



# **KARBAPENEME DİRENÇLİ KLEBSİELLA PNEUMONİAE BAKTERİYEMİLERİNDE MORTALİTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ, DİRENÇ GENLERİ VE COVID-19 PANDEMİSİNİN ETKİLERİ**

Ahmet Furkan Kurt<sup>1</sup>, Elif Seren Tanrıverdi<sup>2</sup>, Metin Yalçın<sup>1</sup>, Osman Faruk Bayramlar<sup>3</sup>, Sibel Yıldız Kaya<sup>1</sup>,  
Rıdvan Karaali<sup>1</sup>, Mert Ahmet Kuşkucu<sup>4</sup>, Fatma Köksal Çakırlar<sup>5</sup>, Barış Otlu<sup>6</sup>, İlker İnanç Balkan<sup>1</sup>, Bilgöl  
Mete<sup>1</sup>, Gökhan Aygün<sup>1</sup>, Fehmi Tabak<sup>1</sup>, Neşe Saltoğlu<sup>1</sup>

# 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).

• **Bu bağlamda çalışmamızdaki 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 hastalar 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

## 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 <sub>2</sub> O	2 µl
Primer miks**	2 µl
Bakteri süspansiyonu	1 µl
<b>Toplam</b>	<b>10 µl</b>

# 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 <sub>2</sub> (50 mM)	4 µl
Steril DNaz ve RNaz içermeyen su	15 µl
<b>Toplam hacim</b>	<b>25 µl</b>

## 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
<b>Toplam hacim</b>	<b>50 µl</b>

# 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.

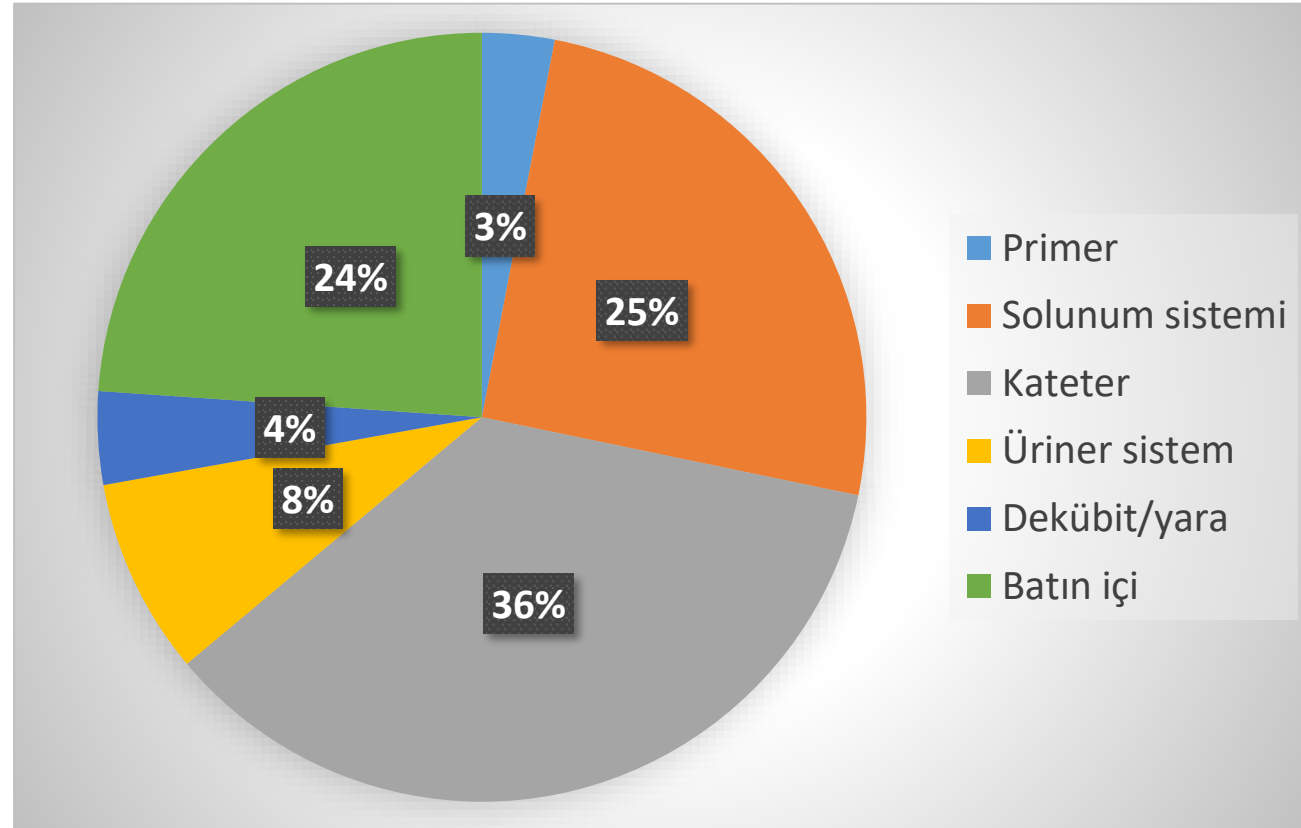


# BULGULAR

**Tablo 1. Hastaların demografik veriler**

<b>Yaş, ortalama <math>\pm</math> SS (yıl)</b>	63,1 $\pm$ 15,9
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Kadın	95 (41,3)
Erkek	135 (58,7)
<b>Hastaların yıllara göre dağılımı, n (%)</b>	
2015-2019	97 (42,2)
2020-2021	133 (57,8)
<b>Bakteriyemi gelişen servis, n (%)</b>	
YBÜ	160 (69,6)
YBÜ Dışı	70 (30,4)
• Dahili Servisler	54 (23,4)
• Cerrahi Servisler	16 (7)
<b>Komorbiditeler, n (%)</b>	
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**

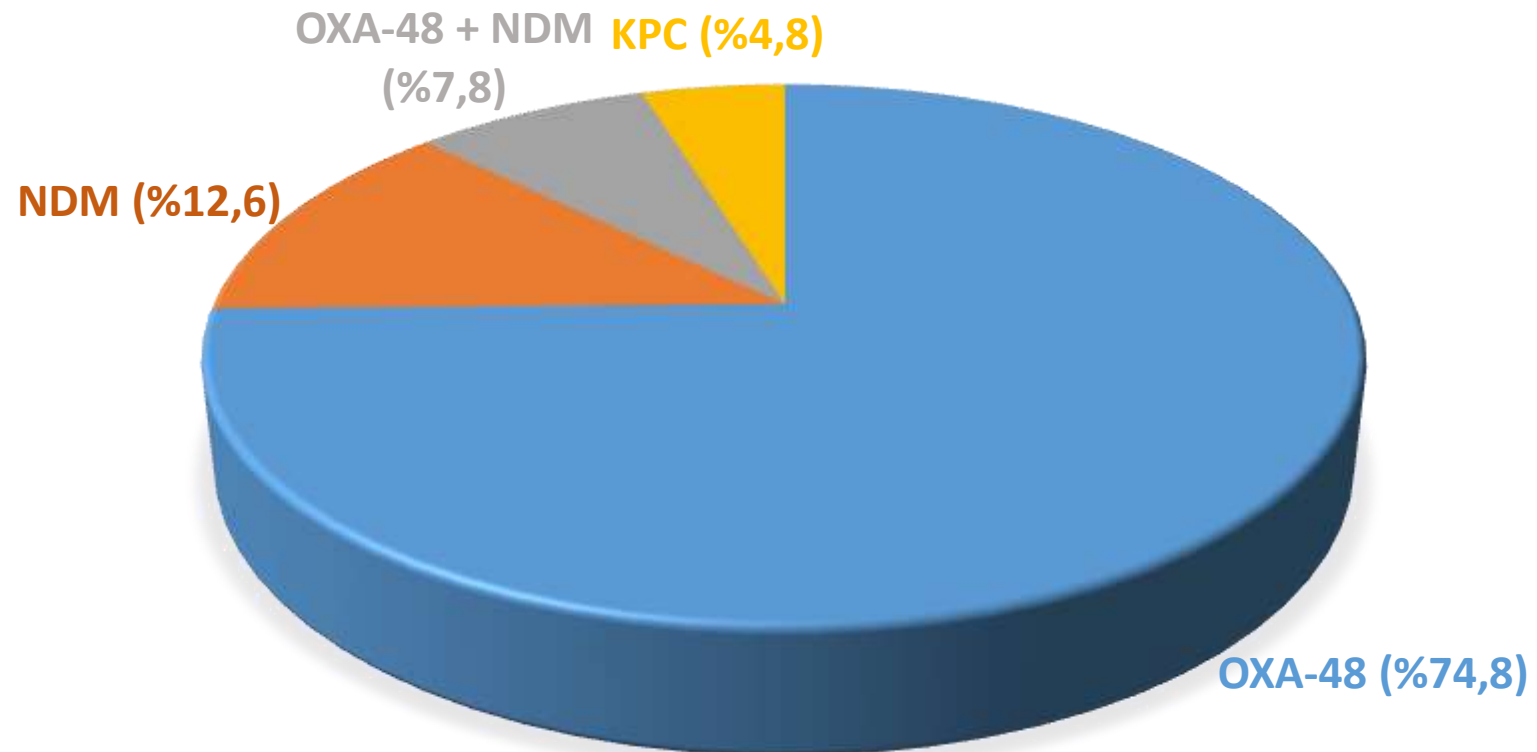
<b>Meropenem MİK düzeyi, n (%)</b>	
≤16 µg/mL	59 (25,7)
>16 µg/mL	171 (74,3)
<b>Antibiyotiklere direnç, n (%)</b>	
Meropenem	230 (100)
İmipenem	219 (95,2)
Amikasin	192 (83,5)
Gentamisin	200 (87)
Trimetoprim-sulfametoksazol	223 (97)
Tigesiklin	11 (4,8)
Kolistin	131 (57)
Seftazidim-avibaktam	49 (21,3)
<b>Monomikrobiyal, n (%)</b>	205 (89,1)
<b>Polimikrobiyal, n (%)</b>	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 ( $\geq 170$ mg/L)	2,40	1,34-4,29	0,003			
→ Prokalsitonin ( $\geq 6$ $\mu\text{g/L}$ )	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 ( $\geq 3$ )	2,66	1,42-5,01	0,002	3,82	1,76-8,32	0,001
SOFA ( $\geq 8$ )	11,55	5,76-23,16	<0,001			
Pitt bakteriyemi skoru ( $\geq 5$ )	3,79	2,09-6,88	<0,001			
NEWS ( $\geq 11$ )	4,75	2,60-8,66	<0,001			
MEWS ( $\geq 6$ )	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**

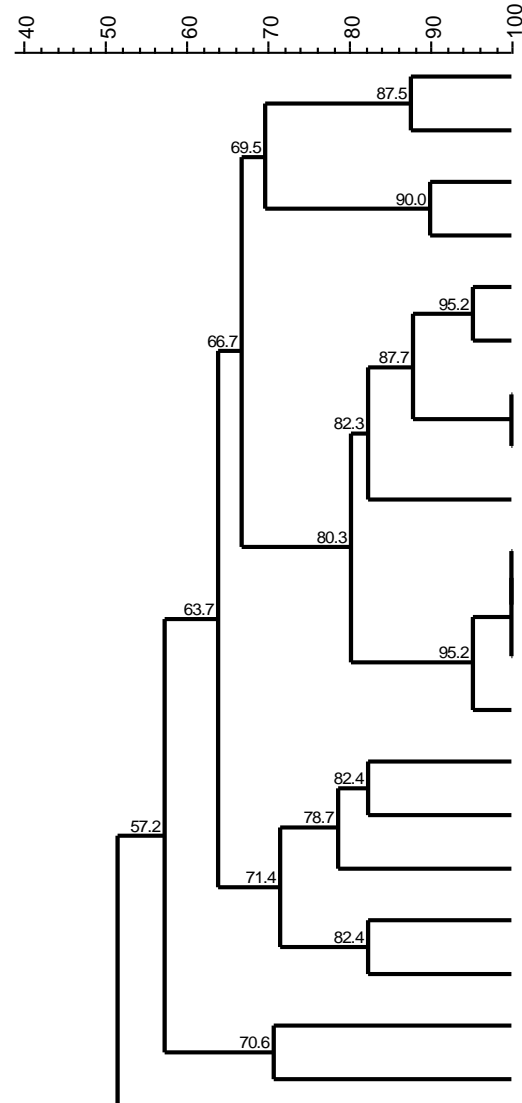
<b>Deęişkenler</b>	<b>2015-2019 (Pandemi öncesi) (n=97)</b>	<b>2020-2021 (Pandemi dönemi) (n=133)</b>	<b>Genel (2015-2021) (n=230)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Direnç genleri, n (%)</b>				
OXA-48	56 (57,7)	116 (87,2)	172 (74,8)	<b>&lt;0,001</b>
NDM	23 (23,7)	6 (4,5)	29 (12,6)	
OXA-48 + NDM	16 (16,5)	2 (1,5)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

**Tablo 5. Antibiyotik kombinasyon gruplarına göre otuz günlük mortalitenin değerlendirilmesi**

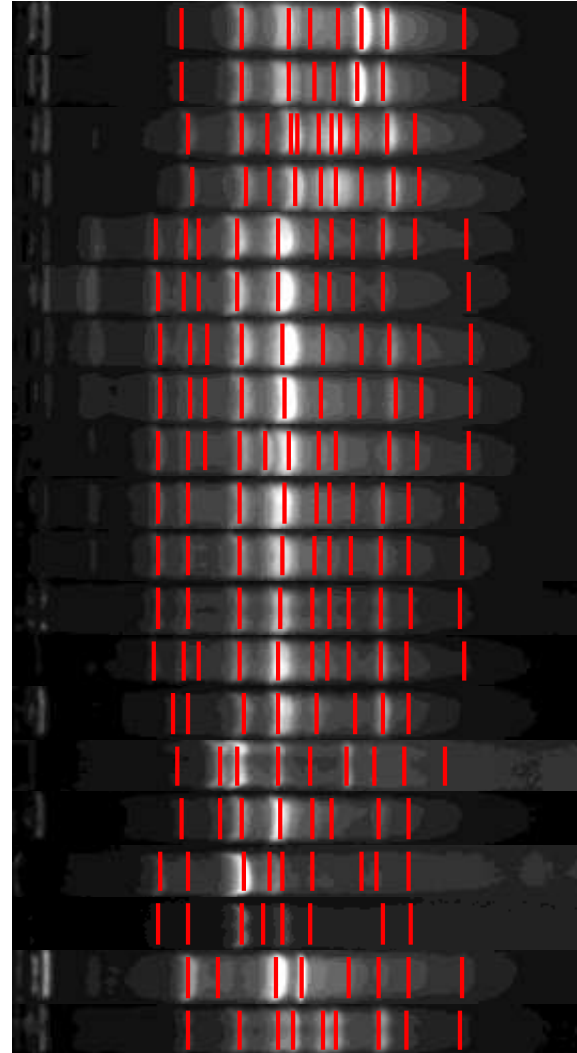
<b>Tedavi grupları, n (%)</b>	<b>Sağkalım (n=68)</b>	<b>Ölüm (n=112)</b>	<b>Toplam (n=180)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kolistin temelli tedaviler</b>				0,251
Kolistin+karbapenem	24(47,1)	27(52,9)	51(28,3)	
Kolistin+karbapenem+tigesiklin	14(33,3)	28(66,7)	42(23,4)	
Kolistin+karbapenem+fosfomisin	4(21,1)	15(78,9)	19(10,6)	
Kolistin+karbapenem+aminoglikozid	3(37,5)	5(62,5)	8(4,4)	
<b>Seftazidim avibaktam temelli tedaviler</b>	2(20)	8(80)	10(5,6)	
<b>Karbapenem temelli tedaviler</b>				
Karbepenem+aminoglikozid	12(54,5)	10(45,5)	22(12,2)	
Karbepenem+aminoglikozid+tigesiklin	3(27,3)	8(72,7)	11(6,1)	
<b>Diğer kombinasyon tedavileri</b>	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
<b>Balkan ve ark. (13)</b>	Cerrahpaşa	2014-2018	67	%59,7	%0	%0	%0
<b>Aslan ve ark. (14)</b>	Hacettepe	2014-2018	124	%85,5	%3,2	%8,9	%0
<b>Zarakolu ve ark. (15)</b>	Çok merkezli (3)	2017-2018	131	%62,6	%9,2	%6,9	%14,5
<b>İşler ve ark. (16)</b>	Çok merkezli (13)	2018-2019	187	%75,4	%5,9	%15,5	%3,2
<b>Çalışmamız</b>	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
<b>INCREMENT (17)</b>	Çok merkezli (Çoğunlukla Avrupa)	2004-2013	437 KDE bakteriyemili	%43
<b>Falcone ve ark. (2)</b>	İtalya (Tek merkez)	2015-2018	YBÜ'de yatan-102 KDKP bakteriyemili	%45
<b>CRACKLE-2 (4)</b>	Çok merkezli (Birçok ülke, 71 hastane)	2017-2018	130 KDKP bakteriyemili	%34
<b>Hsu ve ark. (18)</b>	Tayvan (Tek merkez)	2017-2019	36 KDKP bakteriyemili	%67
<b>Meng ve ark. (5)</b>	Çin (Tek merkez)	2018-2021	Hematolojik maligniteli-129 KDKP bakteriyemili	%81
<b>Balkan ve ark. (13)</b>	Türkiye-Cerrahpaşa	2014-2018	82 KDKP bakteriyemili	%66
<b>Aslan ve ark. (14)</b>	Türkiye-Hacettepe	2014-2018	124 KDKP bakteriyemili	%52
<b>İşler ve ark. (16)</b>	Türkiye-13 merkez	2018-2019	187 KDKP bakteriyemili	%44
<b>Çalışmamız</b>	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...*