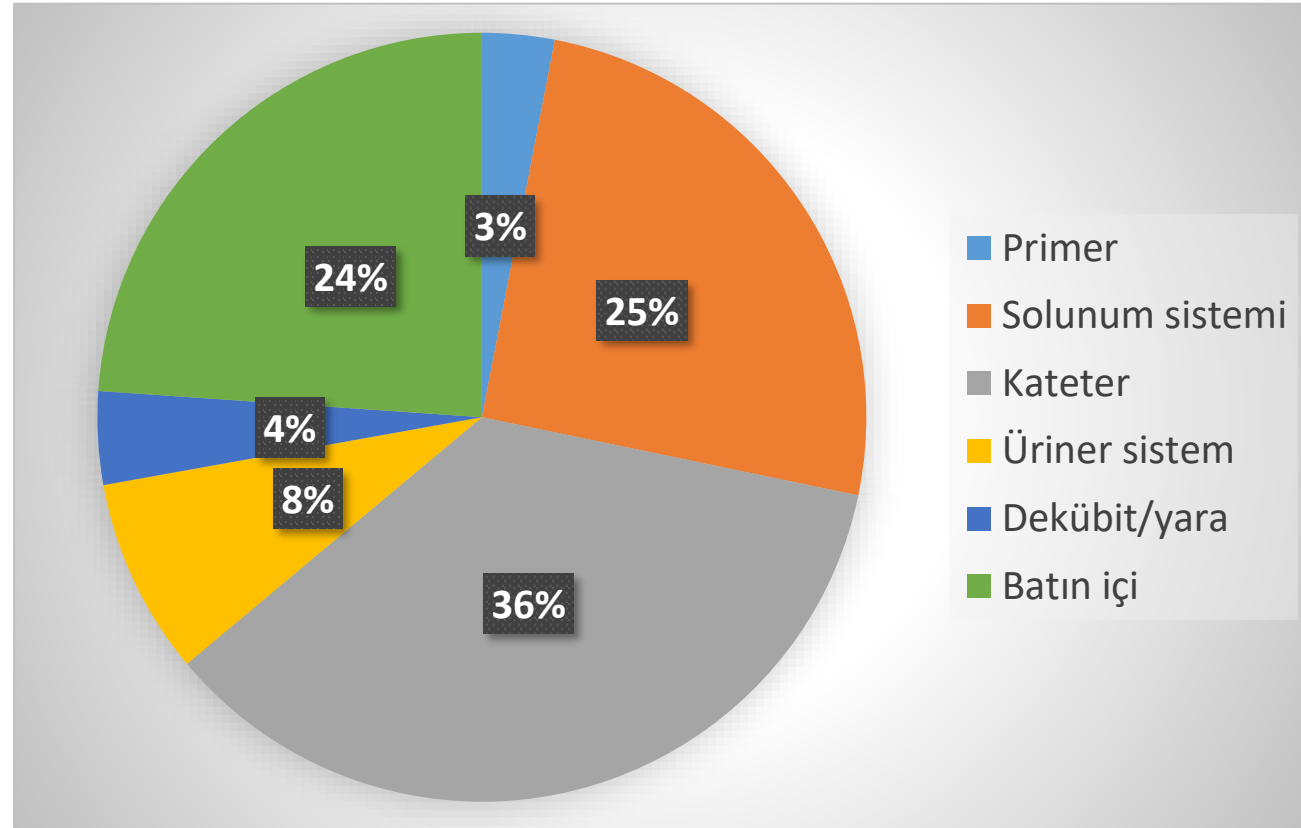
- ❖ Çalışmada elde edilen veriler **SPSS-25** (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, ABD) paket programında analiz edildi.
- ❖ Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında **Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U Testleri**; kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise **ki-kare** analizi kullanıldı. Çoklu grup değerlendirmelerinde **Bonferroni düzeltmesi** yapıldı.
- ❖ Ölüm süresi verileri kullanılarak **Kaplan-Meier testi** analizi yapıldı ve grafikleştirildi.
- ❖ Otuz günlük mortalite için risk faktörlerinin değerlendirilmesinde **tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi** uygulandı.
- ❖ p değerinin **<0,05** olması istatistiksel anlamlı değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1. Hastaların demografik veriler

Yaş, ortalama \pm SS (yıl)	63,1 \pm 15,9
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	95 (41,3)
Erkek	135 (58,7)
Hastaların yıllara göre dağılımı, n (%)	
2015-2019	97 (42,2)
2020-2021	133 (57,8)
Bakteriyemi gelişen servis, n (%)	
YBÜ	160 (69,6)
YBÜ Dışı	70 (30,4)
• Dahili Servisler	54 (23,4)
• Cerrahi Servisler	16 (7)
Komorbiditeler, n (%)	
Hipertansiyon	125 (54,3)
Diyabet	80 (34,8)
Solid organ tümörü	74 (32,2)
Koroner arter hastalığı	61 (26,5)
Hematolojik malignite	39 (17)

- Hastalar klinik ağırlığa göre değerlendirildiğinde 164 (%71,3) hastada **septik şok** mevcuttu.
- Gelişen bakteriyemiler en sık **kateter** (82 hasta, %35,7) kaynaklı iken, solunum sistemi (58 hasta, %25,2) ve batın içi (55 hasta, %23,9) ise diğer sık belirlenen kaynaklar arasındaydı.



Tablo 2. Hastaların mikrobiyolojik verileri

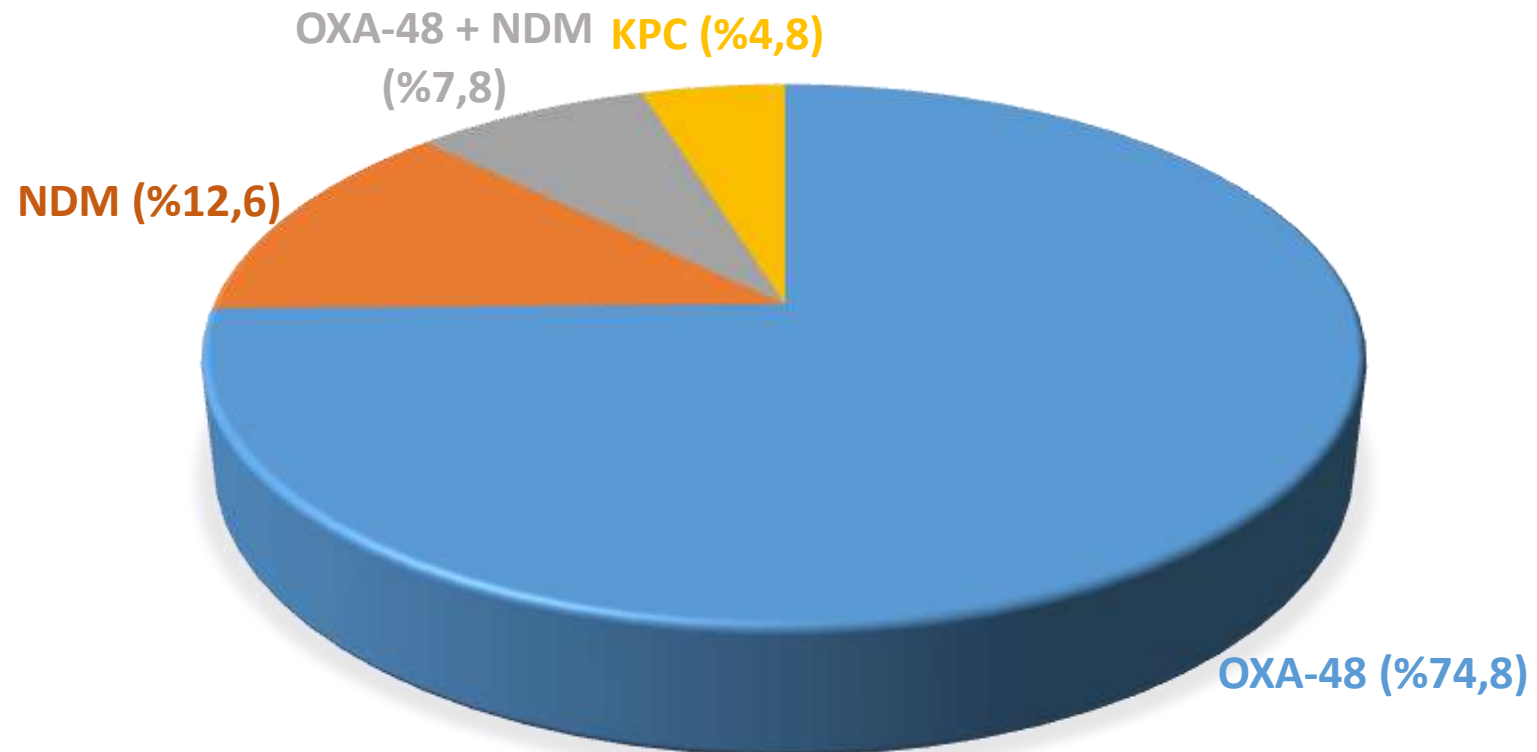
Meropenem MİK düzeyi, n (%)	
≤16 µg/mL	59 (25,7)
>16 µg/mL	171 (74,3)
Antibiyotiklere direnç, n (%)	
Meropenem	230 (100)
İmipenem	219 (95,2)
Amikasin	192 (83,5)
Gentamisin	200 (87)
Trimetoprim-sulfametoksazol	223 (97)
Tigesiklin	11 (4,8)
Kolistin	131 (57)
Seftazidim-avibaktam	49 (21,3)
Monomikrobiyal, n (%)	205 (89,1)
Polimikrobiyal, n (%)	25 (10,9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	16 (7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (2,2)
<i>Candida</i> spp.	3 (1,3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,4)

172 (%74,8) hasta: OXA-48

29 (%12,6) hasta: NDM

18 (%7,8) hasta: OXA-48 + NDM

11 (%4,8) hasta: KPC



Tablo 3. Otuz günlük mortalite için risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli regresyon analizi

	Tek değişkenli regresyon analizi			Çok değişkenli regresyon analizi		
	HR	HR için %95 CI	p değeri	HR	HR için %95 CI	p değeri
Yaş (yıl)	1,02	1,00-1,03	0,068			
→ Bakteriyeminin YBÜ'de gelişmesi	1,87	1,03-3,39	0,038	3,40	1,60-7,25	0,001
→ 2020-2021 dönemi	3,13	1,75-5,60	<0,001	3,54	1,77-7,08	<0,001
COVID-19 nedeniyle YBÜ yatışı	3,23	6,80-1,54	0,002			
Bakteriyemi öncesi hastane yatış günü ortancası (gün)	0,99	0,98-1,00	0,007			
Septik şok varlığı	6,20	3,31-11,61	<0,001			
→ Polimikrobiyal üreme	5,71	1,31-24,92	0,021	7,75	1,53-40,00	0,014
Kan kültürü negatifleşme günü ortancası	1,18	0,95-1,46	0,140			
Bilinen immünosupresyon	1,77	1,00-3,13	0,049			
Sürekli renal replasman tedavisi ihtiyacı	4,79	2,29-10,02	<0,001			
→ Kalıcı damar içi katater	4,04	0,91-17,99	0,067	6,41	1,12-37,04	0,037
Geçirilmiş cerrahi işlem olmaması	2,5	0,22-0,71	0,002			
→ Trombosit ($\leq 140.000/\mu\text{l}$)	3,41	1,86-6,21	<0,001	4,48	2,13-9,43	<0,001
CRP (≥ 170 mg/L)	2,40	1,34-4,29	0,003			
→ Prokalsitonin (≥ 6 $\mu\text{g/L}$)	2,31	1,29-4,13	0,005	2,43	1,22-4,84	0,011
Kreatinin ($\geq 0,95$ mg/dL)	2,20	1,24-3,90	0,007			
Total bilirubin ($\geq 0,85$ mg/dL)	5,78	3,12-10,69	<0,001			
→ Charlson komorbidite indeks skoru (≥ 3)	2,66	1,42-5,01	0,002	3,82	1,76-8,32	0,001
SOFA (≥ 8)	11,55	5,76-23,16	<0,001			
Pitt bakteriyemi skoru (≥ 5)	3,79	2,09-6,88	<0,001			
NEWS (≥ 11)	4,75	2,60-8,66	<0,001			
MEWS (≥ 6)	2,05	1,13-3,71	0,018			
Kolistin duyarlılığı	0,91	0,51-1,61	0,744			

Tablo 4. COVID-19 pandemisinin deęişkenler üzerine etkisi

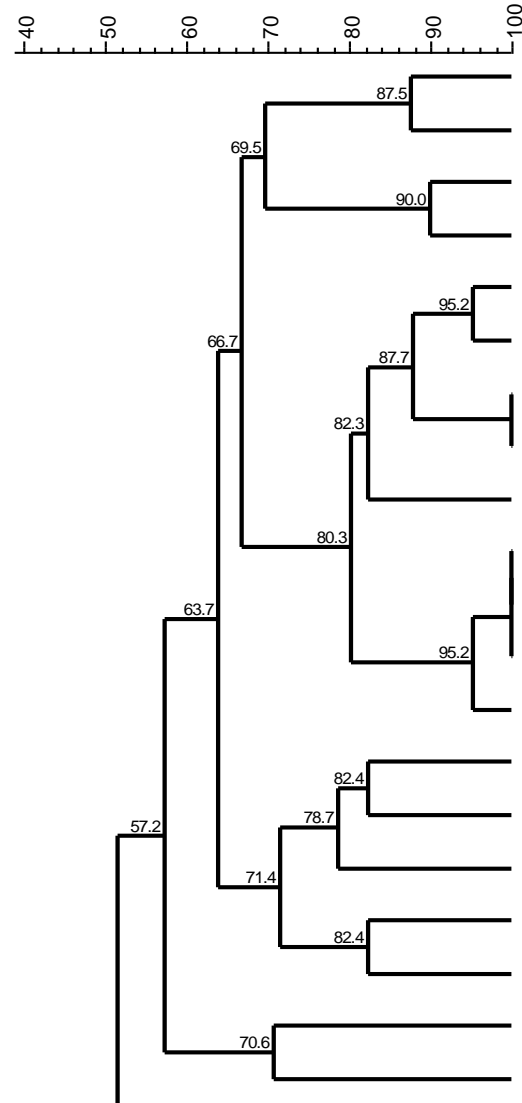
Deęişkenler	2015-2019 (Pandemi öncesi) (n=97)	2020-2021 (Pandemi dönemi) (n=133)	Genel (2015-2021) (n=230)	P değeri
Direnç genleri, n (%)				
OXA-48	56 (57,7)	116 (87,2)	172 (74,8)	<0,001
NDM	23 (23,7)	6 (4,5)	29 (12,6)	
OXA-48 + NDM	16 (16,5)	2 (1,5)	18 (7,8)	
KPC	2 (2,1)	9 (6,8)	11 (4,8)	
Meropenem MİK düzeyi, n (%)				
≤16 µg/mL	24 (24,7)	35 (26,3)	59 (25,7)	0,787
>16 µg/mL	73 (75,3)	98 (73,7)	171 (74,3)	
Antibiyotik direnç oranları, n (%)				
İmipenem	89 (91,8)	130 (97,7)	219 (95,2)	0,035
Amikasin	64 (66)	128 (96,2)	192 (83,5)	<0,001
Gentamisin	77 (79,4)	123 (92,5)	200 (87)	0,004
Trimetoprim-sulfametoksazol	93 (95,9)	130 (97,7)	223 (97)	0,415
Tigesiklin	1 (1)	10 (7,5)	11 (4,8)	0,023
Kolistin	49 (50,5)	82 (61,7)	131 (57)	0,092
Seftazidim-avibaktam	41 (42,3)	8 (6)	49 (21,3)	<0,001
Klonalite analizi ile kümeleşme oranı, n (%)	66 (68)	114 (85,7)	180 (78,3)	0,001
Mortalite, n (%)				
14 günlük	40 (41,2)	91 (68,4)	131 (57)	<0,001
30 günlük	54 (55,7)	106 (79,7)	160 (69,6)	<0,001

Tablo 5. Antibiyotik kombinasyon gruplarına göre otuz günlük mortalitenin değerlendirilmesi

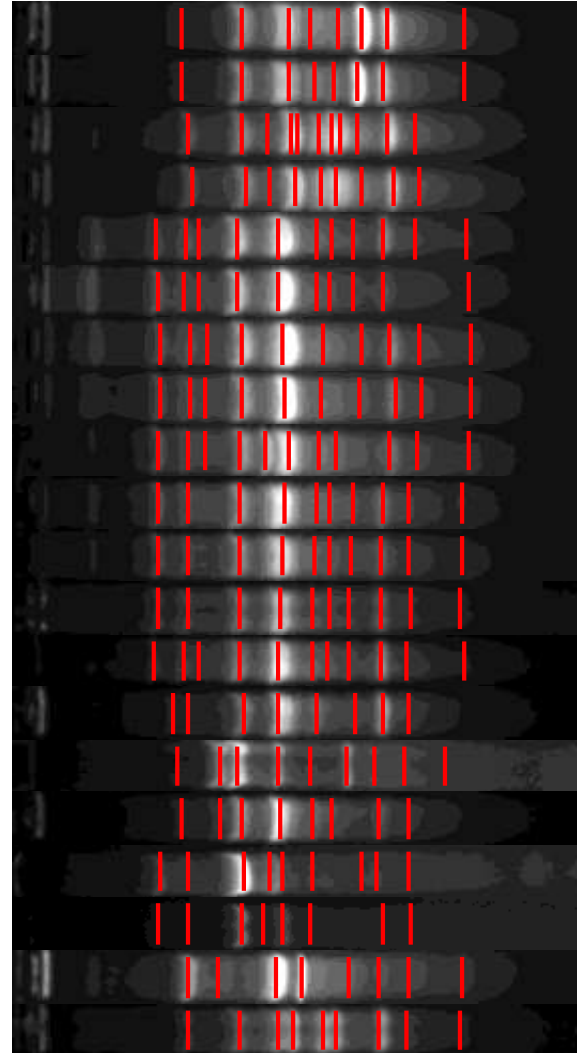
Tedavi grupları, n (%)	Sağkalım (n=68)	Ölüm (n=112)	Toplam (n=180)	p değeri
Kolistin temelli tedaviler				0,251
Kolistin+karbapenem	24(47,1)	27(52,9)	51(28,3)	
Kolistin+karbapenem+tigesiklin	14(33,3)	28(66,7)	42(23,4)	
Kolistin+karbapenem+fosfomisin	4(21,1)	15(78,9)	19(10,6)	
Kolistin+karbapenem+aminoglikozid	3(37,5)	5(62,5)	8(4,4)	
Seftazidim avibaktam temelli tedaviler	2(20)	8(80)	10(5,6)	
Karbapenem temelli tedaviler				
Karbepenem+aminoglikozid	12(54,5)	10(45,5)	22(12,2)	
Karbepenem+aminoglikozid+tigesiklin	3(27,3)	8(72,7)	11(6,1)	
Diğer kombinasyon tedavileri	6(35,3)	11(64,7)	17(9,4)	

AP PZR ile klonalite analizi

K pneumoniae M13 AP-PCR



K pneumoniae M13 AP-PCR



No	Date	Unit	Gene	Genotype
9	2015	YBÜ	OXA-48	1
10	2015	YBÜ	OXA-48	1b
4	2015	YBÜ	OXA-48	2
7	2015	YBÜ	OXA-48	2a
1	2015	Dahili Servis	OXA-48	3
2	2015	Dahili Servis	OXA-48	3a
5	2015	YBÜ	OXA-48	3b
6	2015	YBÜ	OXA-48	3b
8	2015	YBÜ	OXA-48	4
11	2015	YBÜ	OXA-48	5
12	2015	YBÜ	OXA-48	5
13	2015	YBÜ	OXA-48	5
17	2015	YBÜ	OXA-48	5a
15	2015	YBÜ	OXA-48	6
71	2019	Dahili Servis	OXA-48	7
16	2015	YBÜ	OXA-48	8
114	2019	Cerrahi Servis	OXA-48	9
65	2019	Dahili Servis	OXA-48	10
3	2015	YBÜ	NDM	11
14	2015	YBÜ	OXA-48	12

- AP PZR sonucunda 230 *K. pneumoniae* kökeninde **92 farklı genotip** tespit edilirken, kökenlerin **42 farklı küme** içerisinde toplandığı görüldü (tolerans 1.0, optimizasyon 1.0, sınır değeri %85).
- 50 köken herhangi bir küme içerisinde yer almamakta olup, **kümeleşme oranı %78,3** olarak belirlendi.
- **Baskın bir salgın suşuna rastlanılmadı.**

TARTIŞMA

- Son yıllarda giderek artan oranda karşılaşılan KDKP bakteriyemileri tedavi seçeneklerinin kısıtlı ve mortalitesinin yüksek olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur.

	Merkez	Yıl	Hasta sayısı	OXA-48	NDM	OXA-48 + NDM	KPC
Balkan ve ark. (13)	Cerrahpaşa	2014-2018	67	%59,7	%0	%0	%0
Aslan ve ark. (14)	Hacettepe	2014-2018	124	%85,5	%3,2	%8,9	%0
Zarakolu ve ark. (15)	Çok merkezli (3)	2017-2018	131	%62,6	%9,2	%6,9	%14,5
İşler ve ark. (16)	Çok merkezli (13)	2018-2019	187	%75,4	%5,9	%15,5	%3,2
Çalışmamız	Cerrahpaşa	2015-2021	230	%74,8	%12,6	%7,8	%4,8

- Yıllara göre antibiyotiklere direnç oranları incelendiğinde pandemi döneminde seftazidim-avibaktam dışındaki diğer antibiyotiklere direnç oranlarının arttığı gözlemlendi.
- Bu direnç artışı pandemi döneminde hem antibiyotiklerin yoğun kullanımı hem de **sağlık çalışanlarının enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumunda azalmaya bağlı dirençli klonların yayılmasıyla ilişkilendirilebilir.**
- Seftazidim-avibaktam direncindeki azalma ise aynı dönemde NDM gen sıklığının azalmasına bağlandı.

KDKP/KDE bakteriyemili hastalarda mortalite oranları

Çalışma	Bölge	Yıl	Hasta grubu	30 günlük mortalite
INCREMENT (17)	Çok merkezli (Çoğunlukla Avrupa)	2004-2013	437 KDE bakteriyemili	%43
Falcone ve ark. (2)	İtalya (Tek merkez)	2015-2018	YBÜ'de yatan-102 KDKP bakteriyemili	%45
CRACKLE-2 (4)	Çok merkezli (Birçok ülke, 71 hastane)	2017-2018	130 KDKP bakteriyemili	%34
Hsu ve ark. (18)	Tayvan (Tek merkez)	2017-2019	36 KDKP bakteriyemili	%67
Meng ve ark. (5)	Çin (Tek merkez)	2018-2021	Hematolojik maligniteli-129 KDKP bakteriyemili	%81
Balkan ve ark. (13)	Türkiye-Cerrahpaşa	2014-2018	82 KDKP bakteriyemili	%66
Aslan ve ark. (14)	Türkiye-Hacettepe	2014-2018	124 KDKP bakteriyemili	%52
İşler ve ark. (16)	Türkiye-13 merkez	2018-2019	187 KDKP bakteriyemili	%44
Çalışmamız	Türkiye-Cerrahpaşa	2015-2021	230 KDKP bakteriyemili	%69,6

- **Mortalite oranımızdaki yüksekliği irdelediğimizde;**
 - ✓ **2015-2019** yılları arasında 30 günlük mortalite **%55,7** oranında iken,
 - ✓ **2020-2021** yılları arasında 30 günlük mortalite **%79,7**
- COVID-19 pandemisi döneminde mortalite oranlarının anlamlı düzeyde yüksek olması
 - ✓ **Polimikrobiyal reme daha çok**
 - ✓ **COVID-19 pnömonisinin mortaliteye doğrudan katkısı**
 - ✓ **COVID-19 pnömonisinde sitokin fırtınası nedeniyle yoğun immünosüpresif ilaçların kullanımı**

- ❖ Çalışmamızda yıllara göre kümeleşme oranı incelendiğinde;
 - ✓ COVID-19 pandemisi öncesi **%68** olan bu oranın, pandemi döneminde **%85,7** seviyesine yükseldiği gözlemlendi.
- ❖ COVID-19 pandemisi döneminde kümeleşme oranının belirgin artışı bu dönemde sağlık çalışanlarının el hijyeni, eldiven kullanımı ve hastane enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumda yaşadıkları güçlüklerle bağlanabilir.

SONUÇ

- ✓ Enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumda aksamaların yaşandığı COVID-19 pandemisi döneminde hem kümeleşme hem de mortalite oranlarının artışı önemli bir halk sağlığı sorunu olan KDKP bakteriyemileri ile mücadelede, tedavi seçeneklerinin de kısıtlı olması göz önüne alındığında;
 - **sağlık çalışanlarının el hijyeni, eldiven kullanımı ve hastane enfeksiyon kontrol önlemleri** konusunda daha duyarlı olmalarının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019. Centers for Disease Control and Prevention 2019. 2023, <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>.
2. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, Nencini E, Russo A, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020; 24(1): 29.
3. Perovic O, Ismail H, Quan V, Bamford C, Nana T, Chibabhai V, et al. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in patients with bacteraemia at tertiary hospitals in South Africa, 2015 to 2018. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(7): 1287–94.
4. Wang M, Earley M, Chen L, Hanson BM, Yu Y, Liu Z, et al. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(3): 401–12.
5. Meng H, Han L, Niu M, Xu L, Xu M, An Q, et al. Risk Factors for Mortality and Outcomes in Hematological Malignancy Patients with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infections. *Infect Drug Resist*. 2022; 15: 4241–51.
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. <http://www.eucast.org>.
7. Wyeth P. Tygacil (tigecycline) for injection. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2010.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 31st ed. CLSI supplement M100 (ISBN 978-1-68440-104-8 [Print]; ISBN 978-1-68440-105-5 [Electronic]). Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2021.
9. Kucukbasmaci Ö, Midilli K, Issa G, Guven Ö, Gonullu N. A New Multiplex PCR Method for Rapid Detection of Genes Encoding VIM and IMP Types of Metallo Beta Lactamases. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2010; 30(4): 1312–6.

- 10.** Lee SH, Jeong SH, Lee KJ. Evolution of TEM beta--lactamase genes identified by PCR with newly designed primers in Korean clinical isolates. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7(2): 98–100.
- 11.** Davies TA, Marie Queenan A, Morrow BJ, Shang W, Amsler K, He W, et al. Longitudinal survey of carbapenem resistance and resistance mechanisms in Enterobacteriaceae and non-fermenters from the USA in 2007-09. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(10): 2298–307.
- 12.** Menekşe Ş, Tanrıverdi ES, Altınay E et al. A long-lasting *Sphingomonas paucimobilis* outbreak: A potential for pathogens to persist on environmental devices despite disinfection measures. *Am J Infect Control* 2023; 51: 765-771.
- 13.** Balkan II, Alkan M, Aygün G et al. Colistin resistance increases 28-day mortality in bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 2161-70.
- 14.** Aslan AT, Kırbaş E, Sancak B, Tanrıverdi ES, Otlu B, Gürsoy NC, et al. A retrospective observational cohort study of the clinical epidemiology of bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in an OXA-48 endemic setting. *Int J Antimicrob Agents.* 2022; 59(4): 106554.
- 15.** Zarakolu P, Eser ÖK, Otlu B, Gürpınar Ö, Özakın C, Akalın H, et al. In-vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates and frequency of OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP types of carbapenemases in the carbapenem-resistant groups. *Journal of Chemotherapy.* 2022; 34(4): 235–40.
- 16.** Isler B, Özer B, Çınar G, Aslan AT, Vatansever C, Falconer C, et al. Characteristics and outcomes of carbapenemase harbouring carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. bloodstream infections: a multicentre prospective cohort study in an OXA-48 endemic setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2022; 41(5): 841–7.
- 17.** Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):726–34.
- 18.** Hsu JY, Chuang YC, Wang JT, Chen YC, Hsieh SM. Healthcare-associated carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Risk factors, mortality, and antimicrobial susceptibility, 2017–2019. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2021; 120(11): 1994–2002.

*İlginiz için teşekkür
ederim...*