



FARKLI KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLMİŞ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* İZOLATLARININ ANTİBİYOTİK DİRENÇ PROFİLİNİN İNCELENMESİ: COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNDEKİ BİR YILLIK VERİLER

INVESTIGATION OF THE ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILE OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE ISOLATES ISOLATED FROM DIFFERENT CLINICAL SPECIMENS: ONE-YEAR DATA DURING THE COVID-19 PANDEMIC PROCESS

Derya DOĞANAY¹ , Müzeyyen AYDIN^{2*} , İbrahim Serkan AVŞAR³ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34668, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34126, İstanbul, Türkiye

³Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 34010 İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Son yıllarda genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretimi sonucu ortaya çıkan direncin bakteriler arasında hızla yayılabilmesi *K. pneumoniae* bakterisinin önemini arttırmıştır. Bakterilerin antibiyotik direnç oranlarının düzenli takibi enfeksiyonların tedavisi ve geliştirilebilecek yeni tedavi yöntemleri için oldukça önemlidir. Çalışmada COVID-19 Pandemisini kapsayan Mart 2020 – Mart 2021 tarihleri arasında Biruni Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalardan izole edilen *K. pneumoniae*'lerin antibiyotik direnç profilleri ve GSBL pozitiflik oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada farklı poliklinik ve servislerden gönderilen örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* bakterilerinin antibiyogram test sonuçları ve GSBL varlıkları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler için GraphPad InStat V. 3.05 kullanılmıştır.

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Müzeyyen Aydın
e-posta / e-mail: muzeyyenaydin151@gmail.com, Tel. / Phone: +905548815008

Gönderilme / Submitted : 28.09.2022

Kabul / Accepted : 24.11.2022

Yayınlanma / Published : 20.01.2023

Sonuç ve Tartışma: Çalışmada farklı klinik örneklerden 423 *K. pneumoniae* bakterisi izole edilmiştir. İzolatların 161'i (%38) endotrakeal aspirat (ETA) örneğinden, 349'u (%82,5) yoğun bakım kliniğinden elde edilmiştir. Ayrıca izolatların 358'i (%84.63) GSBL pozitif, 65'i (%15.36) GSBL negatif olarak belirlenmiştir. Elde edilen izolatların çoğunluğunun ampisiline karşı, GSBL pozitif olan izolatların tamamına yakınının ise seftazidime karşı dirençli olduğu görülmüştür. Gerek yapılan çalışmalar gerekse çalışmada ortaya çıkan sonuçlar, çoklu antibiyotik direnci gösteren *K. pneumoniae* suşlarının sayısının zaman içerisinde arttığını ve bu artışın katlanarak devam ettiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç, COVID-19, GSBL, hastane enfeksiyonu, *Klebsiella pneumoniae*

ABSTRACT

Objective: In recent years, the rapid spread of resistance caused by the production of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) among bacteria has increased the importance of *K. pneumoniae* bacteria. Regular monitoring of antibiotic resistance rates of bacteria is very important for the treatment of infections and new treatment methods that can be developed. In the study, it was aimed to determine the antibiotic resistance profiles and ESBL positivity rates of *K. pneumoniae* isolated from patients who applied to Biruni University Hospital between March 2020 and March 2021, covering the COVID-19 Pandemic.

Material and Method: In the study, antibiogram test results and ESBL presences of *K. pneumoniae* bacteria isolated from samples sent from different outpatient clinics and services were evaluated retrospectively. GraphPad InStat V. 3.05 was used for statistical analysis.

Result and Discussion: In the study, 423 *K. pneumoniae* bacteria were isolated from different clinical samples. Of the isolates, 161 (38%) were obtained from the endotracheal aspirate (ETA) sample, and 349 (82.5%) were obtained from the intensive care clinic. In addition, 358 (84.63%) of the isolates were ESBL positive and 65 (15.36%) ESBL negative. It was observed that the majority of the isolates obtained were resistant to ampicillin, and almost all of the ESBL positive isolates were resistant to ceftazidime. Both the studies and the results of the study show that the number of *K. pneumoniae* strains showing multiple antibiotic resistance has increased over time and this increase continues exponentially.

Keywords: Antimicrobial resistance, COVID-19, ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, nosocomial infection

GİRİŞ

Klebsiella pneumoniae, *Enterobacteriaceae* ailesinde bulunan bir bakteri olup başlıcaları sindirim sistemi, solunum sistemi ve ciltte olmak üzere insan vücudunun birçok farklı noktasında enfeksiyonlara sebep olabilmektedir. Fırsatçı patojen olan bu tür bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde ciddi sağlık sorunlarına neden olurken yüksek mortalite oranlarına yol açabilmektedir [1,2,3].

2019 yılının sonu itibarıyla Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve büyük bir salgın yaratarak tüm dünyaya yayılan COVID-19 hastalığı asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ciddi vakalarda pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu ve ölüm gelişebilmektedir [4,5]. COVID-19 hastalarının verileri incelendiğinde en sık görülen ko-enfeksiyonların pnömoni (%32.3), bakteriyemi (%24.6) ve idrar yolu enfeksiyonu (%21.5) olduğu tespit edilmiştir [6]. Tüm hastane kaynaklı enfeksiyonların %3-8'inin kaynağı olduğu düşünülen *Klebsiella* türlerinin yol açtığı enfeksiyonların en öne çıkanları da üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, primer bakteriyemi ve piyogenik karaciğer apsidesidir [7,8].

Klebsiella türleri doğada, cansız ortamlarda ve memeli hayvanların floralarında yaygın olarak bulunmaktadır. İnsan florasında da bulunan bu fırsatçı tür hastanelerde yatan hastalarda artış göstermektedir. Bu artışta yaygın ve bilinçsiz antibiyotik kullanılması sonucu gelişen antibiyotik direncinin büyük bir önemi vardır [9]. Gram negatif bakteriler için en önemli direnç mekanizması beta-laktamaz sentezidir. Bu bakterilerde bulunan plazmid kaynaklı beta-laktamazlar plazmidler aracılığıyla diğer bakterilere aktarılırlar. Bu enzimler ortaya çıkan mutasyonlar sonucu genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) adı verilen yeni beta-laktamazlar olarak tanımlanmıştır. GSBL üreten suşlarla oluşan enfeksiyonlar yoğun bakım servislerindeki hastalar başta olmak üzere, hastanede uzun süre yatan, kapsamlı cerrahi operasyon geçiren, arteriyel ve üriner kateteri bulunan hastalarda ortaya çıkmaktadır.

GSBL'lerin en yaygın görüldüğü enfeksiyon etkenlerinden biri de hastane kökenli *Klebsiella pneumoniae*'dir [10,11].

Hastane enfeksiyonlarının ana etkenlerinden biri olması ve antibiyotiklere çoklu direnç geliştirebilmesi sebebiyle halk sağlığı için tehdit oluşturan *K. pneumoniae*'nin direnç profilinin belirlenmesi ve düzenli olarak takip edilmesi önem taşımaktadır. Bu direnç gelişimi ve takibi özellikle COVID-19 pandemi döneminde daha da önem kazanmıştır. Bu doğrultuda çalışmada Mart 2020 – Mart 2021 arasındaki bir yıllık süreçte Biruni Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalardan izole edilen *K. pneumoniae*'lerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada COVID-19 pandemisinin bir dönemini kapsayan Mart 2020-Mart 2021 tarihleri arasındaki bir yıllık Biruni Üniversitesi Hastanesi verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Farklı kliniklerden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve kabul edilme kriterlerine uygun farklı klinik örneklerden izole edilmiş *K. pneumoniae* izolatlarının GSBL varlıkları ile antibiyotik duyarlılık test sonuçları değerlendirilmiştir.

K. pneumoniae suşunun izolasyonunda besiyeri olarak MacConkey Agar kullanılmıştır. Bakterilerin tanımlanmasında, antibiyogramında ve GSBL varlığının tespitinde VITEK® 2 (bioMérieux Clinical Diagnostics, France) cihazı kullanılmıştır. Tanımlanan *K. pneumoniae* suşlarının Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MIK) değerleri "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST)'e göre değerlendirilmiştir [12].

Antibiyotik duyarlılık testlerinde ampisilin, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, sefuroksim, sefuroksim aksetil, sefoksitin, sefiksim, seftazidim, seftriakson, ertapenem, imipenem, meropenem, amikasin, gentamisin, siprofloksasin, fosfomisin, nitrofurantoin, trimetoprim/sülfametoksazol, oksasilin, eritromisin, klindamisin ve linezolid antibiyotikleri olmak üzere toplamda 22 farklı antibiyotik kullanılmıştır.

Çalışmada hasta ve örneklere ait demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, örneklerin gönderildiği klinikler vb) ile laboratuvar sonuçları Microsoft Office Excel programında hazırlanan veri dosyasına girilmiştir. Kullanılan bütün tablo ve grafikler bu program üzerinde hazırlanmıştır. İstatistiksel analizler için GraphPad InStat V. 3.05 kullanılmıştır. Fisher kesin ki-kare testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Çalışmada Biruni Üniversite Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, çalışma aralığında (Mart 2020-Mart 2021) ayaktan ve yatan hasta olmak üzere 230 farklı hastadan ve farklı klinik örneklerden 423 *K. pneumoniae* bakterisi izole edilmiştir. İzole edilen bakterilerin 22 farklı antibiyotiğe karşı duyarlılıkları değerlendirilmiştir.

Çalışmada yer alan hastaların %57'si (n=130) kadın ve %43'ü (n=100) erkektir. Çalışmada herhangi bir yaş aralığı hedeflenmemiş olup hastaların yaş aralıkları 0-100 yaş ve yaş ortalaması 62 yaş olarak saptanmıştır.

Örneklerin alındığı servis, hasta sayısı ve oranları (%) Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'e göre çalışma sürecinde örnek alınan 230 hastanın % 70'ini (n=161 hasta) yoğun bakımda tedavi gören hastalar oluşturmuştur. *K. pneumoniae* izolatlarının elde edildiği klinik örnekler, sayıları ve oranları (%) ise Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalardan alınan toplam 423 örneğin her birinden, birer adet olmak üzere toplamda 423 adet *K. pneumoniae* izole edilmiştir. 423 örneğin, 349 tanesinin (%82.5) yoğun bakım ünitesinden gönderildiği belirlenmiştir. Elde edilen izolatların; 161'i (%38) endotrakeal aspirat (ETA), 117'si (%28) idrar, 52'si (%12) kan, 35'i (%8) balgam, 17'si (%4) katater, 15'i (%4) trakeal aspirat, 5'i (%1) vajinal, 4'ü (%1) yara, 2 tanesi vücut sıvısı ve 1 tanesi ise apse numunesinden elde edilmiştir.

Çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarının, 22 farklı antibiyotiğe karşı otomatize sistemle belirlenen duyarlılık test sonuçlarının (R: Dirençli, S: Duyarlı ve I: Orta Duyarlı) yüzde oranları Tablo 3'te verilmiştir. Tablo 3'e göre izolatların tamamı üzerine piperasilin/tazobaktam, seftazidim, meropenem, amikasin, gentamisin, siprofloksasin ve trimetoprim/sülfametoksazol antibiyotiklerinin; %92'sinin

üzerine ampisilin, sefuroksim, sefuroksim aksetil, sefoksitin, seftriakson ve ertapenem antibiyotiklerinin; %40-70'i üzerine imipenem, oksasilin, eritromisin, klindamisin ve linezolid antibiyotiklerinin; %30'u üzerine fosfomisin, nitrofurantoin ve sefiksime antibiyotiklerinin son olarak %15'i üzerine amoksisilin/klavulanik asit antibiyotiklerinin antibiyogram testi yapılarak direnç profilleri belirlenmiştir.

Tablo 1. Örneklerin alındığı servis, hasta sayısı ve oranları (%)

Servis Adı	Hasta Sayısı	Yüzde Oranları
Acil	1	0% (0.43)*
Beyin Cerrahi	4	2%
Gastroenteroloji ve Kardiyoloji	2	1%
Çocuk Hastalıkları	9	4%
Enfeksiyon Hastalıkları	4	2%
Genel Cerrahi	3	1%
Göğüs Hastalıkları	2	1%
İç Hastalıkları	5	2%
Kadın Doğum	17	7%
Nefroloji	2	1%
Ortopedi	2	1%
Üroloji	10	4%
Yoğun Bakım	161	70%
Belirlenemeyen	8	3%
Toplam	230	

*%0.5 ve altındaki değerler %0'a yuvarlanmış ve tabloda bu şekilde gösterilmiştir.

Tablo 2. İzolatlarının elde edildiği klinik örnekler, sayıları ve oranları (%)

Örnek Adı	Örnek ve izole edilen <i>K. pneumoniae</i> sayısı	Oran (%)
Endotrakeal Aspirat (ETA)	161	38%
Kan Kültürü	52	12%
Apse	1	0% (0.23)*
Bronkoalveolar Lavaj (BAL)	14	3%
Balgam	35	8%
İdrar	117	28%
Katater	17	4%
Trakeal Aspirat	15	4%
Vajinal Kültür	5	1%
Vücut Sıvısı	2	0% (0.47)*
Yara Sürüntüsü	4	1%
Toplam İzolat	423	

*%0.5 ve altındaki değerler %0'a yuvarlanmış ve tabloda bu şekilde gösterilmiştir.

Tablo 3 incelendiğinde çalışmada ele alınan izolatların tamamının antibiyotik duyarlılık yüzdelere göre, en yüksek oranla direnç gösterilen antibiyotik (%84) seftazidim olduğu, duyarlılığın en yüksek olduğu (%30) antibiyotik ise amikasin olduğu belirlenmiştir. Çalışmada imipenem antibiyotiklerinin 147 izolat üzerine antimikrobiyal etkisi belirlenmiş olmasına rağmen, %59 (n=87 izolat)'luk duyarlılık oranı ile *K. pneumoniae* bakterisinin duyarlı olduğu antibiyotiklerden birisi olduğu söylenebilir. Ayrıca çalışmada izolatların %92'lik kısmı üzerine etkisi incelenen antibiyotiklerden ampisiline karşı yüksek oranda direnç geliştirdikleri gözlenmiştir.

Tablo 4’te verildiği üzere çalışmada incelenen 423 örneğin 358’i (%84.63) GSBL pozitif, 65’inin (%15.36) ise GSBL negatif olduğu görülmüştür. Çalışmada en yüksek oranda örnek alınan yoğun bakım servisinden izole edilen 349 örneğin, 321’i (%92) GSBL pozitif iken 28’i (%8) GSBL negatif olarak kaydedilmiştir. GSBL üreten ve üretmeyen izolatların %97 ‘si ve tamamı üzerine yapılan antibiyogram testleri irdelenmiş olup, GSBL pozitif izolatlara düşük oranda olmasına rağmen en etkili antibiyotik amikasin (%17.03)’dir. Ayrıca izolatların seftazidim antibiyotiğine karşı %98 oranında direnç geliştirdikleri belirlenmiş; söz konusu bakterilere karşı piperasilin/tazobaktam (%90.7) ve siprofloksasin (%90.22) antibiyotiklerinin etkisinin yüksek oranda azaldığı tespit edilmiştir.

GSBL negatif izolatların ise %100’ü amikasin ve meropenem antibiyotiğine duyarlı iken, %96,92’sinin ampicilin antibiyotiğine karşı direnç kazandıkları tespit edilmiştir. Çalışma sonuçları istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde GSBL pozitif ve GSBL negatif izolatların antibakteriyel duyarlılıkları arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 3. İzolatların duyarlılık test sonuçlarının yüzde oranları (%)

<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=423								
Antibiyotikler	R (Dirençli)		S (Duyarlı)		I (Orta Duyarlı)		Çalışılmayan İzolat Sayısı	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ampisilin	392	100	0	0	0	0	31	7.3
Amoksisilin/Klavulanik Asit	27	49	21	38	7	13	368	86.9
Piperasilin/Tazobaktam	326	77	85	20	12	3	0	0
Sefuroksim	332	85	60	15	0	0	31	7.3
Sefuroksim Aksetil	327	84	60	16	0	0	36	8.5
Sefoksitin	303	78	84	22	0	0	36	8.5
Sefiksım	71	61	45	39	0	0	307	72.5
Seftazidim	354	84	65	15	4	1	0	0
Seftriakson	326	83	66	17	0	0	31	7.3
Ertapenem	287	73	105	27	0	0	31	7.3
Imipenem	37	25	87	59	23	16	276	65.2
Meropenem	296	70	115	27	12	3	0	0
Amikasin	289	68	126	30	8	2	0	0
Gentamisin	314	74	108	26	1	0	0	0
Siprofloksasin	335	79	75	18	13	3	0	0
Fosfomisin	54	47	62	53	0	0	307	72.5
Nitrofurantoin	52	45	64	55	0	0	307	72.5
Trimetoprim/Sülfametoksazol	334	79	89	21	0	0	0	0
Oksasilin	225	95	11	5	0	0	187	44.2
Eritromisin	167	59	56	20	58	21	142	33.5
Klindamisin	152	59	106	41	0	0	165	39
Linezolid	192	89	22	10	1	0	208	49.1

* $p<0.05$ Anlamlı, $p>0.05$ Anlamsız ÇİS: Çalışılmayan İzolat Sayısı S: Duyarlı R= Dirençli I: Orta Duyarlı

Antibiyotiklerin kullanılmasının yaygınlaşmasıyla birlikte, bakteriler farklı direnç mekanizmaları geliştirmektedirler. Birden çok antibiyotiğe dirençli bakteri türlerinin hem çevre hem de hastane florasında giderek artması olası enfeksiyon hastalıklarının tedavi imkanlarını sınırlı hale getirmekte ve özellikle COVID-19 pandemi sürecinde ikincil enfeksiyonların gelişmesi ile birlikte morbidite-mortalite

oranlarının artışında rol almaktadır. Bu nedenle bakterilerin antibiyotik direnç oranlarının düzenli takibi dirençli bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi için oldukça önemlidir.

Klebsiella pneumoniae bakterisi özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış olan bireylerde cerrahi yara yeri, pnömoni, bakteriyemi, üriner ve solunum sistemi enfeksiyonları gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Hastane kaynaklı *K. pneumoniae* bakterisi, çoklu antibiyotik direnci geliştirebilme yeteneğine sahip olması (özellikle GSBL varlığı) ve kazanılan bu direncin bakteriler arasında hızla yayılması nedeniyle oldukça önem arz etmektedir [13,14]. *K. pneumoniae* bakterisinin farklı ülkelerde ve ülkelerin farklı bölgelerinde geliştirdiği direnç oranı değişkenlik gösterebilir. Bu sebeple kurumların antibiyotik direnç profillerinin düzenli olarak incelenmesi; direnç geliştiren bakterilerin tespiti, dirençli bakterilerin yayılmasının engellenmesi, direnç geliştiren bakterilerin sebep olabileceği enfeksiyonların önlenmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için son derece önemlidir [15,16,17].

Tablo 4. İzolatların GSBL üretim durumları ve yüzde oranları (%)

Antibiyotikler	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=423																Fisher'ın Ki-Kare Testi
	GSBL (+) n= 358								GSBL (-) n= 65								
	R		S		I		ÇİS		R		S		I		ÇİS		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p değeri	
Ampisilin	32	91.8	0	0	0	0	2	8.9	6	96.3	0	0	0	0	2	3.0	1
Piperasilin/Tazobaktam	32	90.5	2	7.6	7	2	0	0	1	1.5	5	90.3	5	7.7	0	0	0.0001
Sefuroksim	32	91.9	0	0	0	0	2	8.9	3	4.6	6	92.0	0	0	2	3.0	0.0001
Sefuroksim Aksetil	32	90.4	0	0	0	0	3	9.4	3	4.6	6	92.0	0	0	2	3.0	0.0001
Sefoksitin	29	82.5	2	8.9	0	0	3	9.4	8	12.3	5	84.6	0	0	2	3.0	0.0001
Seftazidim	35	98.4	0	0	4	1	0	0	0	0	6	100	0	0	0	0	0.0001
Seftriakson	32	91.6	3	8.8	0	0	2	8.9	0	0	6	96.3	0	0	2	3.0	0.0001
Ertapenem	28	80.7	4	12.2	0	0	2	8.9	0	0	6	96.3	0	0	2	3.0	0.0001
Meropenem	29	82.6	5	14.0	1	3	0	0	0	0	6	100	0	0	0	0	0.0001
Amikasin	28	80.9	6	17.1	8	2	0	0	0	0	6	100	0	0	0	0	0.0001
Gentamisin	30	85.7	5	14.0	1	0	0	0	7	10.7	5	89.8	0	0	0	0	0.0001
Siprofloksasin	32	90.3	2	6.2	1	4	0	0	1	18.2	5	81.3	0	0	0	0	0.0001
Trimetoprim/Sülfametoksazol	32	89.1	3	10.7	0	0	0	0	1	20.3	5	80	0	0	0	0	0.0001

*p<0.05 Anlamli, p>0.05 Anlamsız ÇİS: Çalışılmayan İzolat Sayısı S: Duyarlı R= Dirençli I: Orta Duyarlı

Bu nedenle çalışmada COVID-19 pandemisi süresini içeren 2020-2021 tarihleri arasında İstanbul ili Florya İlçesi'nde yer alan Biruni Üniversitesi Hastanesi'nin bir yıllık antibiyogram verileri *K. pneumoniae* bakterisi açısından değerlendirilmiştir. Hastanede 14 farklı kliniğe, yatan ve ayaktan başvuran 270 hastanın farklı klinik örneklerinden 423 adet *K. pneumoniae* bakterisi izolatı elde edilmiştir.

Yapılan çalışmalar özellikle dirençli bakterilerden kaynaklı hastane enfeksiyonlarının sık görüldüğü alanların yoğun bakım üniteleri olduğunu ifade etmektedir. Hastanelerin genelinde ortaya çıkan hastane enfeksiyonlarının oranı %5-10 iken, yoğun bakım ünitelerinde bu oran %20-25'lerin üzerine çıkabilmektedir [18,19]. Çalışmada %82.5'lük oranla (n=349) en fazla izolatu yoğun bakım

ünitesinden izole edildiği; bu izolatların ise %92'sinin GSBL pozitif olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığına sahip *K. pneumoniae* bakterisinin yüksek oranlarda tespit edilmesi kaygı verici olmakla birlikte çalışma sonuçları literatür bilgisini desteklemektedir.

Çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarının tamamının en duyarlı olduğu antibiyotiğin amikasin (%30), en yüksek direnç oranının saptandığı antibiyotiğin ise seftazidim (%84) olduğu belirlenmiştir.

2012-2013 yılları arasında yapılan çalışmalarda amikasin duyarlılığı %97.4, %98.9, %98, %95, %82.3, %100, %99 ve %83.3 olarak tespit edilmiştir [17,20,21,22,23,24,25,26]. Duran vd. [27] son yıllarda yaptıkları çalışmada amikasin direncini %19.4 olarak ifade etmişlerdir. Çalışmada ise amikasin antibiyotiğine karşı direncin %68, duyarlılığın ise %30 olduğu ortaya konmuş ve daha önce yapılan çalışmalara göre duyarlılığın çok yüksek oranlarda düştüğü direncin arttığı belirlenmiştir. On yıllık bir süreç sonrasında amikasine olan direncin bu derece artmış olması düşündürücüdür.

Çalışmaya paralel zamanda gerçekleştirilen Aytaç vd. [28]'nin pandemi öncesinde ve sırasında antibiyotik duyarlılıklarını inceleyen çalışmalarında, amikasin duyarlılığının pandemi öncesinde %34.8; pandemi döneminde ise %54.4 olduğu tespit edilmiştir. Aytaç vd.'nin sonuçları çalışmayı ve geçmiş yıllara göre artan amikasin direncini destekler niteliktedir. Ancak çalışma sonuçları ile Aytaç vd.'nin çalışma sonuçları karşılaştırıldığında amikasin duyarlılıkları arasında görülen fark her merkezin kendi antibiyotik duyarlılık takibini yapmasının önemini göstermektedir.

Çalışmada incelenen izolatların çoğunluğuna amikasinden sonra en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu belirlenmiştir. *K. pneumoniae* bakterisinin antibiyotik direnç profilini belirlemek amacıyla 2007-2013 yılları arasında yapılan 12 çalışmada imipenem duyarlılığının %100, %99, %97.4, %96 ve %93.3 olduğu [17,20,24,25,29,30,31,32,33,34] ; 2016-2019 yıllarını kapsayan Duran vd. [27] tarafından yapılan çalışmada imipenem direncinin %20.6 olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada ise imipenem direncinin %25, duyarlılığının %59, orta duyarlılığının %16 olduğu tespit edilmiştir. Çalışma verileri karşılaştırıldığında zaman içerisinde imipenem direncinde yüksek oranda artış olduğu görülmektedir. Çalışma süresine paralel gerçekleştirilen Aytaç vd. [28]'nin çalışmalarında ise imipenem duyarlılığının pandemi öncesinde %73.9 iken pandemi döneminde %36.4 olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışma ile Aytaç ve vd.'nin verileri desteklenmiş olup COVID-19 sürecinde gelişen ikincil enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak antibiyotik tedavi seçeneklerinin sınırlandığı, oluşan antibiyotik direncinin hem pandemi sürecinde hemde sonrasında halk sağlığını oldukça tehdit eden bir faktör olarak kendini bir daha gösterdiği göz önüne konulmuştur.

Çalışmada elde edilen izolatların tamamı ve %92'lik kısmına uygulanan antibiyotikler ele alındığında en yüksek direncin seftadizim (%84) ve ampisilin (%100) antibiyotiklerine karşı olduğu görülmektedir.

K. pneumoniae ampisilin direncini Uzun vd. [34] %84, İstanbullu Tosun vd. [35] yatan hastalarda %100-ayaktan hastalarda %97.3, İgan ve Hancı [32] ise %71.4 olarak belirlemişlerdir. Farklı çalışmalarda farklı direnç oranları ile karşılaşılırken yıllar içerisinde merkezlerin direnç oranlarının değiştiği gözlenmektedir. Bu durumun izolatların elde edildiği örneklerin, kliniklerin ve hasta başvuru durumlarının direnç üzerine etkisinden kaynaklı olduğu söylenebilir. Ayrıca Tanrıverdi Çaycı vd. [4] tarafından COVID-19 tanısı alan hastalardan alınan örnekler ile yapılan çalışmada *K. pneumoniae* izolatlarının ampisilin direnci %100 olarak saptanmıştır. Çalışmanın COVID-19 döneminde yapılması ve incelenen izolatların yüksek oranda yoğun bakım ünitesinden elde edildiği göz önüne alındığında çalışma verileri literatür çalışması verilerini destekler niteliktedir.

2014 ve sonrası yapılan farklı çalışmalarda seftazidim direnç oranları %46-%74.1 arasında değişkenlik göstermektedir. Aytaç vd. [28] tarafından yapılan çalışmada seftazidim direncinin pandemi öncesinde %78.3 ve pandemi döneminde %90.9 olduğu; Tanrıverdi Çaycı vd. [4] tarafından yapılan çalışmada ise direnç oranının %40 olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada ise direnç oranı %84 olarak tespit edilmiş; seftazidim duyarlılığının geçmiş yıllara göre azaldığı gözlenmiştir. Özellikle pandemi döneminde izole edilen suşların direnç oranlarının yüksek olması dikkat çekicidir.

Bu iki antibiyotiği %85, %84, %83, %79, %78, %77, %74, %73, %70 direnç oranları ile sırasıyla sefuroksim, sefuroksim aksetil, seftriakson, siprofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol, sefoksitin, piperasilin/tazobaktam, gentamisin, ertapenem ve meropenem antibiyotikleri izlemektedir.

Çalışmada irdelenen bu antibiyotiklerle ilgili Aytaç vd. [28]'nin çalışma verileri pandemi sürecinde (ps) izolatların siprofloksasin (pö:%21.7- ps:%9.1), gentamisin (pö:%43.5-ps:%45.5), meropenem (pö:%30.4-ps:%27.3), piperasilin/tazobaktam (pö:%17.4-ps:%9.1), trimetoprim/sülfametoksazol (pö:%26.9-ps:%27.3) antibiyotiklerine karşı çoğunluğunun duyarlılıklarını, pandemi öncesine (pö) göre kaybettiğini göstermektedir. Tanrıverdi Çaycı vd. [4] ise çalışmalarında *K. pneumoniae* izolatlarının direnç oranlarını sefuroksim %80, seftriakson %70, siprofloksasin %65, piperasilin/tazobaktam %40, ertapenem %35, gentamisin %25 ve trimetoprim/sülfametoksazol %25 olarak bildirmişlerdir. Pandemi sürecinde verilen her iki literatür bilgisi ile çalışma sonuçları paralellik göstermekte olup çalışmada incelenen izolat sayısı diğer yayınlara oranla daha fazladır. Taranan pandemi öncesindeki diğer yayınlar, çalışmada irdelenen her bir antibiyotiğe karşı *K. pneumoniae* direncinin yıllar içerisinde arttığını ve bu artışın devam etmekte olduğunu göstermektedir.

Hastane enfeksiyonlarının içerisinde çoklu antibiyotik direncine sahip *K. pneumoniae* suşlarının oluşturabileceği enfeksiyonlar pandemi sürecinde bir daha önem kazanmıştır. Hem ülke hem de dünya genelinde Gram negatif bakteriler için önemli bir direnç mekanizması olan genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) varlığının artması ve genetik faktörler ile hızlı bir şekilde yayılabilmesi olası direnç gelişimini desteklemektedir [14]. Özellikle COVID-19 pandemi sürecinde çoklu dirence sahip bakterilerin meydana getirdikleri ikincil enfeksiyonların gelişmesi hastanelerdeki kalış süreleri ve mortalite oranlarını arttırmıştır. Zhang H. vd. [36] ikincil enfeksiyonların %50'sine Gram negatif bakterilerin neden olduğunu ve bunların içerisinde en sık rastlanan patojenlerden birinin de *K. pneumoniae* olduğunu ifade etmişlerdir. GSBL direncinin en sık görüldüğü *K. pneumoniae* kontaminasyonları bu nedenle bir daha önem kazanmaktadır.

Ülkemiz genelinde yayınlanan çalışma sonuçları irdelendiğinde ortalama GSBL pozitiflik oranı 1996-2001 yılları arasında %8.09, 2002-2007 yılları arasında %10.61, 2007-2012 yılları arasında %28.17 olarak tespit edilmiştir [37]. Aydemir vd. [38] 2014-2016 yıllarına ait verileri değerlendirdikleri çalışmalarında 439 adet *K. pneumoniae* izolatından 137 (%31)'sinin GSBL pozitif olduğunu; yıllara göre GSBL pozitif *K. pneumoniae* izolat dağılımını ise 2014 yılında %23, 2015 yılında %32 ve 2016 yılında %37 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca yıllar içerisindeki GSBL artışını (p=0.011) istatistiksel olarak anlamlı bulduklarını ifade etmişlerdir.

2020-2021 yıllarını kapsayan bu çalışmada incelenen 423 *K. pneumoniae* izolatının %84.63'ü GSBL pozitif iken %15.36'sının ise GSBL negatif olduğu tespit edilmiştir. Çalışma ile geçmiş veriler karşılaştırıldığında GSBL direnç oranının zamanla arttığı ve bu artışın hızla devam ettiği ortaya konulmuştur. Bu direnç artışı ile farklı antibiyotiklere karşı direnç oranlarının da artabileceği riski ön plana çıkmaktadır. Nitekim çalışmada GSBL pozitif izolatların seftazidim ve piperasilin/tazobaktam antibiyotiklerine karşı %90'dan daha yüksek oranlarda direnç kazandıkları belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen veriler ve literatür karşılaştırıldığında; genel olarak çalışmalarda elde edilen verilerin çalışma sonuçlarımızla uyumlu olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak toplum kaynaklı enfeksiyonların yanı sıra hastane enfeksiyonlarının da önemli etkenlerinden biri olan *K. pneumoniae* yoğun bakım ünitelerinde de pnömoni ve bakteriyemilerin önemli bir kısmından sorumludur. Çalışmada ele alınan izolatların çoğunluğu yoğun bakım ünitesinde tedavi olan hastalardan elde edilmiş olup, çalışmada kullanılan antibiyotiklerin çoğuna yüksek direnç oranları saptanmıştır. Gerek yapılan çalışmalar gerekse çalışmada ortaya çıkan sonuçlar, çoklu antibiyotik direnci geliştiren *K. pneumoniae* suşlarının sayısının zaman içerisinde artmakta olduğunu göstermiştir. Özellikle çalışma süresini içine alan COVID-19 pandemi döneminde bu artışın önemi ortaya konmuştur.

Bulgular sonucu pandemi sürecinde *K. pneumoniae* bakterisinin sebep olabileceği enfeksiyonlara karşı yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulabileceği kanısına varılmıştır. Ancak çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık, çalışmanın yürütüldüğü hastanede, örnek toplama döneminde seftazidim/avibaktam kombinasyonu için duyarlılık testlerinin olmayışdır. Avibaktam; A, C ve D sınıfı beta laktamaz enzimlerini kovalent bağlarla bloke edebilmektedir [36]. Özellikle seftazidime dirençli GSBL pozitif suşların, seftazidim/avibaktam kombinasyonuna duyarlılığının da incelenmesi gelecek çalışma verilerinin değerlendirilmesine önemli bir katkı sağlayacaktır. Ayrıca yapılan çalışmalar antibiyotik direncinin bölgesel ve ulusal farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymakta ve bölgesel verilerin belirlenmesine yönelik epidemiyolojik çalışmaların artırılmasının ampirik tedavide

klisyonerlere yol göstermesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir. *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde uygulanacak ampirik tedavinin seçiminde kültür ve antibiyotik duyarlılık testlerinden elde edilen verilere göre hareket edilmesinin önemi bir kez daha ortaya konmuştur. Artan direnç profillerini engellemek ve dirençli suşların yayılmasını engellemek adına enfeksiyon kontrol önlemleri ve akılcı antibiyotik kullanımı politikalarına uyulması önerilmektedir.

YAZAR KATKILARI

Kavram: D.D., M.A., İ.S.A.; Tasarım: D.D., M.A., İ.S.A.; Denetim: D.D., M.A., İ.S.A.; Kaynaklar: D.D., M.A., İ.S.A.; Malzemeler: D.D., M.A., İ.S.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme: D.D., M.A., İ.S.A.; Analiz ve/veya Yorumlama: D.D., M.A., İ.S.A.; Literatür Taraması: D.D., M.A., İ.S.A.; Makalenin Yazılması: D.D., M.A., İ.S.A.; Kritik İnceleme: D.D., M.A., İ.S.A.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için T.C. Biruni Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27.10.2022 tarihinde onay alınmıştır. Karar no: 2022/75-09.

KAYNAKLAR

1. Broberg, C.A., Palacios, M., Miller, V.L. (2014). Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. F1000prime Reports, 6. [CrossRef]
2. Shon, A.S., Bajwa, R.P., Russo, T.A. (2013). Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed. Virulence, 4(2), 107-118. [CrossRef]
3. 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), 1-12. [CrossRef]
4. Çaycı, Y.T., Seyfi, Z., Vural, D.G., Bilgin, K., Birinci, A. (2022). COVID-19 Tanısı Alan Hastaların Bakteriyel Kültür Örneklerindeki Üremelerin ve Antibiyotik Duyarlılıklarının İncelenmesi. Sağlık Bilimlerinde Değer, 12(2), 203-207. [CrossRef]
5. Gürlevik, S.L. (2020). Koronavirüsler ve yeni koronavirüs SARS-CoV-2. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 14(1), 46-48. [CrossRef]
6. He, Y., Li, W., Wang, Z., Chen, H., Tian, L., Liu, D. (2020). Nosocomial infection among patients with COVID-19: A retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. Infection Control & Hospital Epidemiology, 41(8), 982-983. [CrossRef]
7. Pendleton, J.N., Gorman, S.P., Gilmore, B.F. (2013). Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. Expert Review of Anti-infective Therapy, 11(3), 297-308. [CrossRef]
8. Podschun, R., Ullmann, U. (1998). Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clinical Microbiology Reviews, 11(4), 589-603. [CrossRef]
9. Derin, E. (2010). Yüksek Lisans Tezi. Üroloji kliniğinde üriner enfeksiyon etkeni olan *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* izolatlarında antibiyotik direnci ve klonal yayılımın araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.
10. Roy, C., Foz, A., Segura, C., Tirado, M., Foster, C., Reig, R. (1983). Plasmid-determined β -lactamases identified in a group of 204 ampicillin-resistant Enterobacteriaceae. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 12(5), 507-510. [CrossRef]
11. Sirot, D. (1995). Extended-spectrum plasmid-mediated β -lactamases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 36(suppl_A), 19-34. [CrossRef]
12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019. From <http://www.eucast.org> Erişim tarihi: 29.06.2022
13. Ahmad, T.A., El-Sayed, L.H., Haroun, M., Hussein, A.A., El Sayed, H. (2012). Development of immunization trials against *Klebsiella pneumoniae*. Vaccine, 30(14), 2411-2420.
14. Orucu, M., Geyik, M.F. (2008). Yoğun bakım ünitesinde sık görülen enfeksiyonlar. Duzce Medical Journal, 10(1), 40-43. [CrossRef]

15. Bali, E.B., Acik L., Sultan, N. (2010). Phenotypic and molecular characterization of SHV, TEM, CTX-M and extended-spectrum beta-lactamase produced by *Escherichia coli*, *Acinobacter baumannii* and *Klebsiella* isolates in a Turkish hospital. *African Journal of Microbiology Research*. 4(8), 650-654. [\[CrossRef\]](#)
16. Gröbner, S., Linke, D., Schütz, W., Fladerer, C., Madlung, J., Autenrieth, I.B., Pfeifer, Y. (2009). Emergence of carbapenem-non-susceptible extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates at the university hospital of Tübingen, Germany. *Journal of Medical Microbiology*, 58(7), 912-922. [\[CrossRef\]](#)
17. Parlak, M., Çıkman, A., Bektaş, A., Berktaş, M. (2012). *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotiklere direnç: Beş yıllık izlem. *Sakarya Tıp Dergisi*, 2(1), 11-15. [\[CrossRef\]](#)
18. Aydemir, Ö., Demiray, T., Köroğlu, M., Aydemir, Y., Karabay, O., Altındış, M. (2016). Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastaların Endotrakeal Aspirat Örneklerinden İzole Edilen Bakterilerin Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(4), 1-8.
19. Ölmez Z. (2016). Yüksek Lisans Tezi. Yıllara göre *Klebsiella pneumoniae*'da antibiyotik direncinin irdelenmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye.
20. Adams-Sapper, S., Sergeevna-Selezneva, J., Tartof, S., Raphael, E., Diep, B.A., Perdreau-Remington, F., Riley, L.W. (2012). Globally dispersed mobile drug-resistance genes in gram-negative bacterial isolates from patients with bloodstream infections in a US urban general hospital. *Journal of Medical Microbiology*, 61(Pt 7), 968. [\[CrossRef\]](#)
21. Galani, I., Souli, M., Daikos, G.L., Chrysouli, Z., Poulakou, G., Psychogiou, M., Petrikos, G. (2012). Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *Journal of Chemotherapy*, 24(4), 191-194. [\[CrossRef\]](#)
22. Güner, Ş.N., Göktürk, B., Bayrakçı, U.S., Baskın, E. (2012). Çocuklarda idrar örneklerinden saptanan toplum kaynaklı gram negatif mikroorganizmaların dağılımı ve 2003-2010 yılları arasında antibiyotik direncindeki artışın değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*, 47 (2), 107-113. [\[CrossRef\]](#)
23. Güneş, H., Donma, M., Nalbantoğlu, B., Aydın, M., Kaya, A., Topçu, B. (2013). Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne başvuran çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları. *Cumhuriyet Medical Journal*, 35(1), 1-8. [\[CrossRef\]](#)
24. Hashemi, S.H., Esna, A.F., Tavakoli, S., Mamani, M. (2013). The prevalence of antibiotic resistance of Enterobacteriaceae strains isolated in community-and hospital-acquired infections in teaching hospitals of Hamadan, west of Iran. *Journal of Research in Health Science*, 13 (1), 75-80.
25. Rammaert, B., Goyet, S., Beauté, J. (2016). *Klebsiella pneumoniae* related community-acquired acute lower respiratory infections in Cambodia: clinical characteristics and treatment. *BMC Infectious Diseases*, 2(1), 1-7. [\[CrossRef\]](#)
26. Terzi, H.A., Karakeçe, E., Çiftci, İ.H. (2013). *Klebsiella* spp. izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (2), 68-71. [\[CrossRef\]](#)
27. Duran, H., Çeken, N., Atık, T.K. (2021). Bacteria Isolated from Endotracheal Aspirate Samples and Antibiotic Resistance Rates: 5-year Analysis: 5-year Retrospective Analysis. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*, 41(3), 327-334. [\[CrossRef\]](#)
28. Aytac, Ö., Şenol, F.F., Şenol, A., Öner, P., Toraman, Z.A. (2022). COVID-19 Pandemisi Öncesi ve Sırasında Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarından Alınan Kan Kültürü İzolatlarının Tür Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılık Profillerinin Karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 52(1), 39-47. [\[CrossRef\]](#)
29. Ağca, H. (2011). *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 25(3), 169-173.
30. Öztürkoğlu, D. (2016). Yüksek Lisans Tezi. Rize ili'ndeki çeşitli hastanelerden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi ve beta-laktamaz genlerinin araştırılması. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye.
31. Gazi, H., Sürücüoğlu, S., Kurutepe, S. (2007). İdrar kültürlerinden izole edilen Gram negatif bakterilerde antibiyotiklere direnç. *Ankem Dergisi*, 21(1), 19-22.
32. İgan, H., Hancı, H. (2022). Dört Yıllık Süreçte Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların İdrar Kültürlerinde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı ve İzole Edilen Gram-negatif Bakterilerin Antibiyotik Dirençleri. *Turkish Journal of Intensive Care*, 20(1), 25-30. [\[CrossRef\]](#)

33. Uyanık, M.H., Hancı, H., Yazgı, H., Karameşe, M. (2010). Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Ankem Dergisi*, 24(2), 86-91.
34. Uzun, B.K., Güngör, S., İlgün, M.Ş., Özdemir, R., Baran, N., Ergin, Ö.Y. (2012). Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve in-vitro antibiyotiklere direnç paternleri. *Ankem Dergisi*, 26(4), 181-186. [\[CrossRef\]](#)
35. İstanbullu Tosun, A., Demirci, M., Yılmaz, M., Şen, H., Sirekbasan, L., Gözün Şaylan, E., Şengil, A. Z. (2016). İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnç oranları. *Ankem Dergisi*, 30(1), 1-6. [\[CrossRef\]](#)
36. Zhang, H., Zhang, Y., Wu, J., Li, Y., Zhou, X., Li, X., Zhang, W. (2020). Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1958-1964. [\[CrossRef\]](#)
37. Aykan, Ş.B., Çiftçi, İ.H. (2013). Türkiye’de idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* suşlarının antibiyotiklere direnç durumu: Bir meta-analiz. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 47(4), 603-618.
38. Aydemir, Ö., Terzi, H.A., Köroğlu, M., Altındış, M. (2019). Genişlemiş spektrumlu Beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında piperasilin/tazobaktam invitro etkinliği. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), 118-127. [\[CrossRef\]](#)