



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**2016-2019 YILLARI ARASINDA YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ'NDE TESPİT EDİLEN *KLEBSİELLA* SPP.
SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PATERNLERİNİN
MATEMATİKSEL MODELLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

CEMİLE BAĞKUR

DOKTORA TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. KAYA SÜER

2021-LEFKOŞA

JÜRİ ÜYELERİNİN İMZA SAYFASI

Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Cemile Bağkur'un "2016-2019 Yılları Arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'nde Tespit Edilen *Klebsiella* Spp. Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Paternlerinin Matematiksel Modelleme İle Değerlendirilmesi" başlıklı tezi Ağustos 2021 tarihinde jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji programında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Nedim Çakır
Yakın Doğu Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji

.....

Üye : Prof. Dr. H. Kaya Düer
(Danışman)Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi

.....

Üye : Prof. Dr. Evren Hınçal
Yakın Doğu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi

.....

Üye : Prof. Dr. Murat Sayan
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi

.....

Üye : Doç. Dr. Mümtaz Güran
Doğu Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi

.....

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

19/08/2021

Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer

Lisansüstü Eğitim Enstitü Müdürü

BEYAN

‘2016-2019 Yılları Arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'nde Tespit Edilen *Klebsiella* Spp. Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Paternlerinin Matematiksel Modelleme İle Değerlendirilmesi’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tez çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik kurallarına uygun şekilde davrandığımı, mevcut tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesinde belirttiğimi, tez çalışmam ve yazımı süresince telif haklarına uygun davrandığımı beyan ederim.

İsim Soyisim: Cemile Bağkur

Tarih: 19 Ağustos 2021

İmza:

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca engin bilgilerini ve tecrübesini, sabırla benimle paylaşan değerli tez danışmanım Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. H. Kaya Süer'e,

Çalışmamın matematiksel kısmında ilgisini ve bilgisini esirgemeyen Yakın Doğu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Evren Hınçal'a,

Yine çalışmamın matematiksel kısmının gerçekleşmesinde, mikrobiyolojik bilgileri matematikle harmanlayarak kavramamı sağlayan ve sabırla, emeğiyle çalışmama sonsuz yardımları bulunan Yakın Doğu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Matematik Bölüm Başkan Yardımcısı ve Ortak Dersler Matematik Koordinatörü Doç. Dr. Bilgen Kaymakamzade'ye,

Mikrobiyoloji alanında hem pratik hem de teorik bilgilerimi geliştirmemde emeği olan, desteğini ve zamanını hiç esirgmeden sabırla her daim yanımda olan Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Öğretim Üyesi, Dr. Emrah Güler'e,

Çalışmamı yorumlarken enfeksiyon alanındaki klinik tecrübesini ve bilgisini, her zaman paylaşmaya hazır, yardımsever ve her alanda bana desteğini hissettiren Dr. Suat Günsel Girne Üniversitesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı Sorumlusu Yrd. Doç. Dr. Emine Ünal Evren'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

JURİ ÜYELERİNİN İMZA SAYFASI	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. <i>Klebsiella</i> Türleri ve Morfolojik Özellikleri	7
2.2. <i>Klebsiella</i> 'nın Kültürel ve Biyokimyasal Özellikleri	9
2.3. <i>Klebsiella</i> 'nın Antijenik Yapıları (Virülans Faktörleri)	17
2.3.1. Kapsüler Polisakkarit (CPS)	17
2.3.2. Lipopolisakkarit (LPS)	18
2.3.3. Pili (Fimbriae)	19
2.3.4. Serum Direnci	20
2.3.5. Sideroforlar	20
2.4. <i>Klebsiellalar</i> 'da Antibiyotik Direnç Özellikleri	21
2.5. <i>Klebsiella Pneumoniae</i> Enfeksiyonları ve Nozokomiyal <i>Klebsiella</i>	23
2.6. Tedavi ve Korunma	26
2.7. Antibiyotiklere Karşı Oluşturulan Direnç Özellikleri	28
2.7.1. Doğal Direnç (İntrinsik)	29
2.7.2. Kazanılmış (Edinilmiş) Direnç	30
2.8. Antibiyotiklere Karşı Çoklu Direnç Tanımları	33
2.9. Beta-Laktam Grubu Antibiotikler ve Türleri	34
2.9.1. Penisilinler	35
2.9.2. Sefalosporinler	37
2.9.3. Monobaktamlar	39

2.9.4. Karbapenemler	40
2.9.5. Beta Laktam ve Beta Laktamaz İnhibitör Kombinasyonları:	42
2.10. Beta-Laktam Grubu Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları	44
2.10.1. Hücrelere Antibiyotik Girişinin Sınırlandırılması	44
2.10.2. Antibiyotığın Hedef Moleküllerinde Değişiklik	45
2.10.3. Hücreye Giren Antibiyotığın Dışarı Pompalanması (Efflux)	46
2.10.4. Antibiyotiklerin Etkisiz Hale Getirilmesi.....	46
2.11. Beta-Laktamazlar	47
2.11.1. Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL)	50
2.12. Matematiksel Modellemenin Tıbbi ve Klinik Mikrobiyolojideki Önemi	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. <i>Klebsiella</i> İle İlgili Verilerin Toplanması	63
3.2. <i>Klebsiella</i> Suşlarının İdentifikasyonu Ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri	63
3.3. Toplanan Verilerin Matematiksel Olarak Bir Modele Uyarlanması	63
3.3.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 'nın Matematiksel Modeli	63
3.3.2. Hastalısız Denge Noktasının Kararlılığı ve Temel Çoğalma Oranı	64
3.3.3. Sayısal Simülasyon	66
3.3.4. R_0 'nun Duyarlılık Analizi.....	66
3.4. GSBL üreten <i>K. pneumoniae</i> Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İki Antibiyotik Grubunun (Karbapenemler ve Piperasilin-Tazobaktam) Duyarlılık Özelliklerinin Matematiksel Modele Uyarlanması	68
4. BULGULAR	69
4.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 'nın Matematiksel Modeli	69
4.2. Sayısal Simülasyon ve Temel Çoğalma Sayısı	69
4.3. R_0 'nun Duyarlılık Analizi	71
4.4. Karbapenem ve Piperasilin-Tazobaktam'ın Duyarlılık Modeli	80
5. TARTIŞMA.....	82
6. SONUÇ	91
7. KAYNAKLAR	93
8. EKLER	107
8.1. Makale Yayını	107
8.2. Alıntı Raporu.....	108
9. ÖZGEÇMİŞ.....	109

KISALTMALAR VE SİMGELER

SIS:	Susceptible- Infectious- Susceptible/ Duyarlı- Bulaşıcı- Duyarlı
rDNA:	Ribozomal deoksiribo nükleik asit
ONPG:	Ortho-Nitrophenyl- β -galactoside/ orto-Nitrofenil-beta-galaktozit
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
EMB:	Eosin Methilen Blue /Eozin Metilen Mavisi
IMVIC:	İndol, Metil kırmızısı, Voges-Proskauer ve Sitrat testleri
H₂S:	Hidrolen sülfür
CPS/KPS:	Capsular polysaccharide/ Kapsüler polisakkarit
LPS:	Lipopolisakkarit
TLR:	Toll-like receptor/ Toll benzeri reseptör
MSHA:	Mannose-sensitive hemagglutinin/ Mannoza duyarlı hemagglütinin
MRHA:	Mannose-resistant hemagglutinin/ Mannoza dirençli hemagglütinin
MAC/MAK:	Membrane attack complex/ Membran Atak Kompleksi
ARG/ADG :	Antimicrobial resistance genes / Antimikrobiyal direnç genleri
XDR/YİD:	Extensively drug-resistant /Yaygın ilaca dirençli
PDR/TİD:	Pandrug-resistant/ Tüm ilaçlara dirençli
MDR/ÇİD:	Multidrug-resistant/ Çoklu ilaca dirençli
CRKP:	Karbapeneme dirençli <i>K. pneumoniae</i>
ST:	Sekans tipi
KPC-Kpn:	KPC üreten <i>K. pneumoniae</i>

Tn:	Transpozon
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi
Kp:	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
hvKp:	Hipervirü lent <i>K. pneumoniae</i>
cKp:	Classic <i>K. pneumoniae</i> / Klasik <i>K. pneumoniae</i>
HA/HK:	Hospital(Healthcare) acquired/ Hastane kaynaklı
CA/TK:	Community acquired/Toplum kaynaklı
VAP/VİP:	Ventilator associated pneumonia/ Ventilatörle ilişkili pnömoni
HAP/HKP:	Hospital associated pneumonia/ Hastane kaynaklı pnömoni
rmpA:	Mukoid fenotip A regülatör geni
AMR/AMD:	Antimikrobiyal resistance/ Antimikrobiyal direnç
AmpC:	C sınıfı beta laktamazlar
MBL:	Metalo-beta- laktamaz
DNA:	Deoksi ribonükleik asit
HGT:	Horizontal gen transferi
UV:	Ultraviyole
rpoB:	Bakteriyal RNA polimerazın beta altbirimi
MGE:	Mobile genetic elements/ Hareketli genetik elementler
Kb:	Kilobaz
FDA:	Food and Drug Administration/ Gıda ve İlaç İdaresi
PBP:	Penisilin bağlayıcı protein

NAM:	N-asetil muramik asit
NAG:	N-asetil glukozamin asit
ATP:	Adenozin trifosfat
ABC:	ATP binding cassette/ ATP bağlayıcı kaset
SMR:	Small multidrug resistance / Küçük çoklu ilaç direnci
MFS:	Major facilitator superfamily/ Büyük fasilitatör süper ailesi
MFP:	Membran füzyon proteini
OMP:	Outer membrane protein/ dış membran proteini
MDR-TB:	Multidrug-resistant Tuberculosis/ Çoklu ilaca dirençli Tüberküloz
PTZ:	Piperasilin- tazobaktam
In vitro:	Laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda
In vivo:	Bir organizmanın üzerinde
ESBL/GSBL:	Extended spectrum beta-lactamase/ Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar
KPC:	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenems/ <i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemleri
RND:	Resistance-nodulation-cell division /Direnç-nodülasyon-hücre bölünmesi
MRSA:	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> / Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE:	Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> / Vankomisine dirençli <i>Enterococcus</i>
MATE:	Multidrug and toxic compound extrusion/ Çoklu ilaç ve toksik bileşik ekstrüzyonu

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards /Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi

MIC/MİK: Minimum inhibitory concentration/ Minimum inhibitör konsantrasyonu

CRE/KDE: Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*/ Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control / Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi

CDC: Centers for Disease Control and Prevention/ Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute/ Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing/ Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi

CPE/KÜE: Carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*/ Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*

M TİP KOLONİ: Mukoid yapılı, yapışkan

S TİP KOLONİ: Smooth/Düzgün yüzeyli

R TİP KOLONİ: Rough/ Çökmüş yüzeyli

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. <i>Klebsiella</i> türlerinin biyokimyasal reaksiyonları.	16
Tablo 2. Modelde kullanılan parametrelerin açıklamaları.	64
Tablo 3. 2016- 2019 yılları arasındaki verilerden hesaplanan model parametreleri.	70
Tablo 4. Duyarlılık değerleri.	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dokuz <i>Klebsiella</i> türü de dahil olmak üzere <i>Enterobacteriaceae</i> familyasının çeşitli cinslerinin üyelerinin 16S rDNA dizisinden türetilen filogenetik ağaç.....	8
Şekil 2. <i>Klebsiella</i> patojenite faktörlerinin şematik gösterimi.	21
Şekil 3. Klasik ve hipervirülent <i>K. pneumoniae</i> (Kp) suşlarında virülans faktörleri	25
Şekil 4. MDR-XDR-PDR arasındaki ilişkiyi gösteren diyagram.....	34
Şekil 5. Beta-laktam halkası içeren temsili antibiyotik türlerinin kimyasal yapısı	43
Şekil 6. Antibiyotiklerin keşfi ve direncinin tanımlayıcı zaman çizelgesi	43
Şekil 7. Antimikrobiyal direncin genel mekanizmaları	47
Şekil 8. <i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemaz (KPC), Yeni Delhi metalo-b-laktamaz (NDM) ve OXA-48 grubu karbapenemazların dünya çapında dağılımı.....	54
Şekil 9. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ <i>K. pneumoniae</i> 'nin kompartman modeli ve hastanede <i>K. pneumoniae</i> enfeksiyonuna duyarlı bireyler.	69
Şekil 10. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ <i>K. pneumoniae</i> dinamikleri	71
Şekil 11. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ enfeksiyon sayısındaki Δ varyasyonunun etkisi.....	73
Şekil 12. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ enfeksiyon sayısındaki $\delta 1$ varyasyonunun etkisi	74
Şekil 13. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ enfeksiyon sayısındaki $\delta 2$ varyasyonunun etkisi.....	75
Şekil 14. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ enfeksiyon sayısındaki c varyasyonunun etkisi	76
Şekil 15. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ enfeksiyon sayısındaki $\beta 1$ varyasyonunun etkisi.....	77
Şekil 16. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ enfeksiyon sayısındaki $\beta 2$ varyasyonunun etkisi.....	78
Şekil 17. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ enfeksiyon sayısındaki $\beta 3$ varyasyonunun etkisi.....	79
Şekil 18. GSBL ⁻ ve GSBL ⁺ <i>K. pneumoniae</i> 'nin kompartman modeline, GSBL ⁺ 'lerin tedavisinde kullanılan karbapenem (K) ve piperasilin-tazobaktam (T) antibiyotiklerinin uygulanması.	80
Şekil 19. <i>K. pneumoniae</i> 'nin kompartman modeline karbapenem (K) ve piperasilin-tazobaktam (T) antibiyotiklerinin kullanılmasıyla elde edilen verinin eklenmesi sonucu oluşan ilerleyen yıllara yönelik duyarlılık grafiği.....	81
Şekil 20. Karbapenem (K) ve piperasilin-tazobaktam (T) antibiyotiklerinin GSBL üreten (E^+) <i>K. pneumoniae</i> enfeksiyonları üzerinde ilerleyen yıllardaki etkinliği.	81

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. <i>K. pneumoniae</i> ’sı pozitif bir MacConkey kültürünün Gram boyası.....	7
Resim 2. Nutrient Agar plağında üreyen <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonileri.....	11
Resim 3. Aerobik atmosferde <i>Klebsiella pneumoniae</i> mukoid kolonileri.....	11
Resim 4. MacConkey Agar'da <i>Klebsiella pneumoniae</i>	12
Resim 5. EMB besiyerinde <i>Klebsiella pneumoniae</i> kolonileri.....	13
Resim 6. İndol Testi.	14
Resim 7. Metil Red Testi.	14
Resim 8. Voges Proskauer Testi.	15
Resim 9. Sitrat Testi..	15
Resim 10. Üreaz Testi	16

2016-2019 Yılları Arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'nde Tespit Edilen *Klebsiella* Spp. Suşlarının Antimikrobiyal Direnç Paternlerinin Matematiksel Modelleme İle Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı: Cemile Bağkur

Danışman: Prof. Dr. H. Kaya Süer

Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Dirençli mikroorganizmalar, son yıllarda artarak tedavi seçeneklerini sınırlandırmakta, dolayısıyla yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. *Klebsiella pneumoniae*, antibiyotiklere karşı direnç kazanarak ve hastane kaynaklı enfeksiyonların fırsatçı bir patojeni olarak önemli bir halk sağlığı sorununa neden olan mikroorganizmalar arasında yer almaktadır. Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretmek, *K. pneumoniae*'nin antibiyotiklere karşı direnç mekanizmalarından biridir. Bu çalışmada, hastane verileri kullanılarak GSBL üreten ve GSBL üretmeyen *K. pneumoniae* suşlarının ilerleyen zamanda hastanede nasıl bir yayılım sergileyeceği ve bu yayılda hangi parametrelerin daha etkin rol aldığı incelenmiştir. Bunlara ek olarak mevcut çalışma, GSBL üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan karbapenemler ve piperasilin-tazobaktamın da ilerleyen yıllarda bu enfeksiyonlar üzerindeki etkinliklerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 2016-2019 yıllarına ait *Klebsiella* verileri SIS- tip matematiksel modelleme kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastane içerisinde ilgili suşların dağılımını en fazla etkileyen parametrelerin belirlenmesi için duyarlılık analizi yapılmıştır. **Bulgular:** Sayısal simülasyon ile GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarının sayısının, GSBL üretmeyen suşları yetmiş ay gibi bir süreçte geçeceği belirlenmiştir. Ayrıca, GSBL üreten *K. pneumoniae*'nin yayılmasında, hastane içi bulaşmalar gibi risk faktörlerine kıyasla antibiyotik kullanımının önemli rol oynadığı görülmüştür. Kuşkusuz, *Klebsiella* enfeksiyonlarından iyileşme, yayılmayı sınırlamanın en etkili yolu olarak belirlenmiştir. GSBL üreten enfeksiyonların tedavisinde kullanılan karbapenemlere ve piperasilin-tazobaktama direncin artacağı ve tedavi için yetersiz kalacakları belirlenmiştir. **Sonuç:** GSBL

üreten *K. pneumoniae* suşlarının artmasında, antibiyotik kullanımının en etkili faktörlerden biri olmasına rağmen, antibiyotik kullanım alışkanlıklarının düzenlenmesinin enfeksiyon kontrol önlemleri ile birlikte iyileştirici bir adım olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu tür adımların morbidite ve mortalite oranlarının azalmasına ve tıbbi maliyetlerin iyileşmesine yol açması ümit edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Klebsiella pneumoniae*, genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL), matematiksel modelleme, antibiyotik direnci

Evaluation of Antimicrobial Resistance Patterns of *Klebsiella* Spp. Strains Detected in Near East University Hospital between 2016-2019 by Mathematical Modeling

ABSTRACT

Aim of the study: Resistant microorganisms have increased in the past decades leading to limited treatment options, consequently higher morbidity and mortality. *Klebsiella pneumoniae* is among the significant microorganisms causing a major public health problem by acquiring resistance to antibiotics and being an opportunistic pathogen of healthcare-associated infections. Producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL) is one of the resistance mechanisms of *K. pneumoniae* against antibiotics. In this study, the future clinical situation of ESBL-producing *K. pneumoniae* was investigated in order to reflect the future scenarios to understand the severity of the issue and to determine critical points to prevent the spread of ESBL-producing strain. In addition, carbapenems and piperacillin-tazobactam used in the treatment of ESBL-producing *K. pneumoniae* infections were also investigated to determine their effectiveness on these infections in the following years. **Materials and Methods:** For evaluation, retrospective medical data from years 2016 to 2019 were used with the help of SIS-type mathematical modeling. In order to determine the most impactful parameter, sensitivity analysis was performed. **Results:** Analyses showed that hospital admissions and people infected with non-ESBL or ESBL-producing *K. pneumoniae* have the highest rate of spreading the infections. It was determined by numerical simulation that the number of ESBL-producing *K. pneumoniae* strains would exceed non-ESBL strains in a period of seventy months. In addition, it was observed that use of antibiotics plays a major role in the spread of ESBL-producing *K. pneumoniae* compared to other risk factors such as in-hospital transmissions. As a matter of course, recoveries from *Klebsiella* infections were seen to be the most effective way of limiting the spread. It has been determined that resistance to carbapenems and piperacillin-tazobactam used in the treatment of ESBL-producing infections will increase and will be insufficient for treatment. **Conclusion:** Although the use of antibiotics is one of the most effective factors in the development of the increasing ESBL-producing *K. pneumoniae*, regulation of antibiotic use policy could be a remedial step together with effective

infection control measures. Such steps may hopefully lead to decreased morbidity and mortality rates and improved medical costs.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, extended spectrum beta lactamase (ESBL), mathematical modeling, antibiotic resistance

1. GİRİŞ

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*), insanların gastrointestinal sisteminde saprofitik olarak bulunan *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesidir. Üriner sistem, yumuşak doku, pnömoni ve bakteriyemi gibi komplike ve tedavisi zor toplum kökenli ve nozokomiyal enfeksiyonlara neden olan, genellikle immünsüpresif ve yatan hastaları etkileyen fırsatçı bir patojendir (Büyüktuna ve diğ., 2020; Kuş ve diğ., 2017). Antibiyotiklere dirençli *K. pneumoniae* türlerinin artması, birçok ülkedeki hastanelerde salgınlara neden olarak, enfekte kişilerde yüksek mortalite oranlarına yol açmaktadır (Li ve diğ., 2019).

Antibiyotik direnç sorunu klinisyenler, veterinerler ve diğer enfeksiyon kontrol çalışanları için, enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların tedavi edilmesinde ve onlardan korunmada büyük bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır (Effah ve diğ., 2020). *Klebsiella* türlerinde görülen en önemli direnç mekanizması, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretimidir. Karbapenem grubu antibiyotikler, GSBL üreten gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilen ajanlardır. Karbapenemlerin yaygın ve uygunsuz kullanımı sonrası bu grup antibiyotiklere karşı da direnç sorunları ortaya çıkmaktadır. GSBL ve karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* türlerinin tüm sağlık kuruluşlarında olmak üzere özellikle yoğun bakım servislerinde oluşturduğu salgınlar ve sporadik olgular son yıllarda dünyada artan insidansla seyretmekte ve bu da küresel bir endişe yaratmaktadır (Büyüktuna ve diğ., 2020; Chung, 2016).

Artan antimikrobiyal direnç, artan insan etkileşimleri ve dinamik insan davranışı gibi birçok faktör, bulaşıcı hastalıkların önlem ve kontrolünü ulusal sorunlardan uluslararası sorunlara kadar yükseltmiştir. Bu karmaşıklık karşısında, matematiksel modeller epidemiyolojik kalıpları anlamak için bilgi sentezlemek ve küresel sağlıkta kararlar almak için nicel kanıt temelini geliştirmek amacıyla gerekli araçları sunmaktadır. Epidemiyolojide matematiksel modeller, hastalığın popülasyon düzeyinde yayılmasını etkileyen altta yatan mekanizmalar hakkında fikir vermektedir (Heesterbeek ve diğ., 2015). Bulaşıcı hastalıkları anlamaya ve kontrol etmeye yardımcı olmak için, özellikle hastalığın yayılmasına neden olan temel parametreleri belirlemek, potansiyel müdahalelerin etkisini değerlendirmek ve salgınlara

yörüngesini tahmin etmek için matematiksel modeller giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ortaya çıkan enfeksiyonların kontrolünde matematiksel modellemenin rolü açıkça görülmekle birlikte antimikrobiyal direnç kontrolünde etkili bir araç olabileceği düşünülmektedir (Niewiadomska ve diğ., 2019).

Enfeksiyon hastalıklarında etken mikroorganizmaların sıklığı ve antibiyotik duyarlılıkları yıllar içerisinde değişmektedir. Bu nedenle, ampirik tedavide yol göstermesi açısından etken mikroorganizma ve antibiyotik duyarlılıklarında meydana gelen değişikliklerin her merkez tarafından belirlenmesi gerekmektedir. Uygun tedavinin belirlenmesi ve direnç gelişiminin önüne geçilmesi konusunda antibiyotik kullanım politikalarının doğru bir şekilde belirlenmesi kritik öneme sahiptir (Temiz ve diğ., 2015).

Yeni bir antibiyotik sınıfının ortaya çıkmasının üstünden yaklaşık 30 yıl geçtiği göz önünde bulundurulduğunda, dirençli suşların tedavisi için yeni antibiyotik sınıflarından ziyade, artarak yayılmasını önleyici tedbirlerin alınmasının yapılabilecek en etkili adım olduğu söylenilebilir. Bu nedenle çalışmada, restrospektif olarak elde edilen *K. pneumoniae* verileri kullanılarak GSBL üreten ve GSBL üretmeyen suşların ilerleyen yıllardaki yayılımı matematiksel modelleme kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışma, GSBL üreten ve üretmeyen *K. pneumoniae* suşlarının gelecekteki dağılımının belirlenmesi ve bu yayılmada hangi parametrelerin daha etkin rol aldığına incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Bunlara ek olarak, GSBL üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan karbapenemler ve piperasilin-tazobaktam verileri de kullanılarak ayrı bir model oluşturulmuş, tedavide uygulanan bu antibiyotiklerin ilerleyen yıllardaki etkinliğinin bir ön izlemesi oluşturulmaya çalışılmıştır. Ortaya çıkan sonuçlar çerçevesinde ileride oluşabilecek sorunların önceden alınabilecek önlemlerle engellenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Klebsiella* Türleri ve Morfolojik Özellikleri

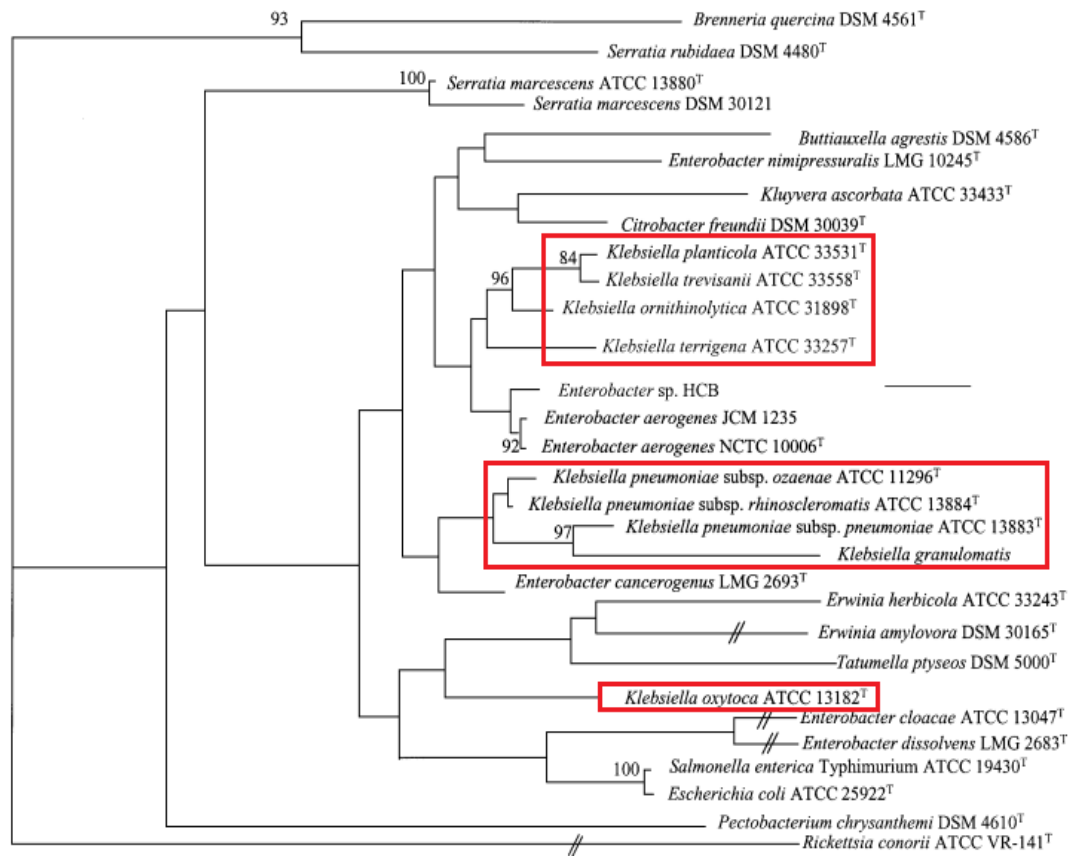
Klebsiella, hareketsiz, aerobik ve fakültatif anaerobik, belirgin bir polisakkarit kapsülü olan, oksidaz-negatif, çubuk şeklindeki Gram negatif bakteri cinsidir (Abbott, 2007). *Klebsiella* spp. *Enterobacteriaceae* familyasına ait olup doğanın her yerinde bulunmakla birlikte suda, toprakta, bitkilerde, böceklerde ve insanlar dahil diğer hayvanlarda bulunabilirler (Bagley, 1985).

Adını Alman-İsviçreli mikrobiyolog olan Edwin Klebs'den (1834–1913) alan *Klebsiella* cinsinin üyeleri, insan ve hayvanın burun, ağız ve bağırsaklardaki normal florasının bir parçasıdır. Hücreler genellikle 0.3 ile 1.0 µm genişliğinde ve 0.6 ile 6.0 µm uzunluğundadır (Paterson ve diğ., 2014). Tek başlarına, çiftler halinde, zincirler halinde veya uç uca bağlantılı olarak bulunabilirler. *Klebsiella* spp.'nin özel büyüme gereksinimleri yoktur ve sıradan laboratuvar ortamında gelişebilirler. İdeal büyüme sıcaklıkları 35 ila 37 ° C iken ideal pH seviyeleri yaklaşık 7,2'dir (Ristucci ve Cunha, 1984).



Resim 1. *Klebsiella pneumoniae*'sı pozitif bir MacConkey kültürünün Gram boyası (https://www.researchgate.net/figure/Gram-stain-of-a-urine-specimen-with-Klebsiella-pneumonia-The-Gram-stain-of-a-positive_fig5_319130439, Erişim Tarihi: 28 Ocak 2021).

Klebsiella türlerinin sekans dizilerinin karşılaştırılması sonucunda, *Klebsiella* cinsinin heterojen olduğu ve daha anlaşılır bir şekilde üç grup halinde düzenlenebileceği görülmüştür. *Klebsiella* cinsinin 2 cins ve 1 genogrup olacak şekilde ayrılması önerilmiştir. Grup 1, *K. pneumoniae*'nin üç alt türünü ve *K. granulomatis*, grup 3 *K. oxytoca*'yı ve grup 2 diğer türleri içermektedir. Grup 2'deki organizmalar için cins adı olarak *Raoutella* da kullanılmaktadır (Şekil 1.) (Drancourt ve diğ., 2001).



Şekil 1. Dokuz *Klebsiella* türü de dahil olmak üzere *Enterobacteriaceae* familyasının çeşitli cinslerinin üyelerinin 16S rDNA dizisinden türetilen filogenetik ağaç (Drancourt ve diğ. 2001).

Klebsiella pneumoniae'nin alt türleri neden oldukları hastalıklara karşılık gelen üç türe ayrılarak adlandırılmıştır. Bu türler; *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Klebsiella pneumoniae* subsp. *ozaenae* (*K. ozaenae*), *Klebsiella pneumoniae* subsp. *rhinoscleromatis* (*K. rhinoscleromatis*)'dir. İnsan *Klebsiella* enfeksiyonlarının çoğuna ise *K. pneumoniae*, ardından da *K. oxytoca* neden olmaktadır (Podschun ve Ullmann, 1998).

K. ozaenae ve *K. rhinoscleromatis* nadiren izole edilir, ancak tanımlanmış klinik sendromlara (sırasıyla ozena ve rinoskleroma) neden olabilirler. *K. ornithinolytica* ve *K. planticola* nadir hastalık nedenleridir (Monnet ve diğ., 1991).

K. terrigena topraktan ve sudan yetiştirilebilir; insan dışkısından ve klinik örneklerden de yetiştirilebilir. *K. pneumoniae*'nin bir dizi virülans özelliklerine sahiptir, bu nedenle ara sıra hastalık etkeni olma olasılığı yüksektir (Podschun ve diğ., 2000).

K. oxytoca, *K. pneumoniae* tarafından oluşturulana benzer toplum kökenli enfeksiyonlara neden olabilir ancak çok daha az yaygındır. *K. rhinoscleromatis* burun mukozasının ve üst solunum sisteminin nadir görülen granümatöz infiltrasyonu olan rinoskleromaya neden olur (Andraca, 1993).

K. ozaenae, ozena adı verilen bir tür kronik atrofik rinitten sorumludur. *K. ozaenae* ayrıca bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı patojen olarak kabul edilir (Chowdhury ve Stein, 1992).

K. pneumoniae ile *K. oxytoca*'nın pratikte ayrımı, *K. oxytoca*'nın indol üretimi yapabilmesiyle ayırt edilmektedir. Klinik olarak önemli beş tür, indol üretimi, ornitin dekarboksilaz üretimi, Voges-Proskauer reaksiyonu, malonat kullanımı ve o-nitrofenil- β -D-galaktopiranosid (ONPG) üretimi testleri ile ayırt edilebilir (Abbott, 2007).

2.2. *Klebsiella*'nın Kültürel ve Biyokimyasal Özellikleri

Klebsiella pneumoniae, hareketsiz, kamçısı olmayan ve spor oluşturmeyen bir bakteridir. Türlerde kapsül mevcuttur ve Hint mürekkebi (India ink) kullanılarak boyandığında koyu bir arka planda kapsül açık bir hale olarak kolayca görülebilir. *Klebsiella*'yı diğer enterik bakterilerden ayıran belirgin polisakkarit kapsülü, besiyerlerinde büyük, M tipi mukoid koloni yapmalarına sebep olur. Ortam şartları uygun olmadığında ise S ve R koloni hallerine dönüşebilirler (Bilgehan, 2009; Abbott ve diğ., 2011).

Suşların çoğu için optimal sıcaklık 37 ° C'dir fakat 15 ila 40 ° C gibi geniş sıcaklık aralığında üreyebilirler. *K. pneumoniae* alkali pH'da yaşamını sürdürebilmesine rağmen, asidik pH'ta yaşayamaz. Organizmanın maksimum büyümesi 7.0'da, yani nötr pH'ta gözlenirken, pH gereksinimi *Klebsiella* türüne göre değişebilir (Cengiz ve diğ., 2004; Bilgehan, 2009).

Klebsiella'nın laboratuvar kùltivasyonu için insan vücudunda hastalık yaptığı bölgeye göre numune alınmaktadır. Bu numuneler, idrar, balgam, kan, BOS gibi materyaller olabilmekte ve ekim işlemini çeşitli besiyerlerine gerçekleştirilmektedir.

K. pneumoniae'nın karmaşık üreme gereksinimleri yoktur. Laboratuvarda kùltivasyonu için kullanılan çeşitli kùltür ortamları vardır ve en yaygın olarak Nutrient Agar besiyeri ve MacConkey Agar besiyeri kullanılmaktadır. Kullanılan diğer besiyerleri ise; Kanlı Agar, Triptik Soy Agar, Eosin Metilen Mavisii Agar (EMB Agar) ve sıvı besiyerleridir (Nutrient Broth, Triptik Soy Broth, vb.) (Bilgehan, 2009).

K. pneumoniae için seçici besiyeri olan Eosin Metilen Mavi Agar (EMB Agar), birçok gram-pozitif bakteri ile *Shigella* ve *Salmonella* türlerinin büyümesini inhibe eden ve *Klebsiella*'nın büyümesini destekleyen Eosin boyası ve Metilen Mavisii boyası içerir.

Triptik Soy Broth veya Nutrient Broth gibi sıvı kùltür ortamlarında bakterinin büyümesi bulanıklık şeklinde gözlemlenir. Sıvı besiyerleri genelde bakterilerin morfolojisi (mikroskop altında), gram reaksiyonu ve biyokimyasal testlerinin analizi için tercih edilen ortamlardır.



Resim 2. Nutrient Agar plağında üreyen *Klebsiella pneumoniae* kolonileri (<https://microbiologyinfo.com/nutrient-agar-composition-preparation-and-uses/>, Erişim Tarihi: 28 Ocak 2021).

Kanlı Agar besiyerinde *K. pneumoniae* kolonileri hemolitik değildir, yani Gama Hemoliz (γ -hemoliz) gösterirler.



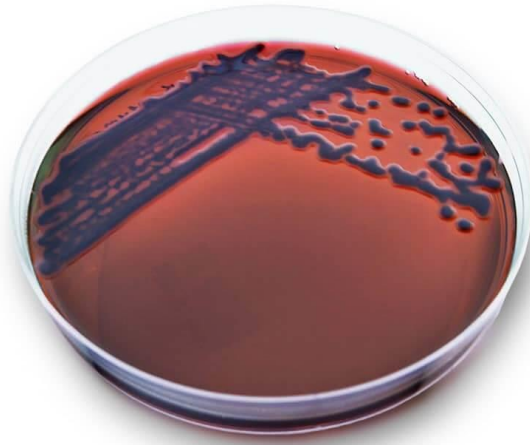
Resim 3. Aerobik atmosferde 37 ° C’de kanlı agarda 24 saat inkübasyondan sonra *Klebsiella pneumoniae* mukoid kolonileri. (<https://www.microbiologyinpictures.com/bacteria%20photos/klebsiella%20pneumoniae%20photos/KLPN1.html>, Erişim Tarihi: 28 Ocak 2021).

MacConkey Agar besiyerinde *Klebsiella*, laktoz fermentasyonu yapması nedeniyle pembe renkli koloniler oluşturur. Bu özelliği, diğer bakterilerden özellikle de Gram-pozitif ve MacConkey agar besiyerinde renksiz koloniler oluşturan laktozu fermente edemeyen *Salmonella* türlerinden ayrılmasında büyük önem taşır (Abbott ve diğ., 2011).



Resim 4. MacConkey Agar'da *Klebsiella pneumoniae*
(<https://microbenotes.com/klebsiella-pneumoniae-on-macconkey-agar/>, Erişim Tarihi: 28 Ocak 2021).

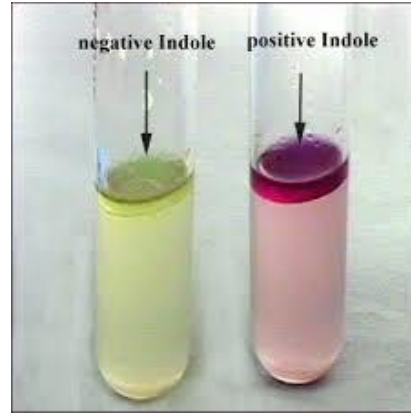
EMB besiyerinde, *Klebsiella* kolonileri pembe ile mor renktedir. *K. pneumoniae*'nın koloni rengi, normalde aynı örnekte bulunabilen diğer bakterilerden ve özellikle de metalik yeşil renkte büyüyen *E. coli*'den ayırt etmede büyük önem taşır (Bilgehan, 2009).



Resim 5. EMB besiyerinde *Klebsiella pneumoniae* kolonileri
 (<https://paramedicsworld.com/klebsiella-pneumoniae/morphology-culture-characteristics-of-klebsiella-pneumoniae/medical-paramedical-studynotes>, Erişim Tarihi; 29 Ocak 2021).

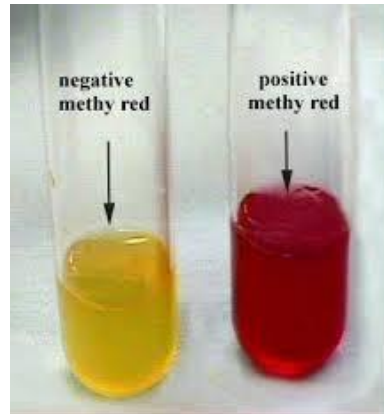
Klebsiella türleri genellikle biyokimyasal reaksiyonlarına göre tanımlanır ve ayırt edilir. Tipik mukoid kolonilerin biyokimyasal olarak identifikasyonu IMVIC denilen test ile gerçekleştirilmektedir. *K. pneumoniae*; indol oluşturamaması, Metil Red testinde fermentasyon ürünlerini dekarboksile ederek pH'ı arttırması , Voges Proskauer testinde glukozu parçalayarak nötral bir ürün olan asetoin oluşturması ve sitratı da karbon kaynağı olarak kullanmasından dolayı IMVIC testi “--++” olacak şekilde biyokimyasal reaksiyon vermektedir (Podschun ve Ullmann, 1998; Hansen ve diğ., 2004).

Indol, ornitin dekarboksilaz ve D-glukoz fermentasyonu gibi özellikleriyle *Klebsiella* türleri birbirlerinden ayrılırken, nişastayı parçalayarak gaza dönüştürebilmeleriyle de diğeri *Enterobacteriaceae* üyelerinden ayrılırlar. Diğeri yandan ise bütün *Enterobacteriaceae* üyelerinde olduğı gibi oksidaz aktiviteleri bulunmamaktadır (Octavia, 2014).



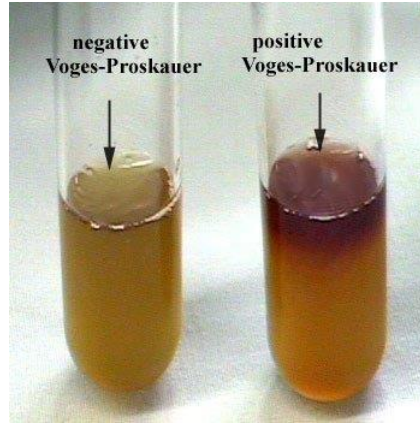
Resim 6. İndol Testi. (<https://microbiologylabnotes.blogspot.com/2019/04/imvic-test-indol-metilen-kirmizisi.html>, Erişim Tarihi: 29 Ocak 2021).

Mikroorganizmaların bir aminoasit olan triptofanı ayrıştırarak indol meydana getirebilme yeteneğini belirlemek için kullanılır. Mikroorganizmalar sıvı besi yerine veya peptonlu sıvıya ekildikten sonra 37 °C de 1-5 gün inkubasyona bırakılır. Kültürlerin üzerine Kovacs (veya Ehrlich) ayırıcından ilave edilir. Tüplerin üst kısmında kırmızı bir halkanın oluşması pozitif reaksiyon (indol formasyonunu) ifade eder. Sarımsı halka indolün oluşmadığını gösterir (negatif indol testi). Renk, indol içinde bulunan pyrrole'den ileri gelir.



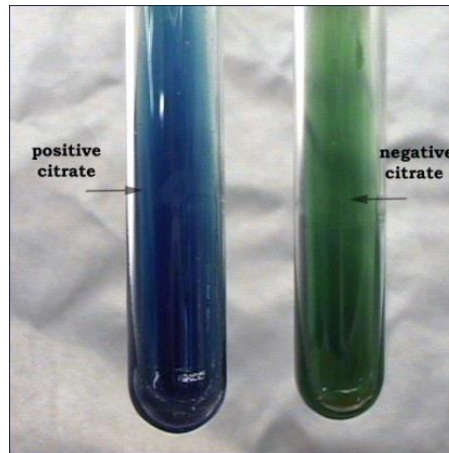
Resim 7. Metil Red Testi.
(<https://microbiologylabnotes.blogspot.com/2019/04/imvic-test-indol-metilen-kirmizisi.html>, Erişim Tarihi: 29 Ocak 2021).

Metil Red testi, glukozun fermentatif metabolize olması sonucu besiyerinde organik asitlerin meydana geldiğini ve pH'nın düştüğünü ortaya koymak için yapılır. Metil red, besiyerine damlatıldıktan sonra kırmızı renk meydana geliş pozitif metil kırmızısı testi olarak kabul edilir. Negatif reaksiyon halinde sarı renk görülür.



Resim 8. Voges Proskauer Testi. (<https://microbeonline.com/voges-proskauer-test-principle-procedure-results/>, Erişim Tarihi: 29 Ocak 2021).

Voges Proskauer testi, bazı mikroorganizmaların glukozu fermente ederek, nötral bir ürün olan asetilmetilkarbinol'u (asetoin) meydana getirme yeteneğini tayinde kullanılır. Besiyerinin üstünde kırmızımsı rengin oluşu, asetoin varlığını ortaya koyduğundan pozitif reaksiyon olarak kabul edilir. Eğer sarı-kahverengi renk meydana gelirse negatif olarak dikkate alınır.



Resim 9. Sitrat Testi. (<https://microbeonline.com/citrate-utilization-test-principle-procedure-expected-results-and-positive-organisms/i>, Erişim Tarihi: 29 Ocak 2021).

Mikroorganizmaların besiyerlerine katılan sitratı karbon kaynağı ve amonyum tuzlarını da nitrojen kaynağı olarak kullanabilme yeteneğini saptamada, bakteri cins ve türlerini identifikasyonda sitrat testi kullanılır. Simmons sitrat besiyerinde, hiçbir üremenin olmaması ve ortamın orijinal yeşil rengini muhafazası negatif reaksiyon ve ekim hattı boyunca üreme ile birlikte koyu mavi rengin meydana gelmesi de pozitif reaksiyon olarak değerlendirilir.

Klebsiella spp. üreaz üretebilirken, hidrojen sülfür (H₂S) üretmezler. Çoğu *Klebsiella* türü D-glukoz, laktoz, sukroz ve adonitolü fermente edebilse de türler arasında farklılıklar görülebilmektedir. Örneğin *K. rhinoscleromatis*, laktozu fermente edemeyip, sitratı kullanamamasıyla diğer türlerden ayrılır (Hansen ve diğ., 2004), (Alves ve diğ., 2006).



Resim 10. Üreaz Testi. (<http://www.medical-labs.net/urease-test-2-2957/>. Erişim Tarihi: 29 Ocak 2021).

Üreaz hidrolizasyon testi bakterilerin cins ve türlerini tayinde işe yarar. Mikroorganizmaların üreyi hidrolize eden üreaz enzimini saptamak amacıyla yapılır. Kültürde pembe rengin meydana gelmesi (amonyak oluşumu nedeniyle pH'nın yükselmesi sonu indikatörün renginin ortaya çıkması) pozitif reaksiyon olarak ve hiçbir değişikliğin olmaması da negatif olarak değerlendirilir.

K. ozaenae; IMVIC testinde “-+ -+” şeklinde reaksiyon gösterirken, ornitini dekarboksile edemeyip, lizini dekarboksile edebilmesiyle diğer *Klebsiella* türlerinden ayrılır. *K. rhinoscleromatis*'in de IMVIC testi “-+ -+” iken, ne ornitini ne de lizini dekarboksile edebilme özelliğine sahiptir. *K. oxytoca*, *K. terrigena* ve *K. planticola* türlerini *K. pneumoniae*'dan ayıran özellikler ise Tablo 1.'de gösterildiği şekildedir (Farmer ve diğ., 1985; Farmer, 2003; Hansen ve diğ., 2004).

Klebsiella cinsi klasik biyokimyasal uygulamaların yanı sıra ticari amaçlı kullanılan sistemlerle de (Phoenix, VITEK gibi) tiplendirilebilir.

Tablo 1. *Klebsiella* türlerinin biyokimyasal reaksiyonları (Hansen ve diğ., 2004).

Özellikler	<i>K.pneumoniae</i> subsp.			<i>K.oxytoca</i>	<i>K.terrigena</i>	<i>K.planticola</i>	<i>K.ornithinolytica</i>
	<i>pneumoniae</i>	<i>ozaneae</i>	<i>rhinoscleromatis</i>				
İndol	-	-	-	+	-	D	+
Ornitin dekarboksilaz	-	-	-	-	-	-	+
Lizin dekarboksilaz	+	D	-	+	+	+	+
Pektat degranülasyon	-	-	-	+	-	-	-
Laktozdan gaz oluşumu	+	-	-	-	-	-	-
10°C'de üreme	-	-	-	+	+	+	+
D- melezitozdan asit oluşumu	-	-	-	D	+	-	-
L-sorbozdan asit oluşumu	D			+	+	+	
m-hidroksibenzoat oluşumu	-	-	-	+	+	-	-
Hidroksi-L-prolin oluşumu	D			D	D	+	
Malonat oluşumu	+	-	+	+	+	+	+
Metil kırmızısı testi	-	+	+	-	+	D	+
Voges-Proskauer testi	+	-	-	+	+	+	+

(D) Değişken, (+) Pozitif, (-) Negatif

2.3. *Klebsiella*'nın Antijenik Yapıları (Virülans Faktörleri)

Klebsiella enfeksiyonlarının patojenik mekanizmalarının araştırılması sonucunda, bu bakterilerin patogeneze katkıda bulunan bir dizi bakteriyel faktör tanımlanmıştır. Bakteriyel hücreler ve konakçı arasındaki etkileşimi araştırmak için hem *in vitro* hem de *in vivo* modeller oluşturulmuştur. *K. pneumoniae*'nin patojenik faktörlerinin kapsüler polisakkarit (KPS), lipopolisakkarit (LPS), pili (fimbriae), sideroforlar ve serum direnci olduğu belirlenmiştir (Podschun ve Ullmann, 1998).

2.3.1. Kapsüler Polisakkarit (CPS)

Klebsiella genellikle kompleks asidik polisakkaritlerden oluşan belirgin kapsüller geliştirir. Dört ila altı şekerden ve çoğu zaman üronik asitlerden oluşan kapsüler tekrarlayan alt birimlerden oluşmaktadır (Orskov ve Orskov, 1984). *K. pneumoniae*, tarihsel olarak kapsül (K antijeni) serotiplemesine göre

sınıflandırılmıştır ve bugüne kadar 79 kapsül tipi tanımlanmıştır (Pan ve diğ., 2015). CPS, *K. pneumoniae*'nin en önemli virölans faktörü olarak kabul edilir. Kapsüller malzeme, büyük katmanlar halinde bakteri yüzeyini kaplayan kalın lifli yapı demetleri oluşturur. Tüm bakteriyel yüzeyi kaplar ve konakçı fagositlere ve seruma karşı dirençten sorumludur, bunlara ek olarak da iltihaplanma ile sepsisi teşvik eder. Bu, bir yandan bakteriyi polimorfonükleer granülositler tarafından fagositozdan korur, diğer yandan bakteri öldürücü serum faktörleri tarafından bakterilerin öldürülmesini önler (Simoons-Smit ve diğ., 1986).

Klebsiella enfeksiyonlarının ciddiyeti genellikle spesifik K antijenleri veya CPS tiplerine sahip suşlara göre belirlenmektedir. Örneğin, K1 ve K2 ifade eden *K. pneumoniae* suşlarının CPS'i, piyojenik karaciğer apseleri gibi toplumdan edinilmiş invaziv enfeksiyonlara katkıda bulunmaktadır (Siu ve diğ., 2012). Kapsüllenmiş suşlarla karşılaştırıldığında, kapsüllenmemiş *K. pneumoniae* suşları, serum kompleman tarafından öldürülmeye daha duyarlı olmakla birlikte fagositik lökositler tarafından daha kolay fagositoza uğrar ve öldürülürler (Opoku-Temeng ve diğ., 2019).

2.3.2. Lipopolisakkarit (LPS)

Lipopolisakkarit, Gram-negatif bakterilerin dış zarının önemli bir bileşenidir ve enterotoksin olarak da adlandırılır. *K. pneumoniae*, bakteri membranına sabitlenmiş lipopolisakkaritlere (LPS) sahiptir. LPS yapısal olarak bakteri zarındaki tüm yapıyı sabitleyen bir lipit A bileşeni, bir oligosakkarit çekirdek ve O antijeni adı verilen bir terminal yan zincir olmak üzere üç bileşenden oluşur.

LPS'nin lipit A bileşeni, dış zarın dış yaprakçıkta lokalize olan hidrofobik bir kısımdır, bir endotoksin olup sitokin salgılanmasına sebep olarak immun yanıt oluşturur. Lipid A, LPS'nin konakçı tarafından tanınmasında önemli bir rol oynar ve güçlü bir şekilde Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanarak bağışıklık yanıtının güçlü aktivasyonuna yol açar (Bryant ve diğ., 2010).

Bakterinin O antijen kısmı ise LPS yapısının en dış kısmında esas yüzey antijeni olup uzun zincirli polisakkarit bölümü oluşturur. Çeşitli O antijen tekrarları, LPS'nin yapısal varyasyonlarını oluşturur. Başlangıçta kimyasal olarak farklı 12 O-

antijeni tespit edilmiş, daha sonra yapısal araştırmaların sonuçları *Klebsiella* O antijenlerinin sayısını 8'e düşürmüştür (Mizuta ve diğ., 1983). Daha sonra 9 tane *K. pneumoniae* O antijeni tanımlanmıştır ve çeşitlilik, esas olarak şeker monomerlerinin bileşimindeki ve dizisindeki çeşitlilikle sağlanmıştır (Whitfield, 1995).

Kompleman aracılı öldürmeye direnç, LPS'nin, özellikle O antijenlerinin, kompleman sisteminin bileşenlerini bağlama ve ayırma veya bakteri yüzeyine bağlanmayı tamamen önleme kabiliyetine bağlıdır. CPS serotipine bağlı olarak, bazı *K. pneumoniae* suşları O-antijenini maskeleyebilir. LPS'nin maskelenmesi, bakterilerin bağışıklık sistemi tarafından tespit edilmesini engeller. LPS, insanda pnömoni ve bakteremiye neden olan *K. pneumoniae*'da önemli bir patojenik belirleyicidir (Opoku-Temeng ve diğ., 2019).

2.3.3. Pili (Fimbriae)

Mukoza zarlarının bakteriler tarafından kolonizasyonu, bakteri kapsülü ile konağın mukoza tabakası arasındaki adhezyonun sonucudur. Epitel hücrelerinin yüzeylerinde bulunan faktörler patojenik bakteriler tarafından tanınır ve belirli proteinleri, glikolipitleri ve karbonhidratları içerir. Pili (fimbriae), bakteri yüzeyindeki flagella olmayan, ipliksi çıkıntılardır. *K. pneumoniae*'nin memeli dokusuna yapışmasına iki tip bakteriyel pili, tip 1 ve tip 3 aracılık etmektedir (Huynh ve diğ., 2017).

Pili'nin temel olarak farklı hayvan türlerinin eritrositlerini aglütine etme kabiliyetleri gösterilmiştir. Reaksiyonun d-mannoz tarafından engellenip engellenmediğine bağlı olarak, bu adezinler sırasıyla mannoza duyarlı veya mannoza dirençli hemagglütininler (MSHA ve MRHA) olarak adlandırılır (Ottov, 1975). Enterobakterilerde tanımlanan farklı pili türlerinden, *Klebsiella* spp.'de iki baskın tip vardır.

Tip 1 pili adhezyon proteini, fimbrial şaft üzerinde bulunur ve konakçı glikoproteinlerin mannoz içeren trisakaritlerine bağlanabilir (Firon, 1984). Bu pililerin bakteriyel virülans ile ilgisinin, esas olarak bakterilerin mukosa veya ürogenital, solunum ve bağırsak yollarının epitel hücrelerine bağlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Ofek ve Beachey, 1978; Fader ve diğ., 1988).

Tip 3 pili, diğer fimbriaların aksine, sadece tanen ile tedavi edilmiş eritrositleri aglütine eder. Tip 3 pili eksprese eden *K. pneumoniae* suşları, endotelial hücrelere, solunum yolunun epiteline ve üroepitelial hücrelere yapışır (Tarkkanen ve diğ., 1997).

2.3.4. Serum Direnci

Mikroorganizmalara karşı konağın ilk savunma hattı, polimorfonükleer granülositler tarafından fagositoza ek olarak, serumun bakterisidal etkisini içerir. Serum bakterisidal aktiviteye esas olarak kompleman proteinler aracılık eder. Kademeli aktivasyonlarından sonra, bu proteinler mikroorganizmanın yüzeyinde membran atak kompleksi (MAC) olarak birikir (Taylor, 1983).

Bu konakçı savunmasına yanıt olarak patojenik mikroorganizmalar, serum bakterisit etkisine karşı koymak için stratejiler geliştirmiştir. Komensal gram-negatif bakterilerin çoğu insan serumunun bakterisidal etkisine duyarlı iken, patojenik suşlar sıklıkla serum direnci özellikleri sergiler. Bu nedenle, enterobakterilerin klinik izolatları sıklıkla seruma direnç gösterir (Vosti ve Randall, 1970) ve “serum direnci” özelliği enfeksiyonun başlangıcı ve semptomların şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Olling, 1977).

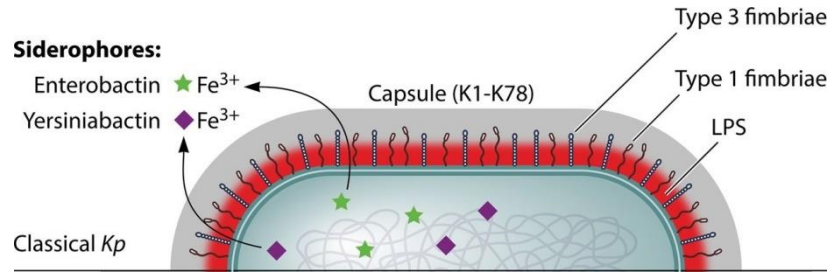
K. pneumoniae'da serum direnci ile ilgili çoğu çalışma, bakteri hücre duvarındaki değişikliklere ve daha spesifik olarak LPS veya kapsül modifikasyonlarına odaklanmaktadır. Bu modifikasyonlar, kompleman proteinlerin birikerek işlevsel membran atak kompleksi oluşturmasını önlemektedir. Bakteriyel bir bakış açısından ise, MAC oluşumu başlangıcında tamamlayıcı aktivasyonunun engellenmesiyle MAC oluşumunun yanında, fagositoz ve nötrofil alımı gibi diğer efektör fonksiyonlar da bloke edilmektedir (Doorduyn ve diğ., 2016).

2.3.5. Sideroforlar

Konakçı ortamdaki bakterilere temin edilebilen serbest demir son derece düşüktür, çünkü bu element hücre içinde hemoglobin, ferritin, hemosiderin ve miyogloblin gibi proteinlere ve ekstraselüler olarak laktoferrin ve transferrin gibi yüksek afiniteli demir bağlayıcı proteinlere bağlıdır. Pek çok bakteri, konakçı proteinlere bağlı demiri rekabetçi bir şekilde alabilen, siderofor adı verilen yüksek

afiniteli, düşük moleküler ağırlıklı demir şelatörleri salgılayarak konakçıdaki demiri elde etmeye çalışır (Griffiths, 1988). Enfeksiyona neden olmak için, bu bakterilerin demir alması gerekir ve demir elde etmenin ana mekanizması, demiri konakçı proteinlerden ayıran enterobaktin adlı bir molekül salgılamaktır (Holden ve diğ., 2018).

Demir, temel olarak oksijen ve elektron taşıma süreçlerine katılan proteinlerde redoks katalizörü olarak işlev gören, bakteri büyümesinde önemli bir faktördür. Bu nedenle, bu sideroforun üretimi demir kaynağına erişim sağlayabilir ve bu da konakçıda gelişmiş büyüme ile sonuçlanır (Griffiths, 1988).



Şekil 2. *Klebsiella* patojenite faktörlerinin şematik gösterimi (Paczosa ve Mecsas, 2016).

2.4. *Klebsiellalar*'da Antibiyotik Direnç Özellikleri

Patojenlerin antimikrobiyal direnci dünya çapında rapor edilmeye devam ederken, aynı zamanda kritik bir halk sağlığı sorunu haline de gelmiştir. İlaça dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda duyarlı patojenlerin oluşturduklarına kıyasla, morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir. Hastane ve toplumdan edinilen enfeksiyonlara neden olan çeşitli direnç mekanizmalarına sahip çoklu ilaca dirençli *K. pneumoniae* önemli bir endişe kaynağı haline gelmiştir. Bugüne kadar bilinen direnç mekanizmaları, genişletilmiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL), sefalosporinazlar ve karbapenemazlar gibi beta-laktamazların üretimini içermektedir (Priyanka ve diğ., 2020).

K. pneumoniae'nin, antibiyotik seçici baskısı altında, mutasyonlarla ve plazmidlerin ve aktarılabılır genetik öğelerin edinilmesi yoluyla sürekli olarak antimikrobiyal direnç genleri (ARG) biriktirerek, bir "süper resistome" barındıran son derece ilaca dirençli (XDR) suşları meydana gelmiştir. Son yirmi yılda, çok

sayıda yüksek riskli (HiR) MDR ve XDR *K. pneumoniae* sekans tipi, çok kıtalı salgınlara ve sürekli küresel yayılmaya neden olması konusunda üstün yetenek gösterdiği ortaya çıkmıştır (Navon-Venezia ve diğ., 2017).

K. pneumoniae, çekirdek gen bla_{SHV} tarafından *K. pneumoniae* kromozomunda kodlanan A sınıfı β -laktamaz enzimi SHV'nin üretimi yoluyla ampisiline (Gram-negatif enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan aminopenisilin) doğal olarak dirençlidir. bla_{SHV} geni, transpozaz IS26 tarafından *K. pneumoniae* kromozomundan birçok kez yakalanıp, plazmid transferi yoluyla diğer türlere yayılmasını kolaylaştırmıştır. Özellikle, bla_{SHV} 'nin ortaya çıkan mobil varyantları sıklıkla GSBL aktivitesi (üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç kazandıran) ve hatta bazen karbapenemaz aktivitesi (karbapenemlere direnç sağlayan) ile sonuçlanan nokta mutasyonları taşır (Wyres ve diğ., 2020).

Üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı olan direnç, GSBL enziminin sefotaksim (cefotaxime), seftriakson (ceftriaxone), seftazidim (ceftazidime) ve seftizoksim (ceftizoxime) gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerde bulunan oksiminino-beta-laktamı hidrolize etmesi sonucunda oluşmaktadır (Kothari ve diğ., 2013).

Karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* (CRKP), karbapenemleri iki ana mekanizma yoluyla devre dışı bırakır: (1) karbapenemleri hidrolize edebilen enzimleri kodlayan karbapenemaz genlerinin edinimi - en önemli üç karbapenemaz türü KPC-tipi enzimler, metalo-laktamazlar (VIM, IMP, NDM) ve OXA-48 tipi enzimlerdir; ve (2) karbapenemler için zayıf afiniteye sahip laktamazların aşırı ekspresyonu ile kombinasyon halinde porin ekspresyonunun kantitatif ve / veya kalitatif bir eksikliği nedeniyle antibiyotik birikiminde azalma şeklinde gerçekleşir (Xu ve diğ., 2017).

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (CPE), hasta güvenliği ve dünyadaki sağlık kurumlarının işlevi için artan bir tehdittir. Karbapenemazları kodlayan genler, bakteri kromozomuna entegre edilebilir, ancak çoğunlukla bakteri suşları, türleri ve cinsleri arasında aktarılabilen plazmidler veya transpozonlar gibi hareketli elementlerde bulunur. Bu nedenle, klinik salgınlar genellikle karmaşıktır ve değişen derecelerde klonal, plazmid veya transpozon aracılı gen yayılmasını içerir.

bla_{KPC} alelleri tarafından kodlanan *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazlar (KPC), esasen dizi tipi (ST) 258 gibi KPC üreten *K. pneumoniae* (KPC-Kpn) suşlarının klonal yayılmasından dolayı küresel olarak yayılmıştır. Bununla birlikte, son on yılda, *bla_{KPC}*'yi barındıran transpoze edilebilir Tn4401 elementinin çeşitli plazmid yapıları, bakteri klonları ve türleri arasında dağılması giderek artan bir şekilde gözlemlenmiştir (Martin ve diğ., 2017).

Antibiyotik direnç genlerinin plazmidler ve transpozonlar gibi mobil genetik elementler aracılığıyla gerçekleşen sürekli horizontal gen transferi, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların ve *Klebsiella*'nın nozokomiyal ortamlarda hayatta kalmasını kolaylaştıran direnç mekanizmalarının üretimine yardımcı olur. Nozokomiyal *K. pneumoniae*'nin karbapenemazların ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazların varlığından kaynaklanan çoklu ilaca dirençli fenotipi, terapötik seçenekleri sınırlandırmaktadır. Yeni antibiyotik geliştirmeye yönelik bitmek bilmeyen çabalar, çoklu ilaca dirençli patojenlerin görülme sıklığından kaynaklanmış, fakat sorunla mücadele etmek için gerekli silahlar henüz yerini alamamıştır. Antibiyotiklerin keşfedilmesi daha uzun zaman aldığından, mevcut antibiyotiğin etkinliğini, ilacın etki etmesini engelleyen mekanizmayı inhibe ederek artırmak daha uygun bir alternatif olarak görülmektedir (Priyanka ve diğ., 2020).

2.5. *Klebsiella Pneumoniae* Enfeksiyonları ve Nozokomiyal *Klebsiella*

Son on yılda *K. pneumoniae*, geniş spektrumlu β -laktamazlar ve / veya karbapenemazlar üreten çoklu ilaca dirençli suşların neden olduğu sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların yaygınlığının artması nedeniyle önemli bir klinik ve halk sağlığı tehdidi olarak ortaya çıkmıştır (Wyres ve diğ., 2020).

Klebsiella spp. toplum kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonların en yaygın nedenleri arasındadır. *K. pneumoniae*, dünya çapında, özellikle Tayvan, Asya ve ABD'de toplumdan edinilmiş karaciğer absesinde ortaya çıkan önemli bir patojendir. *K. pneumoniae*'nin piyozjenik karaciğer absesinde görülme sıklığı Tayvan'da % 78 ve ABD'de % 41'e kadar çıkmaktadır. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kaynaklı pnömoni nedeni olarak dördüncü, YBÜ kaynaklı baktereminin nedeni olarak beşinci ve YBÜ kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu nedeni olarak da altıncı sırada yer almaktadırlar (Paterson ve diğ., 2014).

Hastane kaynaklı *Klebsiella* enfeksiyonları klinik olarak diğer bakteriyel enfeksiyon nedenlerinden kolayca ayırt edilemez. Bununla birlikte, toplum kökenli *Klebsiella* enfeksiyonlarının bazı karakteristik özellikleri vardır. Genel olarak *Klebsiella*, toplum kökenli pnömoninin önemli bir nedeni olarak görülmüştür. Klasik klinik görünüm dramatik olup, ani başlayan yüksek ateş ve hemoptizi (jöleli balgam) şeklinde seyretmektedir. Şişkin interlobar fissür ve kaviter apseler gibi göğüs radyografik anormallikleri belirgindir (Paterson ve diğ., 2014).

Klebsiella enfeksiyonunun alışılmadık bir invaziv seyri özellikle Asya Tayvan'da görülmektedir. Başlıca bulgu, altta yatan hepatobiliyer hastalık yokluğunda ortaya çıkan karaciğer absesidir. Bu tür hastaların % 70'inde diabetes mellitus olduğu görülmüştür. Bazı hastalarda endoftalmi, piyojenik menenjit, beyin apsesi, septik pulmoner emboli, prostat apsesi, osteomiyelit, septik artritis veya psoas apsesi gibi diğer septik metastatik lezyonlar gözlenir (Paterson ve diğ., 2014).

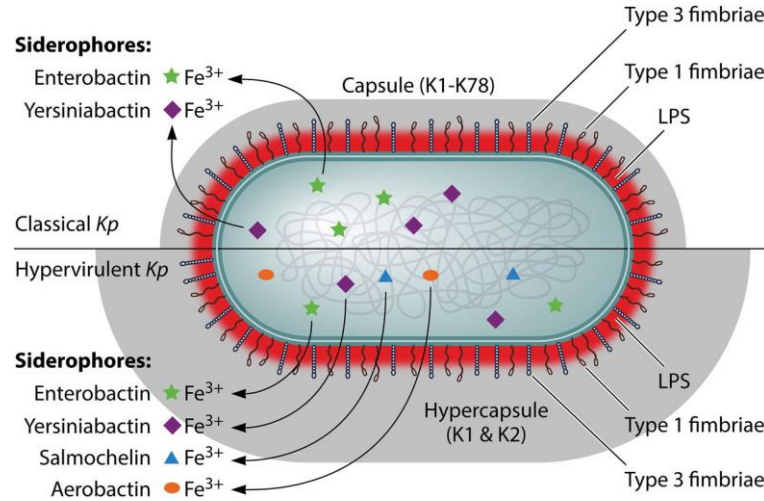
Son çalışmalar, toplum kaynaklı *Klebsiella* pnömonisinin şu anda Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da son derece nadir olduğunu, hastanede yatmayı gerektiren pnömoni vakalarının %1'inden daha azını oluşturduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, bakteremik *Klebsiella* pnömonisinin klasik sendromu Asya ve Afrika'da yaygın olmaya devam etmektedir. Bu bölgelerde, sağlıklı insanlar etkilenmiş olsa da, sendromun alkolizm ile bir ilişkisi vardır (Ko ve diğ., 2002).

Klebsiella, çoğu klinisyen tarafından, özellikle kronik alkoliklerde ortaya çıkan ve tedavi edilmezse yüksek ölüm oranına sahip şiddetli bir piyojenik enfeksiyon nedeniyle karakteristik radyografik anormallikler gösteren toplum kökenli bakteriyel pnömoninin bir nedeni olarak bilinmektedir (Carpenter, 1990).

"Hipervirulent" *K. pneumoniae*'nin neden olduğu, toplumdan edinilmiş şiddetli enfeksiyonlara paralel bir fenomen de ortaya çıkmıştır ve bu fenomen, edinilmiş virülans faktörler taşıyan suşlarla ilişkilendirilmiştir (Wyres ve diğ., 2020).

Hipervirulent *K. pneumoniae* (hvKp), klasik *K. pneumoniae*'den (cKp) daha virulent olan, gelişen bir patotiptir. hvKp genellikle toplumda sağlıklı olan bireylere bulaşır. Enfeksiyonlar Asya Pasifik Kıyısı'nda daha yaygındır, ancak küresel olarak da meydana gelmektedir. hvKp enfeksiyonu sıklıkla birden fazla yerde ortaya çıkar

veya daha sonra metastatik olarak yayılır ve genellikle kaynak kontrolü gerektirir. hvKp, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve endoftalmiye neden olma kabiliyetine sahip olmakla birlikte, hızlı tanı ve bölgeye özel tedavi gerektiren bir enfeksiyondur (Russo ve Candace, 2019).



Şekil 3. Klasik ve hipervirülen *K. pneumoniae* (Kp) suşlarında virülans faktörleri (Paczosa ve Mecsas, 2016).

Klebsiella enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu hastaneye yatışla ilişkilidir. Fırsatçı patojenler olarak *Klebsiella* spp. öncelikle hastaneye kaldırılan ve diabetes mellitus veya kronik pulmoner obstrüksiyon gibi ciddi altta yatan hastalıklardan muzdarip olan bağışıklığı zayıflamış kişilere saldırır. Nozokomiyal *Klebsiella* enfeksiyonlarına esas olarak cinsin tıbbi olarak en önemli türü olan *K. pneumoniae* neden olur. *K. oxytoca*, çok daha az bir dereceye kadar insan klinik örneklerinden izole edilmiştir (Podschun ve Ullmann, 1998).

K. pneumoniae, dünya çapında hastane kaynaklı (HK: HA) enfeksiyonların ve neonatal sepsisin önde gelen nedenidir. Sağlıklı bireylerin bağırsak yolunda, derisinde, burnunda ve boğazında asemptomatik olarak taşınabilir, ancak aynı zamanda hastanede yatan hastalarda, en yaygın olarak pnömoni, yara, yumuşak doku veya idrar yolu gibi çeşitli enfeksiyonlara da neden olabilir. *K. pneumoniae* enfeksiyonları özellikle yeni doğanlar, yaşlılar ve bağışıklığı baskılanmış kişiler arasında bir sorundur, ancak aynı zamanda piyozjenik karaciğer apsesi, pnömoni ve menenjit dahil olmak üzere önemli sayıda ciddi toplum kaynaklı (TK:CA) enfeksiyonlara da neden olur (Shon ve diğ., 2013).

Bağıışıklık sistemi zayıflamış kişiler ve / veya implante edilmiş bir tıbbi cihaza (ıdrar sondası veya hava yolu tüpü gibi) sahip kişiler *Klebsiella* enfeksiyonları için daha fazla risk altındadır. Ventilatörle ilişkili pnömoninin (VİP: VAP) başlıca kaynağıdır ve hastane kaynaklı pnömoninin (HKP: HAP) % 83'ünden sorumludur (Priyanka ve diğ., 2020).

İnvaziv TK *Klebsiella* enfeksiyonları ile ilişkili olduğu düşünölen virölans faktörler arasında çeşitli sideroforlar, spesifik polisakkarit kapsül serotipleri ve hipermukoid ile ilişkili *ompA* genleri bulunur (Holt ve diğ., 2015).

Antimikrobiyal direncin (AMD: AMR) en önemli risk faktörü antibiyotik maruziyetidir. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar için oldukça dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına ve yayılmasına katkıda bulunan başlıca faktörlerden bazıları, hastane ortamında yoğun ve uzun süreli antibiyotik kullanımıdır (Prestinaci ve diğ., 2015).

2.6. Tedavi ve Korunma

Hem GSBL hem de AmpC üreticileri tipik olarak sefalosporinlerin bir kısmına veya tümüne dirençlidir, ancak bazı farklılıklar gösterirler. GSBL'lar, beta-laktam inhibitörleri tarafından inhibe edilip sefamisinleri hidrolize etmezken, AmpC enzimleri klasik beta-laktam inhibitörleri tarafından inhibe edilmez ve sefepimi (cefepime) etkili bir şekilde hidrolize etmez (Paterson ve Bonomo, 2005; Pitout ve Laupland, 2008).

Her biri bir substrata sahip 100'den fazla farklı GSBL enzimi tanımlanmıştır. Bu nedenle, GSBL üreten bir izolat seftazidime dirençli olabilir, ancak sefotaksim'e duyarlı olabilir. Sonuç olarak, duyarlılık testi tek bir üçüncü kuşak sefalosporin ile sınırlıysa, GSBL üreten izolatlar tespit edilemeyebilir. Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi (NCCLS), sefpodoksim (cefpodoxime), sefotaksim (cefotaxime), seftriakson (ceftriaxone) ve seftazidim (ceftazidime) dahil olmak üzere çeşitli sefalosporine duyarlılığı belirleyerek *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca* izolatlarında GSBL aktivitesi için rutin tarama yapılmasını önermektedir. Bir izolat bu ajanlardan herhangi birine dirençliyse, yani MİK (minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC)) $\geq 2 \mu\text{g} / \text{ml}$ ise, GSBL enzimi için doğrulama testi

gerçekleştirilir. Klavulanik asit, GSBL'ı inhibe ettiğinden ve sefalosporinlerin MİK'ini düşürdüğünden, klavulanik asit varlığında sefotaksim veya seftazidime artan duyarlılık gösterilerek bu doğrulama testi gerçekleştirilir. (Gupta ve diğ., 2003).

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE: CRE), karbapenemaz üretiminden veya GSBL'lar veya AmpC gibi diğer β -laktamazların üretimiyle kombinasyonundan kaynaklanabilir. Şimdiye kadar en sık karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (KÜE: CPE) organizması, ağırlıklı olarak sağlık bakımı ile ilişkili hastane kaynaklı enfeksiyonlar olarak tanımlanan enfeksiyonlara neden olan *K. pneumoniae* olmuştur. Bu enfeksiyonlara karşı tedavi seçenekleri çok sınırlıdır. En sık kullanılan aktif antimikrobiyaller, polimiksinler, tigesiklin, fosfomisin ve (bazen) aminoglikozitler dahil olmak üzere "ikinci basamak" ajanlar olmuştur (Rodriguez-Bano ve diğ., 2014; Fuzi ve diğ., 2017). Bazı izolatlar minosiklin, doksisisiklin, kloramfenikol, trimetoprim-sülfametoksazol ve temosiline duyarlıdır. Yeni beta-laktamaz inhibitörleri, avibaktam ve vaborbaktam, *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPK: KPC) inhibe eder (avibaktam ayrıca OXA-48'i inhibe eder) ancak metalo-beta-laktamazları (MBL) inhibe etmez. Birçok karbapenemaz üreticisinin de GSBL'ları birlikte ürettiği ve her iki enzimin üretiminin tedavi üzerindeki etkisinin tam olarak belirlenmediği unutulmamalıdır (Rodriguez-Bano ve diğ., 2018).

Enfeksiyonların hastalar arasında yayılmasını önlemek için sağlık personeli özel enfeksiyon kontrol önlemleri almalıdır. Bu önlemler, *Klebsiella* ile ilişkili enfeksiyonu olan hastaların kaldığı odalara girdiklerinde el hijyenine sıkı sıkıya bağlı kalmayı ve önlük, eldiven giymeyi içermektedir. Sağlık tesisleri de yayılmanın önlenmesi için uygun temizlik prosedürlerini takip etmelidir. Cihazla ilişkili enfeksiyonları ve yara enfeksiyonlarını önlemek için belirli protokoller izlenmelidir. Bu protokollerdeki herhangi bir aksaklık, *Klebsiella* veya diğer sağlık bakımı patojenleri ile enfeksiyonlara yol açabilir. Hastanede kalış süresi ve invazif prosedürlerin uygulanması, bu suşların edinilmesi için risk faktörleridir. Tedavi, dahil olan organ sistemine bağlıdır. Genel olarak, olası bakteremili hastaların başlangıç tedavisi ampiriktir (Bassetti ve diğ., 2018).

Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz ve AmpC üreticileri için, karbapenemler tercih edilen ilaçlardır, ancak karbapenem direnç oranı yükseldiği için alternatiflere ihtiyaç artmaktadır. Potansiyel aktif ilaçlar arasında klasik ve daha yeni β -laktam- β -laktamaz inhibitör kombinasyonları, sefamisin, temosilin, aminoglikozidler, tigesiklin, fosfomisin ve nadiren florokinolonlar veya trimetoprim-sülfametoksazol bulunur (Paterson ve Bonomo, 2005; Pitout ve Laupland, 2008). AmpC üreticileri sefamisine dirençlidir, ancak sefepim bir seçenektir (Jacoby, 2009). Karbapenemaz üretimi durumunda, sadece polimiksinler, tigesiklin, aminoglikozitler ve fosfomisin gibi bazı "ikinci basamak" ilaçlar etkili olabilir. Kombinasyon tedavisi, septik şokta veya pnömoni gibi yüksek riskli hastalar için daha iyi sonuçlarla ilişkilidir (Vardakas ve diğ., 2012).

Seftazidim-avibaktam yakın zamanda onaylanmış ve KPC ve OXA-48 üreticilerine karşı etkili bulunmuştur. Meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam, plazomisin, sefiderokol, eravasiklin ve aztreonam-avibaktam dahil olmak üzere bazı karbapenemaz üreten izolatlar karşı aktif olan yeni ilaçlar farklı gelişim aşamalarında. Genel olarak, çoklu antibiyotik dirence sahip patojenlerin enfeksiyonunun tedavisi, duyarlılık profiline, enfeksiyonun tipine, ciddiyetine ve hastanın özelliklerine göre kişiselleştirilmelidir (Rodriguez-Bano ve diğ., 2018).

2.7. Antibiyotiklere Karşı Oluşturulan Direnç Özellikleri

Antimikrobiyal ajanların keşfi ve nihayetinde klinik tıbbı dahil edilmesi, bakteriyel hastalıkların tedavisinde devrim yaratan yirminci yüzyılın en büyük tıbbi zaferlerinden biri olmuştur. Bununla birlikte, antibiyotiklerin aşırı kullanımı, yanlış kullanımı ve doğrudan kötüye kullanımından kaynaklanan antibiyotiğe dirençli bakteri popülasyonlarının kademeli olarak ortaya çıkması, bugün küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Komolafe, 2003).

Duyarlılık ve direnç genellikle minimum inhibitör konsantrasyonun (MIC: MİK), (bakterilerin büyümesini engelleyecek minimum ilaç konsantrasyonu), bir fonksiyonu olarak ölçülür. Duyarlılık, aslında aynı bakteri türlerinde herhangi bir ilaç için ortalama MIC aralığıdır. Bir tür için bu ortalama MIC, aralığın dirençli kısmındaysa, türün o ilaca intrinsik dirence sahip olduğu kabul edilir. Bakteriler

ayrıca diğer ilgili organizmalardan direnç genleri edinebilir ve direnç seviyesi, türlere ve edinilen genlere bağlı olarak değişebilmektedir (Reygaert, 2018).

Antibiyotik direnci laboratuvar yöntemlerinden çok, klinik sonuç açısından tanımlanmalıdır. Bu nedenle *in vivo* ortamda, dirençli bir mikroorganizma, standart bir tedavi sürecinden sonra bir antimikrobiyal ajan tarafından öldürülmeyen mikroorganizma olarak tanımlanmaktadır. Belirli bir süre boyunca herhangi bir dozda herhangi bir enfeksiyon için antimikrobiyallerin kullanılması, mikroorganizmaları uyum sağlamaya veya ölmeye zorlar (seçici baskı). Hayatta kalan mikroorganizmalar, ilaç direnci genlerini taşıyanlardır ki bunlar kendi cinsleri ve türleri içindeki diğer suşlara ve hatta diğer ilgisiz türlere bile bu genleri aktarabilirler. Bu nedenle klinik direnç, bakteri türü, vücuttaki konumu, antibiyotik vücuttaki dağılımı ile enfeksiyon bölgesindeki konsantrasyonu ve hastanın bağışıklık durumu arasındaki etkileşimi içeren karmaşık bir fenomendir (Hawkey, 1998).

Bakterilerde direnç, intrinsik (doğal) veya edinilmiş olabilir. İntrinsik direnç, organizmanın biyolojisinden kaynaklanan doğal olarak oluşan bir özelliktir. Edinilmiş direnç, daha önce antibiyotiklere duyarlı olan bir bakteri direnç geliştirdiğinde ortaya çıkmaktadır. Bu genellikle mutasyonla veya yeni DNA'nın alınmasıyla olur (Hawkey, 1998).

2.7.1. Doğal Direnç (İntrinsik)

İntrinsik antibiyotik rezistomu, antibiyotik kemoterapisinden çok daha önce varolan ve tüm bakteri türlerinde mevcut, doğal olarak oluşan bir fenomendir. Bakteriyel dış membran ve aktif efflux (dışa atım) pompalarının aracılık ettiği doğal dirence ek olarak, çalışmalar şaşırtıcı sayıda ek gen ve genetik lokusların da bu fenotipe katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bakteriyel patojenlerin intrinsik direncine ek olarak, çevresel organizmaların da birçok farklı antibiyotik sınıfına doğal olarak dirençli olduğu görülmüştür. Toprakta yaşayan antibiyotik üreten bakterilerin sergilediği doğal direnç, antibiyotiklerin klinik kullanımının empoze ettiği seçici baskıdan bağımsız görülmektedir ve çalışmalar, intrinsik rezistomların eski olduğunu ve antibiyotiklerin klinik kullanımından önce geldiğini göstermiştir (Cox ve Wright, 2013).

Doğal direnç intrinsik (her zaman türlerde ifade edilir), veya indüklenmiş (genler bakteride doğal olarak meydana gelir, ancak sadece bir antibiyotiğe maruz kaldıktan sonra direnç seviyelerinde ifade edilir) olabilir. İntrinsik direnç, bir bakteri türü içinde evrensel olarak paylaşılan, önceki antibiyotik maruziyetinden bağımsız olan ve yatay gen transferiyle ilgili olmayan bir özellik olarak tanımlanabilir (Reygaert, 2018).

Intrinsik dirençle ilgili en yaygın bakteri mekanizmaları, dış zarın geçirgenliğinin azalması (özellikle gram negatif bakterilerde lipopolisakkarit kısmı, LPS) ve efflux pompalarının doğal aktivitesidir. Multidrug-efflux pompaları ayrıca indüklenmiş direncin ortak bir mekanizmasıdır. Bütün gram negatif bakteriler; glikopeptid ve lipopeptidlere, *Escherichia coli* ve *Serratia marcescens* makrolidlere, *Klebsiella* spp. ampiciline, *Pseudomonas aeruginosa* sulfonamid, ampicilin, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler, kloramfenikol ile tetrasikline, *Stenotrophomonas maltophilia*; aminoglukozid, beta-laktamlar, karbapenem ile kinolona, ve *Acinetobacter* spp. ise ampicilin ve glikopeptidlere intrinsik olarak dirençli bakterilere örnek olarak gösterilebilirler (Cox ve Wright, 2013; Reygaert, 2018).

2.7.2. Kazanılmış (Edinilmiş) Direnç

Direnç sağlayan genetik materyalin elde edilmesi, bakterilerin herhangi bir genetik materyali elde ettiği tüm ana yollarla mümkündür: transformasyon, transpozisyon ve konjugasyon (tümü yatay gen transferi - HGT olarak adlandırılır). Bunlara ek olarak, bakteri kendi kromozomal DNA'sında mutasyonlar geçirebilir. Genetik materyal edinimi geçici veya kalıcı olabilir. Direnç genlerinin plazmid aracılı iletimi, dış genetik materyalin edinilmesi için en yaygın yoldur. Dahili olarak, insersiyon (yerleştirme) dizileri ve integrinler genetik materyali hareket ettirebilir ve bakteriler üzerindeki stresörler (açlık, UV radyasyonu, kimyasallar, vb.) genetik mutasyonların yaygın nedenleri olarak belirlenmiştir (Reygaert, 2018).

Antimikrobiyal dirence yardımcı olan mutasyonlar genellikle sadece birkaç gen tipinde meydana gelmektedir, bunlar; ilaç hedeflerini kodlayanlar, ilaç taşıyıcılarını kodlayanlar, ilaç taşıyıcılarını kontrol eden düzenleyicileri kodlayanlar ve antibiyotik değiştirici enzimleri kodlayanlar şeklinde sınıflandırılabilir (Martinez, 2014).

2.7.2.1. Kromozomal Direnç

Kazanılmış direnç, mutasyon veya yatay gen transferini içerebilen başarılı gen değişiminden kaynaklanır. Normal fizyolojik süreçlerde ve hücrel yapılar da yer alan genlerin özellikle spontan mutasyonu kromozomal direnç olarak tanımlanmaktadır. Örneğin, *Mycobacterium tuberculosis*'in rifamisinlere olan direnci *rpoB*'nin rifampin bağlanma bölgesindeki nokta mutasyonları sonucunda meydana gelmiştir. *Staphylococcus aureus*'un kloramfenikole dirençli mutantları, 23S rDNA mutasyonlarına sahiptir ve linezolid e çapraz dirençli olabilirler. Diğer bir örnek ise, *E.coli* ve *Hemophilus influenzae*'nın trimetoprim olan direnci, dihidrofolat redüktazı belirleyen kromozomal gendeki mutasyonlar sonucunda oluşmuştur (Woodford ve Ellington, 2007).

2.7.2.2. Ekstrakromozomal Direnç

Antibiyotik direnci bağlamında, "başarılı" bir bakteri suşunun, antibiyotik direnç özelliklerinin yayılması için son derece etkili bir aracı olmalıdır. Bu, antibiyotik direnç özelliklerini dikey olarak yavru hücrelerine aktarabilirse ve ayrıca diğer suşlara, türlere veya cinslere yatay olarak aktarılabilen plazmidler ve transpozonlar gibi hareketli genetik elementler (MGE'ler) için bir donör görevi görebilirse başarılıdır (Woodford ve diğ., 2011).

2.7.2.2.1. Plazmid aracılı direnç

Araştırılan plazmidlerin çoğu, boyut olarak sadece 2 veya 3 gen (2–3 kb) olanlardan, barındıran konakçı hücre kromozomunun %10 veya daha fazlasına eşdeğer olan elementlere kadar değişen, dairesel, çift sarmallı DNA molekülleridir (Charlebois, 1999). Pek çok bakteri genini bir bakteri hücresinden diğerine taşıyan, yatay gen transferi olarak adlandırılan süreci gerçekleştiren bu elementler, bakteriyel plazmidler, özellikle de konjugatif plazmidlerdir. Konjugatif plazmidler kendi transferlerini ve diğer plazmidlerin bir bakteri hücresinden diğerine transferini teşvik edebilirler. Plazmidler en iyi şekilde küçük, yardımcı kromozomlar olarak düşünülür. Genel olarak, ana bakteri kromozomundan ayrı olarak bulunurlar ve bunlardan bağımsız olarak kopyalanırlar, ancak çoğaltma fonksiyonlarının çoğu konakçı hücre tarafından sağlanır. Hücrenin belirli çevresel durumlardan yararlanmasını sağlamak için yararlı olabilecek genleri taşırlar. Örneğin, herhangi bir antibiyotik varlığında

bulundukları bakterinin hayatta kalıp gelişmesine olanak sağlayabilirler. Dolayısıyla, antibiyotik direnci ve civa gibi bir dizi toksik ağır metale direnç sağlayanlar da dahil olmak üzere plazmidler önemli miktarda gen taşırlar. Bir direnç plazmidi, bir veya daha fazla antibiyotik direnç geni taşıyan herhangi bir plazmid olabilir. Plazmid tarafından kodlanmış antibiyotik direnci, şu anda klinik kullanımda olan tüm antibiyotik sınıflarını değilse de çoğunu kapsar ve antibiyotik tedavisinin ön saflarında yer alan birçok antibiyotiğe direnci içerir. Bunların arasında yaygın olarak kullanılan sefalosporinler, florokinolonlar ve aminoglikosidler örnek olarak verilebilir (Bennett, 2008).

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL'ler), üçüncü kuşak sefalosporinler ve aztreonam gibi oksiminino-laktam ajanlarını hidrolize eden ancak klavulanik asit tarafından inhibe edilen plazmid aracılı enzimlerdir. Plazmidler ayrıca aminoglikozitler, kloramfenikol, sülfonamidler, trimetoprim ve tetrasiklin gibi diğer antibiyotiklere direnç genleri de taşıyabilirler. Bu plazmidleri içeren Gram negatif basiller çoklu ilaç direncine sahip olmakla birlikte, GSBL üreten organizmaların tedavisinde antibiyotik seçeneklerini son derece sınırlandırmaktadır (Paterson ve Bonomo, 2005).

2.7.2.2.2. Transpozon aracılı direnç

Direnç transpozonları, elementin içinde bir direnç geni içeren esasen atlama gen sistemleridir. Yapısal olarak, genetik ilişki ve transpozisyon mekanizmasıyla ayırt edilen birçok formda olabilirler ve çeşitli direnç genleri taşıyabilirler. Tüm bu elementler hem molekül içi hem de moleküller arası hareket etme kabiliyetine sahiptir, yani bir DNA molekülü içinde bir bölgeden diğerine veya bir DNA molekülünden diğerine atlayabilirler. Örneğin, bir plazmidten diğerine veya bir plazmidten bakteriyel bir kromozoma veya tersi şeklinde hareket edebilirler. Bu mekanizmalar genellikle element ve yerleştirme yerleri arasında DNA homolojisi gerektirmez (Bennett, 2008).

Transpozonlar, yerleştirme dizileri (IS öğeleri) ve bakteriyofaj μ gibi transpoze bakteriyofajlar olarak adlandırılan küçük şifreli öğeleri kapsayan, yer değiştirebilir öğeler olarak adlandırılan mobil öğeler kümesine dahildir. Bu son tip element, çoğalmak için transpozisyon kullanan bakteriyel bir virüstür. Bir

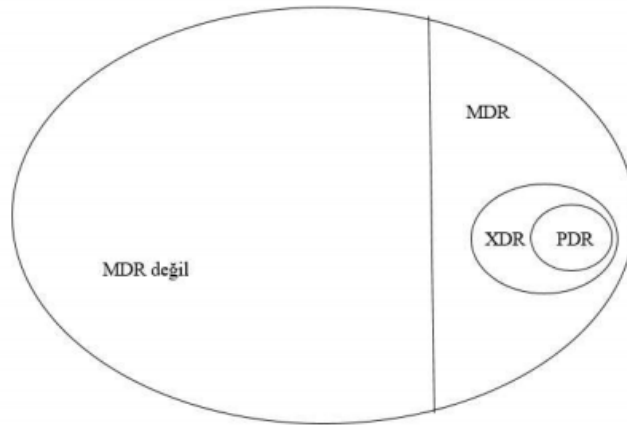
transpozon, hücrenin fenotipini tahmin edilebilir bir şekilde değiştiren en az bir işlevi kodlaması bakımından bir IS elementinden farklıdır, örneğin bir direnç transpozonu, belirli bir antibiyotiğe direnç kazandırır. IS elementleri genellikle birçok farklı yerde, özellikle farklı plazmidlerde bulunabildiğinden, direnç genlerinin bu yöntemle hareket etme potansiyeli oldukça fazladır. Kanamisin ve neomisin gibi aminoglikozidlere direnci kodlayan *Tn5* ve tetrasikline karşı direnci kodlayan *Tn10*, bir dizi Gram-negatif bakteride, özellikle *Enterobacteriaceae* üyelerinde bulunan iyi bilinen transpozonlardandır. *Tn3*, ampisilin dahil bir dizi β -laktam antibiyotiğe direnci kodlarken; streptomisin, spektinomisin ve sülfonamidlerin yanı sıra cıva iyonlarına karşı direnci kodlayan *Tn21*, karmaşık transpozon örnekleridir ve *Enterobacteriaceae* üyelerindeki plazmidlerde yaygın olarak bulunurlar. Çoğu kompozit transpozon, muhtemelen hem insersiyon hem de delesyonlar dahil olmak üzere birden fazla rekombinasyon olayının sonucu olarak meydana gelmiştir (Bennett, 2008).

2.8. Antibiyotiklere Karşı Çoklu Direnç Tanımları

Çoklu ilaca dirençli (MDR:ÇİD), yaygın ilaca dirençli (XDR:YİD) ve tüm ilaçlara dirençli (PDR:TİD) bakteriler için birçok farklı tanım sağlıkla ilişkili, antimikrobiyal dirençli bakterilerde bulunan farklı direnç modellerini karakterize etmek için tıp literatüründe kullanılmaktadır. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC), genellikle sağlıkla ilişkili enfeksiyonlardan sorumlu olan ve çoklu ilaç direncine yatkın tüm bakteriler; *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (*Salmonella* ve *Shigella* dışında), *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'de edinilmiş direnç profillerini tanımlamak için standartlaştırılmış uluslararası bir terminoloji oluşturmak adına toplanmışlardır. Her bakteri için epidemiyolojik olarak anlamlı antimikrobiyal kategoriler oluşturulmuştur.

Antimikrobiyal duyarlılık testi için önerilen antimikrobiyal kategorilerin listeleri, the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) ve the United States Food and Drug Administration (FDA) 'dan belgeler ve kırılma noktaları kullanılarak oluşturulmuştur. Bu durumda, MDR; üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoride

en az bir ajana karşı kazanılmış duyarlı olmama olarak tanımlanmış, XDR; iki veya daha az antimikrobiyal kategorinin tamamında en az bir ajana duyarlı olmama (yani bakteriyel izolatlar yalnızca bir veya iki kategoriye duyarlı) olarak ve PDR ise, tüm antimikrobiyal kategorilerdeki tüm ajanlara duyarlı olmama olarak tanımlanmıştır. Bu tanımların doğru uygulanmasını sağlamak için, bakteri izolatları antimikrobiyal kategorilerdeki antimikrobiyal ajanların tamamına veya tamamına yakınına karşı test edilmelidir (Magiorakos ve diğ., 2012).



Şekil 4. MDR-XDR-PDR arasındaki ilişkiyi gösteren diyagram (Magiorakos ve diğ., 2012).

2.9. Beta-Laktam Grubu Antibiyotikler ve Türleri

Beta-laktamlar, bakteri hücre duvarlarının peptidoglikan tabakasının sentezini inhibe ederek etki eder. Peptidoglikanın sentezindeki son transpeptidasyon aşaması, penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler) olarak bilinen transpeptidazlar tarafından kolaylaştırılır. PBP'ler, penisilin veya diğer beta-laktam antibiyotikler için bağlanma afiniteleri açısından farklılık gösterir ve PBP'lerin miktarı bakteri türleri arasında değişiklik gösterir. Beta-laktam antibiyotikleri, yeni oluşan peptidoglikan tabakasının öncü N-asetil muramik (NAM) / N-asetil glukozamin (NAG) peptit alt birimleri üzerindeki terminal amino asit kalıntıları olan D-alanil-D-alanine benzer yapılara sahiptir.

Beta-laktam antibiyotikler ve D-alanil-D-alanin arasındaki yapısal benzerlik, PBP'lerin aktif bölgesine bağlanmalarını kolaylaştırır. Molekülün beta-laktam

çekirdeği, PBP aktif bölgesine geri çevrilemez şekilde bağlanır. PBP'lerin bu geri dönüşü olmayan inhibisyonu, yeni oluşan peptidoglikan tabakasının nihai çapraz bağlanmasını (transpeptidasyon) engelleyerek hücre duvarı sentezini bozar.

Normal koşullar altında, peptidoglikan öncü sinyalleri, bakteriyel hücre duvarının organizasyonu ve sonuç olarak, otolitik hücre duvarı hidrolazlarının aktivasyonunu tetikler. Beta-laktamlar tarafından çapraz bağlanmanın inhibisyonu, yeni peptidoglikan üretimi olmaksızın otolitik hidrolazlar tarafından mevcut peptidoglikanın sindirimini tetikleyen peptidoglikan öncüllerinin birikmesine neden olur.

Sonuç olarak, beta-laktam antibiyotiklerin bakterisidal etkisi daha da artar ve nihayetinde hücre duvarının yapısal bütünlüğü, lizisin meydana geldiği noktaya kadar azalır.

Beta-laktam molekül ailesi beş gruptan oluşur, bunlar; penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonlarıdır (Nordmann ve diğ., 2012).

2.9.1. Penisilinler

Bu antibiyotikler, bir 6-animopenisillanik asit (laktam artı tiyazolidin) halkası ve diğer halkalı zincirler içerir. Penisilin, bakteri hücre duvarının yapısal bileşeni olan peptidoglikanların sentezinin tamamlanmasını engelleyerek bakterileri öldürür. Hücre duvarı biyosentezindeki son adım sırasında peptidoglikanların çapraz bağlanması için gerekli olan enzimlerin aktivitesini spesifik olarak inhibe eder. Bunu, penisilin moleküllerinde bulunan bir yapı olan β -laktam halkası ile penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak yapar (Yocum ve diğ., 1980). Grup, doğal penisilinler, beta-laktamaz dirençli ajanlar, aminopenisilinler, karboksipenisilinler ve üreidopenisilinleri içerir.

Doğal Penisilinler: Doğal penisilinler (penisilin G (Benzil penisilin), penisilin V (Fenoksimetil penisilin)), seçilmiş gram pozitif ve gram negatif enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılır. Penisiline duyarlı *Streptococcus pneumonia*, menenjit, streptococcal farenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *Neisseria*

meningitides enfeksiyonları ve frengi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılırlar (Pandey ve Cascella, 2020).

Yarı Sentetik Penisilinler:

Penisilnaz Dirençli Penisilinler: Bu ilaçlar (dikloksasilin, nafsilin, kloksasilin, flukloksasilin ve oksasilin) öncelikli olarak penisilnaz üreten metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.

Bu ilaçlar ayrıca bazı *Streptococcus pneumoniae*, A grubu streptokok ve metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır.

Genişletilmiş Spektrumlu (Antipseudomonal) Penisilinler:

Bu ilaçların ampisiline duyarlı bakteriler, *Enterobacter* ve *Serratia* türlerinin bazı türleri, birçok *P. aeruginosa* suşuna karşı etkinliği vardır.

- Aminopenisilinler (Penisilin A):

Bu antibiyotikler, gram pozitif ve gram negatif bakterilere (örn. birçok *Enterobacteriaceae*) anaerobik organizmalara karşı aktiviteye sahiptir. Yaygın olarak beta-laktamaz inhibitörleri ile birlikte kullanılırlar.

Amoksisilin ve ampisilin, üst solunum yolu enfeksiyonları (sinüzit, farenjit, orta kulak iltihabı), *Enterococcus faecalis* enfeksiyonları ile *Listeria* enfeksiyonlarında etkilidirler.

Aminopenisilinler/beta-laktamaz inhibitörleri olan amoksisilin / klavulanat, ampisilin-sulbaktam ise, üst solunum yolu enfeksiyonları (sinüzit, orta kulak iltihabı) ile karın içi enfeksiyonlarda etkilerini gösterirler.

- Karboksipenisilinler (Penisilin A) ve Üreidopenisilinler (Penisilin U):

Tikarsilin (karboksipenisilin) ve piperasilin (üreidopenisilin), aminopenisiline dirençli gram negatif basillere (*Pseudomonas aeruginosa*) karşı aktiviteye sahiptir. Genellikle beta-laktamaz inhibitörleri ile birleştirilir (Pandey ve Cascella, 2020).

2.9.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler bakterisidaldir ve diğer β -laktam antibiyotiklerle (penisilinler gibi) aynı etki mekanizmasına sahiptir, ancak β -laktamazlara daha az duyarlıdırlar. Sefalosporinlerin çoğu örn. sefalekssin, sefotaksim ve seftazidim, penisilinin etkisine benzer şekilde PBP'e bağlanır. Sefalosporinin PBP reseptörüne bağlanması hücre duvarını deforme eder ve bakterileri öldürür. Sefalosporin ayrıca bakterilerdeki otolitik enzimleri aktive eder ve bakterilerin parçalanmasına neden olur. Bir 7-aminosefalosporanik asit çekirdeği ve 3,6-dihidro-2 H-1,3-tiazan halkaları içeren yan zincir içerirler. Sefalosporinler gram negatifler üzerinde, penisilinden daha fazla etki alanına sahiptir (Pandey ve Cascella, 2020). Antimikrobiyal aktivite spektrumuna göre sefalosporinler 5 gruba ayrılmaktadır.

Birinci Kuşak Sefalosporinler: Geniş bir aktivite yelpazesine ve düşük toksisiteye sahiptirler. Pnömonokoklar, viridans streptokoklar, β -hemolitik streptokoklar ve stafilokoklar gibi gram pozitif koklara karşı oldukça etkilidirler. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* gibi gram negatif basillere karşı etkilidirler ancak *P. aerogenosa*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* ve *Acinetobacter*'e karşı çok az aktiviteye sahiptirler.

Aynı zamanda *Peptococcus* ve *Streptococcus* gibi anaeroblara karşı aktiftirler ancak *Bacteroides fragilis*'e karşı etkisizdirler. Birinci kuşak sefalosporinlerin hiçbirisi beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle menenjit tedavisinde kullanılamazlar.

Birinci kuşak sefalosporinler; sefalekssin, sefradin, sefalotin, sefadroksil, sefuzolin (cerrahi profilaksi için tercih edilen ilaç) ve sefapirindir (Bui ve Preuss, 2020).

İkinci Kuşak Sefalosporinler: Sefamisinler, başlangıçta *Streptomyces* tarafından üretilen ancak şimdi sentetik olan ilaçlardır. Tipik olarak 2. kuşak sefalosporinler ile sınıflandırılırlar. Bu ilaçlar, 1. kuşak sefalosporinlere göre gram pozitif koklara karşı biraz daha az aktif olabilirler. İkinci kuşak sefalosporinler ve sefamisinler, genellikle gram-negatif basil ve gram-pozitif kok içeren polimikrobiyal enfeksiyonlar için kullanılır. Sefamisinler, *Bacteroides* türlerine karşı aktif oldukları için, anaeroblardan şüphelenildiğinde kullanılabilirler (örn., intraabdominal sepsis, dekübit ülserleri veya

diyabetik ayak enfeksiyonlarında). Bununla birlikte, bazı tıp merkezlerinde, bu basiller artık sefamisine karşı güvenilir şekilde duyarlı değildir.

İkinci kuşak sefalosporinler, birinci kuşak sefalosporine göre daha geniş gram negatif etki alanına sahiptir. Farklı antimikrobiyal aktiviteye sahip heterojen antibiyotik gruplarıdır. *Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*, *H. influenzae*'ye karşı aktiftirler.

İkinci kuşak sefalosporinlerin listesi; sefamandol, sefonisid, sefmetazol, sefaranid, sefprozil, sefuroksim, sefpodoksim, sefoksitin, sefotetan, sefaklor şeklindedir.

Sefaklor, özellikle ampisilin ve amoksisiline alerjisi olan hastalarda β -laktamaz üreten *H. influenza* suşunun neden olduğu sinüzit ve otit tedavisinde kullanılır (Bui ve Preuss, 2020).

Üçüncü Kuşak Sefalosporinler: Geniş bir aktivite yelpazesine sahiptirler ve *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Providencia*, *P. aerogenosa* ve β -laktamaz üreten meningokoklar ile *H. influenzae* dahil olmak üzere gram negatifler üzerinde genişletilmiş etkiye sahiptirler. Bu kuşak sefalosporinler genellikle, sefalosporinin en az toksisiteye sahip olduğu kişilerde immün sistemi baskılanmış hastalarda, kaynağı bilinmeyen sepsis tedavisinde kullanılır.

Bu ilaçlar, AmpC beta-laktamaz veya genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üretmeyen *H. influenzae* ve bazı *Enterobacteriaceae* üyelerine (örn., *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) karşı etkilidir.

Seftriakson ve sefotaksim de dahil olmak üzere 3. kuşak sefalosporinlerin çoğu, bazı gram pozitif türlere, özellikle penisilin duyarlılığı azalmış bazı suşlar dahil streptokoklara karşı aktiftir. Oral sefiksim ve seftibutenin *S. aureus*'a karşı çok az aktivitesi vardır ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için kullanılırsa streptokoklara bağlı komplikasyonsuz enfeksiyonlarla sınırlandırılmalıdır.

Seftazidim, *P. aeruginosa*'ya karşı aktiftir ancak kayda değer gram-pozitif aktiviteye sahip değildir. Seftazidime avibaktam eklemek, spektrumunu AmpC, GSBL veya *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) üreten

Enterobacteriaceae'yi içerecek şekilde arttırır. Seftriakzon ayrıca gonore ve yaygın Lyme hastalığını tedavi etmek için kullanılır.

Üçüncü kuşak sefalosporinin listesi; sefoperazon, seftizoksim, seftazidim, sefiksim, sefotaksim, seftriakson şeklindedir.

Sefoperazon ve sefiksim hariç tüm 3. kuşak sefalosporinler kan beyin bariyerini geçebilir ve bu nedenle menenjit tedavisi için kullanılabilir (Bui ve Preuss, 2020).

Dördüncü Kuşak Sefalosporinler: 4. kuşak sefalosporin sefepim, gram pozitif koklara karşı sefotaksim'e benzer etkiye sahiptir. *P. aeruginosa*'ya karşı seftazidime benzer ve *Enterobacter* türleri gibi bazı AmpC beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* dahil olmak üzere Gram-negatif basillere karşı da artırılmış aktiviteye sahiptirler.

Dördüncü kuşak sefalosporinler, gram negatiflere karşı etki alanını genişletmiştir ve *Streptococci* ve MRSA'ya karşı artan aktiviteye sahiptir. 4. kuşak sefalosporinin aktivitesi, *Pseudomonas*'a karşı seftazim ile karşılaştırılabilir.

Dördüncü kuşak sefalosporinler; sefepim ve sefpirom şeklindedir.

Beşinci Kuşak Sefalosporinler: Seftarolin ve seftobiprol, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), penisiline dirençli streptokoklar, ampisiline duyarlı ve beta-laktamaz üreten *Enterococcus faecalis*'e karşı etkilidir. Diğer gram-pozitif kok ve gram-negatif basillere karşı etkinlikleri 3. kuşak sefalosporinlere benzerdir. *Pseudomonas* türlerine karşı aktif değildirler (Bui ve Preuss, 2020).

2.9.3. Monobaktamlar

Beta-laktam halkası tek başına durur ve başka bir halkayla kaynaşmaz. Monobaktamlar, parenteral beta-laktam bakterisidal antibiyotiklerdir. Aztreonam şu anda mevcut tek monobaktamdır. Aztreonam, AmpC beta-laktamaz, genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) veya *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) üretmeyen *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı seftazidime benzer aktiviteye sahiptir.

Yalnızca aerobik gram negatif organizmalara karşı etkilidir ancak gram pozitif bakterilere veya anaeroblara karşı hiçbir aktivite göstermez. Gram-pozitif bakteriler aztreonama dirençlidir (sefalosporinlerin aksine). Aztreonam, aminoglikozidlerle sinerjik olarak hareket eder. Aztreonam, benzer R-1 yan zincirlerine sahip seftazidim ve sefidierokol dışında, diğer birkaç beta-laktam ile yapısal benzerlikler paylaşır ve çapraz aşırı duyarlılığı olası değildir. Bu nedenle, aztreonam, ciddi bir beta-laktam alerjisi olan ancak yine de beta-laktam tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda ciddi aerobik gram-negatif basil enfeksiyonları (menenjit dahil) için kullanılır.

Aztreonam ayrıca metalo-beta-laktamazlara karşı kararsız değildir ve bu nedenle direncin bu enzim tarafından aracılık edildiği bazı enfeksiyonlar için yararlı olabilir. Şüpheli gram-pozitif türleri veya anaeroblara kapsayacak şekilde başka antibiyotikler eklenir. Böbrek yetmezliğinde aztreonam dozu azaltılır (Brewer ve Hellinger, 1991).

2.9.4. Karbapenemler

Karbapenemler, antibiyotik silahlanmamızda kritik öneme sahip bir rol oynar. Yüzlerce farklı β -laktamdan karbapenemler, en geniş aktivite spektrumuna ve Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı en büyük potansiyele sahiptir. Sonuç olarak, enfeksiyonlu hastalar ağır bir şekilde hastalandığında veya dirençli bakteri barındırdığından şüphelenildiğinde genellikle "son seçenek ajanlar" veya "son çare antibiyotikler" olarak kullanılırlar. Ne yazık ki, çoklu ilaca dirençli (MDR) patojenlerin ortaya çıkışı, bu hayat kurtarıcı ilaç sınıfını ciddi şekilde tehdit etmektedir.

Tanımlayıcı yapıları, çoğu beta-laktamaza karşı koruma sağlayan bir beta-laktam halkasına bağlı bir karbapenemdir, ancak bu bileşiklere direnç önemli bir sorundur ve esas olarak karbapenemaz olarak adlandırılan farklı beta-laktamaz sınıfları üreten gram-negatif patojenler (örneğin, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*) arasında meydana gelir. Karbapenemler doripenem, ertapenem, imipenem ve meropenemi içerir. Karbapenemler, son derece geniş bir spektruma sahip parenteral bakterisidal beta-laktam antibiyotiklerdir.

H. influenzae, anaeroblar, çoğu *Enterobacteriaceae* (AmpC beta-laktamaz ve GSBL üretenler dahil, *P. mirabilis* daha yüksek bir imipenem minimum inhibitör konsantrasyonuna (MIC) sahip olma eğiliminde olmasına rağmen), *Streptococcus pneumoniae* dahil metisiline duyarlı stafilokoklar ve streptokoklara (muhtemelen azalmış penisilin duyarlılığına sahip suşlar hariç) karşı etkinliğe sahiptir.

E. faecalis ve geniş spektrumlu penisilinlere ve sefalosporinlere dirençli olanlar dahil birçok *P. aeruginosa* suşu imipenem, meropenem ve doripeneme duyarlıdır ancak ertapeneme dirençlidir. Bununla birlikte, meropenem ve doripenem, *E. faecalis*'e karşı imipenemden daha az etkindir.

Karbapenemler, *P. aeruginosa*'ya karşı aminoglikozitler ile sinerjik olarak aktiftir. Bununla birlikte, *E. faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve metisiline dirençli stafilokoklar dirençlidir. Hastaneden edinilen çoklu ilaca dirençli birçok bakteri yalnızca karbapenemlere duyarlıdır.

İmipenem ve meropenem, meninksler iltihaplandığında beyin omurilik sıvısına nüfuz eder. Meropenem, gram negatif basiller menenjitte kullanılır; imipenem, menenjitte nöbetlere neden olabileceği için kullanılmaz. Nöbetlerin çoğu, merkezi sinir sistemi anormallikleri veya böbrek yetmezliği olan ve uygun olmayan şekilde yüksek dozlar verilen hastalarda meydana gelir.

Doripenem, ventilatörle ilişkili bakteriyel pnömoni hastalarını tedavi etmek için kullanıldığında imipenem ile karşılaştırıldığında ölüm riskinin arttığını belirten bir uyarıya sahiptir. Ayrıca doripenem ile klinik yanıt oranları daha düşüktür. Doripenem, pnömoni tedavisi için onaylanmamıştır.

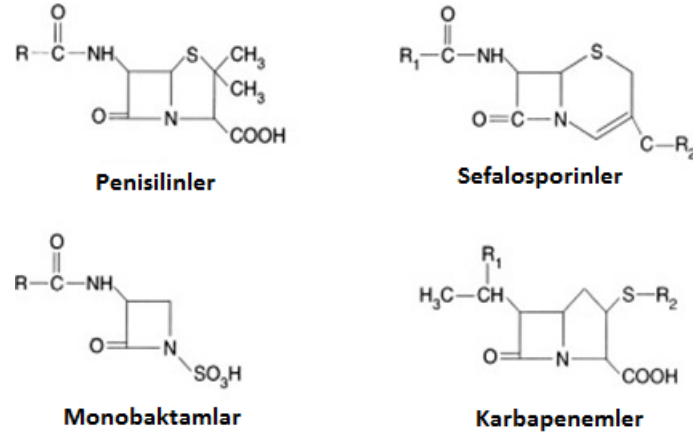
Karbapenemlerin genişletilmiş kullanımı, bir miktar karbapenem direnci ile sonuçlanmıştır. Bu gelişme endişe verici olmakla birlikte karbapenemler, çok ilaca dirençli gram-negatif organizmaları, özellikle karbapenemler dışında çoğu beta-laktamı yok eden AmpC ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretenleri tedavi etmek için son çare olarak kullanılmaktadır (Papp-Wallace ve diğ., 2011).

2.9.5. Beta Laktam ve Beta Laktamaz İnhibitör Kombinasyonları:

Klinik olarak kullanılan üç beta-laktamaz inhibitörü, beta-laktamlardan türemiştir: klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam. Bu moleküller, beta-laktam antibiyotiklerin özelliği olan beta-laktam halkasını paylaştıklarına rağmen, zayıf antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bununla birlikte, kimyasal yapıdaki benzerlik, molekülün, bakteriler tarafından salgılanan beta-laktamazların aktif bölgeleri ile kovalent olarak etkileşime girerek bir intihar substratı olarak hareket etmesine izin verir. (Nordmann ve diğ., 2012).

Bir beta-laktamaz inhibitörünün eklenmesi (Amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam, piperasilin-tazobaktam gibi), beta-laktamaz üreten metisiline duyarlı *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* ve gram negatif anaerobik basillere karşı aktiviteyi artırır, ancak AmpC beta-laktamaz üreten gram negatif basillere karşı etkili değildir. *K. pneumoniae*, *E. coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* tarafından üretilen GSBL'ı ise sadece kısmen inhibe edebilir (Pandey ve Cascella, 2020).

Antimikrobiyal direncin ortaya çıkması giderek artan bir endişe haline geldiğinden, yeni beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları (seftolozan/tazobaktam, seftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam, imipenem/silastatin/relebaktam, aztreonam/avibaktam), siderofor-konjuge sefalosporinler (sefiderokol) ve siderofor-konjuge monobaktamlar geliştirilmiştir. Bunlar özellikle yoğun bakım ünitesinde karmaşık enfeksiyonların yönetimi için alternatif seçenekleri temsil etmektedir (Leone ve diğ., 2019).



Şekil 5. Beta laktam halkası içeren temsili antibiyotik türlerinin kimyasal yapısı. R grupları, ilgili antibiyotiklerin çekirdek yapısında yapılan değişiklikleri gösterir (<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/September2016/beta-lactam-antibiotic-cross-reactivity.htm>, Erişim Tarihi: 23 Şubat 2021).



Şekil 6. Antibiyotiklerin keşfi ve direncinin tanımlayıcı zaman çizelgesi (Dahal ve Chaudhary, 2018).

2.10. Beta-Laktam Grubu Antibiyotiklere Karşı Direnç Mekanizmaları

Antimikrobiyal direnç mekanizmaları dört ana kategoriye ayrılır: (1) bir ilacın alımının sınırlandırılması; (2) bir ilaç hedefinin değiştirilmesi; (3) bir ilacın etkisiz hale getirilmesi; (4) ilacın dışarı pompalanması (efflux).

İntrinsik direnç, ilaç alımının sınırlandırılması, inaktivasyonu ve dışarıya pompalanmasından yararlanabilirken, edinilmiş direnç mekanizmaları, ilaç hedef modifikasyonu, ilaç inaktivasyonu ve ilacın dışarıya pompalanması şeklinde olabilir. Yapı vb. farklılıklar nedeniyle, gram pozitif bakteriler tarafından kullanılan mekanizma türleri ile gram negatif bakterilerinki arasında farklılıklar vardır. Gram negatif bakteriler dört ana mekanizmanın tümünü kullanırken, gram pozitif bakteriler ilaç alımının sınırlandırılması mekanizmasını daha az yaygın olarak kullanır (LPS dışarı olmadığı için), ve ilaçların dışarıya pompalanma (efflux) mekanizmaları için yeterli kapasiteye sahip değildirler (Reygaert, 2018).

2.10.1. Hücrelere Antibiyotik Girişinin Sınırlandırılması

Gram negatif bakterilerdeki LPS katmanının yapısı ve işlevleri, belirli molekül türlerine bariyer sağlar. Bu, bu bakterilere belirli büyük antimikrobiyal ajan gruplarına karşı doğal direnç sağlar. Mikobakterilerin yüksek lipid içeriğine sahip bir dış zarı vardır ve bu nedenle rifampisin ve florokinolonlar gibi hidrofobik ilaçlar hücreye daha kolay erişime sahiptir, ancak hidrofilik ilaçların sınırlı erişimi vardır. Mikoplazma ve ilgili türler gibi hücre duvarı olmayan bakteriler, beta-laktamlar ve glikopeptitler dahil hücre duvarını hedefleyen tüm ilaçlara doğal olarak dirençlidir. Gram pozitif bakterilerin bir dış zarı yoktur ve ilaç erişimini kısıtlamak o kadar yaygın değildir. Enterokoklarda, polar moleküllerin hücre duvarına girmekte güçlük çekmesi, aminoglikozitlere karşı intrinsik direnç sağlar. Bir başka gram pozitif bakteri olan *S. aureus*, son zamanlarda vankomisine direnç geliştirmiştir (Reygaert, 2018).

Dış zarı büyük olan bakterilerde, maddeler hücreye genellikle porin kanallarından girer. Gram negatif bakterilerdeki porin kanalları genellikle hidrofilik moleküllere erişim izni verir. Porin değişikliklerinin ilaç alımını sınırlayabileceği iki ana yol vardır bunlar; mevcut porin sayısında azalma ve porin kanalının seçiciliğini değiştiren mutasyonlar şeklindedir. *Enterobacteriaceae* üyelerinin, porin sayısını

azaltması (ve bazen belirli porinlerin üretimini tamamen durdurması) nedeniyle dirençli hale geldiği bilinmektedir. Grup olarak, bu bakterilerin karbapenemlere direnç mekanizması olarak porin sayısını azalttıkları bilinmektedir. Porin kanalı içinde değişikliklere neden olan mutasyonlar, imipenem ve bazı sefalosporinlere dirençli hale gelen *E. aerogenes*'te ile beta-laktamlara ve tetrasikline dirençli hale gelen *Neisseria gonorrhoeae*'de görülmüştür (Kumar ve Schweizer, 2005).

Bakteriyel kolonizasyonda yaygın olarak görülen bir diğer fenomen, bir bakteri topluluğu tarafından biyofilm oluşumudur (akciğerdeki *P. aeruginosa* gibi). Patojenik organizmalar için biyofilm oluşumu, bakterileri konakçı bağışıklık sistemine ve antimikrobiyal ajanlara karşı korumaktadır. Yerleşik bakterilerden polisakkaritler, proteinler ve DNA içeren biyofilm matrisinin kalın ve yapışkan kıvamı, antimikrobiyal ajanların bakterilere ulaşmasını zorlaştırır (Mah, 2012).

2.10.2. Antibiyotiğin Hedef Moleküllerinde Değişiklik

Bakteri hücresinde antimikrobiyal ajanların hedefi olabilecek birçok bileşen vardır, dolayısıyla ilaçlara direnç sağlamak için bakteriler tarafından modifiye edilebilen pek çok da hedef vardır. Gram pozitif bakteriler tarafından beta-laktam ilaçlarına karşı kullanılan direnç mekanizması, PBP'lerin (penisilin bağlayıcı proteinler) yapısındaki ve / veya sayısındaki değişikliklerdir. PBP sayısındaki bir değişiklik, o hedefe bağlanabilecek ilaç miktarını etkilerken, yapıdaki bir değişiklik, ilacın bağlanma yeteneğini azaltabilir veya ilaca bağlanmayı tamamen engelleyebilir. Vankomisine direnç, enterokoklarda (VRE- vankomisine dirençli enterokoklar) ve *S. aureus*'ta (MRSA) önemli bir sorun haline gelmiştir. Direnç, vankomisinin bağlanma kabiliyetinde bir azalmaya neden olan peptidoglikan öncülerinin yapısında değişikliklere neden olan *van* genlerinin edinimi yoluyla sağlanır.

Ribozomal alt birimleri hedef alan ilaçlara direnç, ribozomal mutasyon (aminoglikozitler, oksazolidinonlar), ribozomal alt birim metilasyonu (aminoglikozitler, makrolitler - gram pozitif bakteriler, oksazolidinonlar, streptograminler) yoluyla ortaya çıkabilir ve en yaygın olarak *erm* genlerini içerir. Nükleik asit sentezini (florokinolonlar) hedefleyen ilaçlar için direnç, DNA girazdaki (gram negatif) veya topoizomera IV'teki (gram pozitif) modifikasyonlardır (Reygaert, 2018).

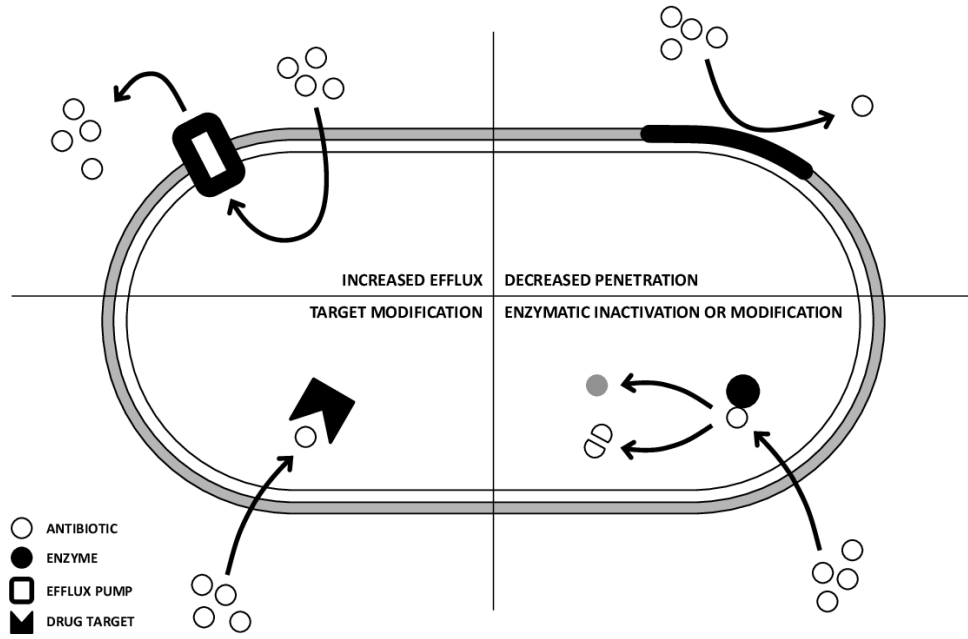
2.10.3. Hücreye Giren Antibiyotiğin Dışarı Pompalanması (Efflux)

Bakteriler, efflux pompaları için kromozomal olarak kodlanmış genlere sahiptir. Bazıları sürekli olarak ifade edilir ve belirli çevresel uyarılar altında veya uygun bir substrat mevcut olduğunda diğerleri uyarılır veya aşırı ifade edilir (yüksek seviyeli direnç genellikle taşıma kanalını değiştiren bir mutasyon yoluyla). Efflux pompaları esas olarak bakteri hücrelerini toksik maddelerden arındırmak için işlev görür ve bu pompaların çoğu çok çeşitli bileşikler taşır (MDR- efflux pompaları). Çoğu bakteri birçok farklı türde efflux pompasına sahiptir. Bakterilerde yapı ve enerji kaynağına göre sınıflandırılan beş ana efflux pompası ailesi vardır, bunlar; ATP bağlayıcı kaset (ABC) ailesi, çoklu ilaç ve toksik bileşik ekstrüzyonu (MATE) ailesi, küçük çoklu ilaç direnci (SMR) ailesi, büyük fasilitatör süper ailesi (MFS) ve direnç-nodülasyon-hücre bölünmesi (RND) ailesi şeklindedir.

Bu efflux pompası ailelerinin çoğu, substratları sitoplazmik membrandan geçiren tek bileşenli pompalardır. RND ailesi, bir periplazmik membran füzyon proteini (MFP) ve bir dış membran proteini (OMP-porin) ile birlikte tüm hücre zarı boyunca substratı dışarıya pompalamak için işlev gören çok bileşenli pompalardır (neredeyse yalnızca gram negatif bakterilerde bulunur) (Reygaert, 2018).

2.10.4. Antibiyotiklerin Etkisiz Hale Getirilmesi

Bakterilerin ilaçları etkisiz hale getirmesinin iki ana yolu vardır, bunlar; ilacın fiili bozunması veya bir kimyasal grubun ilaca aktarılması şeklindedir. Beta-laktamazlar çok geniş bir ilaç hidrolize edici enzimler grubudur. Hidrolizasyonla inaktive edilebilen bir diğer ilaç, *tetX* geni yoluyla tetrasiklidir. Bir kimyasal grubun ilaca transfer edilmesiyle ilaç inaktivasyonu, en yaygın olarak asetil, fosforil ve adenil gruplarının transferiyle gerçekleşmektedir. Asetilasyon en yaygın şekilde kullanılan mekanizma olup aminoglikozidler, kloramfenikol, streptograminler ve florokinolonlara karşı kullanıldığı bilinmektedir. Fosforilasyon ve adenilasyonun öncelikle aminoglikozitlere karşı kullanıldığı bilinmektedir (Reygaert, 2018).



Şekil 7. Antimikrobiyal direncin genel mekanizmaları (Calhau, 2015).

2.11. Beta-Laktamazlar

Beta-laktamazlar (orijinal olarak penisilinazlar ve sefalosporinazlar olarak adlandırılır), beta-laktam halka yapısındaki belirli bir bölgeyi hidrolize ederek halkanın açılmasına neden olup beta-laktam ilaçlarını etkisiz hale getirir. Açık halkalı ilaçlar, hedef PBP'ye bağlanamaz. Bilinen beta-laktamazlar çok yaygın olmakla birlikte, grup mevcut beta-laktam ilaçlarından herhangi birini inaktive edebilen enzimler içermektedir. Beta-laktamaz üretimi, gram negatif bakterilerin beta-laktam ilaçlara karşı en sık kullandıkları direnç mekanizması ve penisilin ile sefalosporin ilaçlarına karşı en önemli direnç mekanizmasıdır.

Beta-laktamazlar yaygın olarak iki genel şemaya göre sınıflandırılır. Bunlar; Ambler moleküler sınıflandırma şeması ile Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel sınıflandırma sistemi'dir. Ambler şeması, beta-laktamazları dört ana sınıfa (A'dan D'ye) ayırır. Bu sınıflandırma şemasının temeli, fenotipik özelliklere değil, protein homolojisine (amino asit benzerliği) dayanır. Ambler sınıflandırma şemasında, A, C ve D sınıflarının beta-laktamazları, serin beta-laktamazlardır. Bunun aksine, B sınıfı enzimler, metalo-laktamazlardır.

Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırma şeması, beta-laktamazları fonksiyonel benzerliklere (substrat ve inhibitör profili) göre gruplandırır. Bu sistemde dört ana

grup ve çok sayıda alt grup vardır. Bu sınıflandırma şeması, klinik olarak ilgili beta-laktamaz inhibitörlerini ve beta-laktam substratlarını dikkate aldığından, bir tanı laboratuvarındaki doktor veya mikrobiyolog için daha fazla anlam ifade etmektedir (Paterson ve Bonomo, 2005).

Substrat özgüllüğüne dayalı üç fonksiyonel grupta vardır: sefalosporinazlar, serin beta-laktamazlar ve metalo (çinkoya bağımlı) beta-laktamazlar. Bu enzimler aynı zamanda enzim aileleri olarak da yaygın olarak bilinebilirler; örneğin: TEM ailesi, SHV (sülfidril değişkeni) ailesi ve CTX (tercihen sefotaksim hidrolize) ailesi. Gram negatif bakteriler, dört yapısal grubun tümünden beta-laktamazlar üretebilir. Gram pozitif bakterilerde bulunan beta-laktamazlar çoğunlukla A grubundandır, bazıları ise B grubundan olabilir.

Bu enzimler doğuştan bakteri kromozomu üzerinde bulunabilir veya bir plazmid yoluyla elde edilebilir. *Enterobacteriaceae* ailesinin gram negatif pek çok üyesi kromozomal beta-laktamaz genlerine sahiptir. Bunlara sahip diğer gram negatif bakteriler arasında *Aeromonas* spp., *Acinetobacter* spp. ve *Pseudomonas* spp. yer almaktadır. Plazmid tarafından taşınan beta-laktamaz genleri en çok *Enterobacteriaceae*'de bulunur, ancak *S. aureus*, *E. faecalis* ve *E. faecium* gibi bazı gram pozitif bakteri türlerinde de bulunabilir (Chancey ve diğ., 2012).

Tanımlanan ilk beta-laktamaz, *E. coli*'den olmuştur ve kromozomal olarak *ampC* geni tarafından kodlanmıştır (bu nedenle ampicilin direnci olarak adlandırılmıştır). Bu gen yapısal olarak düşük seviyede ifade edilir, ancak mutasyonlar genin aşırı ekspresyonuna neden olabilir. AmpC beta-laktamazlar en çok penisiline ve bazı birinci kuşak sefalosporinlere karşı etkilidir. AmpC beta-laktamazlar, sefalotin, sefazolin, sefoksitin, çoğu penisilin ve beta-laktam-beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına dirence aracılık ettikleri birçok *Enterobacteriaceae* ve diğer birkaç organizmanın kromozomlarında kodlanmış klinik olarak önemli sefalosporinazlardır. Pek çok bakteride, AmpC enzimleri uyarılabilir ve mutasyonla yüksek seviyelerde ifade edilebilir. Aşırı ekspresyon, sefotaksim, seftazidim ve seftriakson dahil olmak üzere geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç sağlar ve özellikle *Enterobacter aerogenes* ve *Enterobacter cloacae*'ye bağlı enfeksiyonlarda bir sorun olup, burada başlangıçta bu ajanlara duyarlı bir izolat

tedavi sonrasında dirençli hale gelebilir. Aktarılabılır plazmidler, AmpC enzimleri için edinilmiş genlere sahiptir; dolayısıyla *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* gibi bir kromozomal *bla* (AmpC) geninden yoksun veya zayıf bir şekilde ifade edilen bakterilerde de görünebilir. Karbapenemler genellikle AmpC üreten bakterilere bağlı enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılabilir (Jacoby, 2009). Ayrıca, çeşitli *bla* genlerini (beta-laktamaz genleri) taşıyan birçok plazmid kaynaklı beta-laktamaz da vardır. Bu laktamazlar sonraki nesil sefalosporinlere direnç gösterirlerse, bunlar GSBL olarak adlandırılır ve TEM, SHV, CTX-M ve OXA enzim ailelerinin üyelerini içerir. En büyük grup, en yaygın olarak *E. coli*'de, özellikle de idrar yolu enfeksiyonu izolatlarında bulunan CTX-Ms'dir. GSBL üreticileri, birden fazla ilaç sınıfına da dirençli olabilirler, fakat genellikle beta-laktamaz inhibitörlerine karşı duyarlıdırlar (Thomson, 2010).

Son zamanlarda, karbapenemlere karşı aktif olan (karbapenemazlar) ve esas olarak *Enterobacteriaceae*'de bulunan beta-laktamazlar ortaya çıkmıştır. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazlar (KPC'ler) ve Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) enzimleri olarak iki tür karbapenemaz vardır. KPC'ler serin Sınıf A (fonksiyonel grup 2f) beta-laktamazlara aittir, tüm beta-laktam ilaçlarına karşı dirençlidir, ancak yine de beta-laktamaz inhibitörlerinden etkilenebilirler. CRE suşları olan bakterilerde karbapenemazlar, Sınıf B, fonksiyonel grup 3a'daki tüm metalo- β -laktamazlardır (MBL'ler) ve tüm beta-laktam ilaçlarını hidrolize edebilir ayrıca beta-laktamaz inhibitörleri tarafından da inaktive edilmezler. En yaygın olarak görülen CRE'ler, IMP-1 (imipenem direnci için) ve VIM-1 (Verona integron kodlu MBL) türleridir. Yakın zamanda, özellikle *E. coli* suşlarında yeni bir MBL tanımlanmış ve NDM-1 (New Delhi MBL) olarak belirlenmiştir. CRE suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar, % 71'e varan hastane içi mortalite ile ilişkilendirilmiştir (Pfeifer ve diğ., 2010).

KPC beta-laktamazlar (KPC-1 ila KPC-7), neredeyse tüm beta-laktamlara karşı azalmış duyarlılık veya direnç sağlar. Karbapenemler (imipenem, meropenem ve ertapenem) enterobakteriyel enfeksiyonları KPC üreten bakterileri tedavi etmek için etkisiz hale gelebilir, bunlara ek olarak ise bu bakteriler pek çok diğer laktam olmayan moleküle de dirençlidir bu yüzden de mevcut birkaç terapötik seçenek

bırakırlar. KPC üreten bakterilerin saptanması, rutin antibiyotik duyarlılık testlerini zorlaştırabilir. Bu nedenle, bu patojenlerin yayılmasını sınırlandırmak için etkili enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması çok önemlidir. (Nordmann ve diğ., 2009).

Sınıf A (KPC), sınıf B (IMP, VIM, NDM) veya sınıf D (OXA-48, OXA-181) karbapenemazlar, karbapenemlere direnci sürdüren en önemli belirleyicilerdir. Çok da güçlü karbapenemazlar olmayan CMY-10 ve PDC beta-laktamazlar gibi C sınıfı β -laktamazların aşırı üretimi, özellikle diğer direnç mekanizmalarıyla (örn., porin kaybı) birleştirildiğinde karbapenem direncine yol açabilir. Genler çoğunlukla plazmid konumludur ve çeşitli mobil genetik yapılarla (insersiyon sekansları, integronlar, transpozonlar) ilişkilendirilerek yayılmalarını daha da artırır (Nordmann ve diğ., 2012).

Daha etkili beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının geliştirilmesine, özellikle CRE suşları ile mücadele etme konusunda vurgu yapılmaktadır. Daha yeni bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu, esas olarak *P. aeruginosa*'ya karşı kullanılan ve gram negatif GSBL üreten suşlara karşı umut vadeden seftolozan / tazobaktamdır. Ayrıca, beta-laktam ilaçlarına benzer bir yapıya sahip olmayan daha yeni beta-laktamaz inhibitörleri de vardır. Bunlardan ilki avibaktam olup, gram negatif bakterilere karşı seftazidim ile kullanımı için onaylanmıştır. Bunlara ek olarak, avibaktam, CRE'lere karşı aztreonam ile kullanım için test edilmektedir. Beta-laktam olmayan yapıda olan bir başka beta-laktamaz inhibitörü vaborbaktamdır. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan gram negatif bakterilere karşı 2017 yılında meropenem ile kullanım için onaylanmıştır. Ne yazık ki şimdiye kadar yeni kombinasyon ilaçlarının hiçbiri CRE'lerle doğrudan savaşmak için tasarlanmamıştır. Metallo- β -laktamazların, enzim yapısı ve mekanizmalar bakımından büyük ölçüde değişen 3 grup içerdiğinden, yenilmeleri güçtür (Bush, 2018; Docquier ve Mangani, 2018).

2.11.1. Genişletilmiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL)

GSBL'ler penisilinlere, birinci, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere ve aztreonama (ancak sefamisinler veya karbapenemlere değil) bu antibiyotiklerin hidrolizi ile bakteriyel direnç kazandırabilen ve klavulanik asit gibi beta-laktamaz

inhibitörleri tarafından inhibe edilen beta-laktamazlardır. Tipik olarak, bu beta-laktamazların aktif bölgesi etrafındaki amino asit konfigürasyonunu değiştiren mutasyonlarla TEM-1, TEM-2 veya SHV-1 genlerinden türetilirler. Bu durum, bu enzimler tarafından hidrolize duyarlı beta-laktam antibiyotiklerin spektrumunu genişletmektedir. GSBL'lerin varlığı çok büyük klinik öneme sahiptir ve sıklıkla plazmidler tarafından taşınan genlerden kodlanırlar. GSBL üretiminden sorumlu plazmidler sıklıkla diğer ilaç sınıflarına (örneğin aminoglikozidler) karşı direnci kodlayan genler de taşımaktadır. Bu nedenle, GSBL üreten organizmaların tedavisinde antibiyotik seçenekleri son derece sınırlıdır.

Karbapenemler, GSBL üreten organizmalardan kaynaklanan ciddi enfeksiyonlar için tercih edilen tedavidir, ancak son zamanlarda karbapenem dirençli izolatlar bildirilmiştir. GSBL üreten organizmalar, bazı geniş spektrumlu sefalosporinlere duyarlı görünebilir. Bununla birlikte, bu tür antibiyotiklerle tedavi, yüksek başarısızlık oranları ile ilişkilendirilmiştir. Tüm GSBL saptama yöntemlerinde ortak olan, genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlerin GSBL üreten organizmalara karşı aktivitesinin klavulanik asit varlığıyla artacağı genel ilkesidir. GSBL'ler, gram negatif bakterilerin, yeni antimikrobiyal ajanların ortaya çıkması karşısında yeni antibiyotik direnç mekanizmaları geliştirme yeteneklerinin etkileyici bir örneğini temsil etmektedir (Paterson ve Bonomo, 2005).

SHV Tipi GSBL

SHV tipi GSBL'ler klinik izolatlarda diğer GSBL tiplerinden daha sık bulunabilir. SHV, sülfhidril değişkenine karşılık gelmektedir. 1983 yılında Almanya'da, sefotaksim ve daha az ölçüde seftazidimi etkin bir şekilde hidrolize eden bir β -laktamaz içeren *Klebsiella ozaenae* izolatı keşfedilmiştir. Sekanslama, beta-laktamazın, 238 konumundaki glisinin serin ile değiştirilmesiyle SHV-1'den farklı olduğunu göstermiştir. Bu mutasyon tek başına SHV-2 olarak adlandırıp, bu β -laktamazın genişletilmiş spektrum özelliklerini açıklamaktadır. Bu enzimin keşfinden sonraki 15 yıl içinde, SHV-2 barındıran organizmalar, yerleşik her kıtada bulunmaya devam ederken, üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımlarının ilk on yılında seçici baskının sorumlu olduğunu ifade etmektedir. SHV tipi GSBL'ler,

Enterobacteriaceae'nin geniş bir yelpazesinde ve SHV üreten *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin salgınlarında tespit edilmiştir (Paterson ve Bonomo, 2005).

TEM Tipi GSBL

TEM tipi GSBL'ler, TEM-1 ve TEM-2' nin türevleridir. TEM-1, ampisilini karbenisilin, oksasilin veya sefalotinden daha yüksek bir oranda hidrolize edebilir ve genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlere karşı az bir aktiviteye sahiptir. TEM-2, TEM-1 ile aynı hidrolitik profile sahiptir, ancak TEM-1'den daha aktif bir promotora sahip olması ve izoelektrik noktadaki bir farkla (5.4'e kıyasla 5.6) farklılık göstermektedir. TEM-13, TEM-1 ve TEM-2'ye benzer bir hidrolitik profile sahiptir. Ancak, TEM-1, TEM-2 ve TEM-13 GSBL değildir. 100'den fazla TEM tipi beta-laktamaz tanımlanmıştır, bunların çoğu GSBL'dir. İzoelektrik noktaları 5.2 ile 6.5 arasında değişmektedir.

Beta-laktamaz inhibitörlerine karşı düşük afiniteli birkaç TEM türevi bulunmuştur. Çok az istisna dışında, beta-laktamaz inhibitörlerinin etkilerine daha az duyarlı olan TEM tipi enzimler, geniş spektrumlu sefalosporinlere karşı oldukça az hidrolitik aktiviteye sahiptir ve GSBL olarak kabul edilmezler. Bununla birlikte, üçüncü kuşak sefalosporinleri hidrolize etme kabiliyetini sürdüren, ancak aynı zamanda inhibitör direnci gösteren ilginç TEM beta-laktamaz mutantları da elde edilmektedir. Bunlara TEM'in karmaşık mutantları denmektedir (CMT-1 ila -4) (Paterson ve Bonomo, 2005).

CTX-M Tipi GSBL

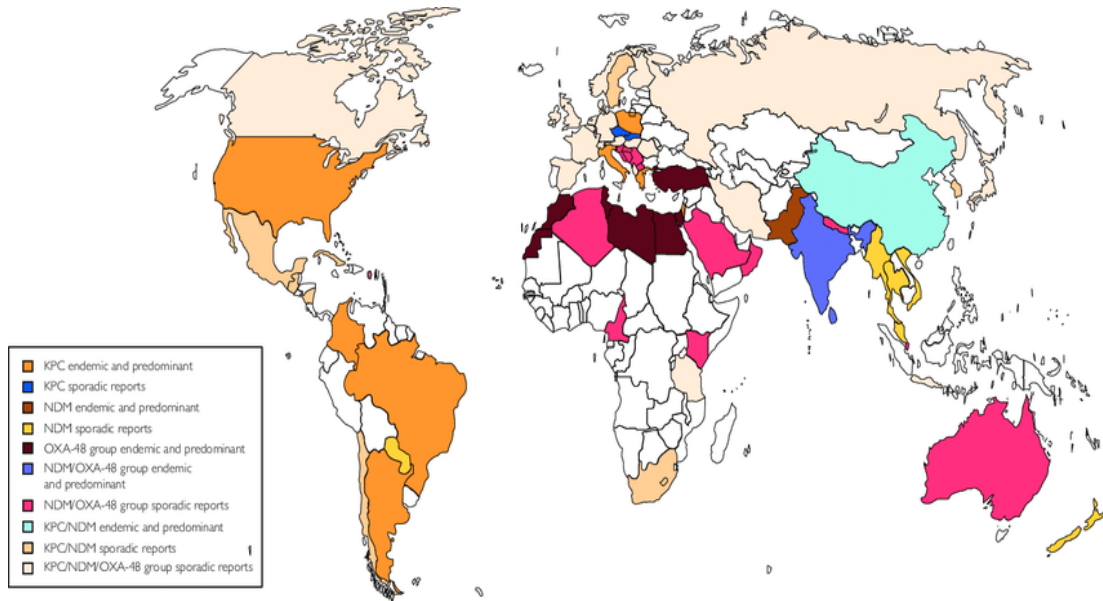
CTX adı, bu beta-laktamazların sefotaksim'e karşı güçlü hidrolitik aktivitesini yansıtır. CTX-M tipi beta-laktamaz üreten organizmalar tipik olarak dirençli aralıkta ($> 64 \mu\text{g} / \text{ml}$) sefotaksim MİK'lerine sahipken, seftazidim MİK'leri genellikle görünürde duyarlı aralıktadır (2 ila $8 \mu\text{g} / \text{ml}$). Bununla birlikte, bazı CTX-M tipi GSBL'ler seftazidimi gerçekten hidrolize edebilir ve bu sefalosporine direnç sağlayabilir ($256 \mu\text{g} / \text{ml}$ kadar yüksek MİK'ler). Aztreonama karşı MİK'ler değişkendir. CTX-M tipi beta-laktamazlar, sefepimi yüksek verimlilikle hidrolize eder ve sefepim MİK'leri diğer GSBL tiplerini üreten bakterilerde gözlenenden daha yüksektir. Tazobaktam, CTX-M tipi beta-laktamazlara karşı klavulanik aside göre

neredeyse 10 kat daha fazla inhibitör aktivite sergilemektedir. Aynı organizmanın hem CTX-M-tipi hem de SHV-tipi GSBL'leri veya CTX-M-tipi GSBL'leri ve AmpC-tipi β -laktamazları barındırabileceği ve bu da antibiyotik direnç fenotipini değiştirebileceği unutulmamalıdır (Paterson ve Bonomo, 2005).

OXA Tipi GSBL

Bu beta-laktamazlar (grup 2d), kloksasilin ve oksasilin için benzilpenisiline kıyasla % 50'den fazla hidroliz oranları ile karakterize edilir. Çoğunlukla *P. aeruginosa*'da görülürler, ancak diğer birçok gram-negatif bakteride de saptanmıştır. En yaygın OXA tipi β -laktamaz olan OXA-1, *E. coli* izolatlarının % 1 ila % 10'unda bulunmuştur. OXA tipi β -laktamazların çoğu, genişletilmiş spektrumlu sefalosporinleri önemli ölçüde hidrolize etmez ve GSBL olarak kabul edilmez. Bununla birlikte, OXA-10, sefotaksim, seftriakson ve aztreonamı hidrolize ederek (zayıf bir şekilde) çoğu organizmaya bu antibiyotiklere duyarlılığı azaltmıştır. Diğer OXA GSBL'ler şunları içerir: OXA-11, -14, -16, -17, -19, -15, -18, -28, -31, -32, -35 ve -45. Bunlar sefotaksim ve bazen seftazidim ve aztreonam karşı açık bir direnç sağlar. Karbapenem hidrolize edici bir metaloenzim ve aztreonam hidrolize edici OXA enziminin eşzamanlı üretimi, tüm β -laktam antibiyotiklerine karşı dirence kolaylıkla yol açabilir.

PER-1, PER-2, VEB-1, BES-1, GES, TLA, SFO ve IBC, TEM olmayan ve SHV olmayan GSBL'lerin diğer örnekleri olup çok çeşitli coğrafi konumlarda bulunmuşlardır (Paterson ve Bonomo, 2005).



Şekil 8. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC), Yeni Delhi metalo-b-laktamaz (NDM) ve OXA-48 grubu karbapenemazların dünya çapında dağılımı (Vasoo ve diğ., 2015).

2.11.1.1. GSBL Enfeksiyonu ve Kolonizasyonu İçin Risk Faktörleri

GSBL üreten organizmalarla kolonizasyon veya enfeksiyon geliştirme riski yüksek olan hastalar, genellikle uzun süreli hastane kalışları olan ve uzun süreli invazif tıbbi cihazlar (üriner kateterler, endotrakeal tüpler, santral venöz hatlar) bulunan hastalardır. Bir GSBL üreten bakterinin izolasyonundan önce hastanede kalış süresinin medyan uzunluğu, çalışmaya bağlı olarak 11 ila 67 gün arasında değişmektedir.

Daha önce bahsedilenlere ek olarak, bireysel çalışmalarda nazogastrik tüplerin, gastrostomi veya jejunostomi tüplerinin ve arteriyel hatların varlığı, parenteral beslenme uygulaması, son ameliyat, hemodiyaliz, dekübit ülserleri ve zayıf beslenme durumu gibi faktörler de risk teşkil etmektedir. Ağır antibiyotik kullanımı aynı zamanda GSBL üreten bir organizmanın edinilmesi için bir risk faktörüdür. Birkaç çalışma, üçüncü nesil sefalosporin kullanımı ile GSBL üreten suşun edinimi arasında bir ilişki bulmuştur. 15 farklı hastanede yapılan bir ankette, her hastanede sefalosporin ve aztreonam kullanımı ile hastanelerdeki GSBL üreten organizmaların izolasyon oranı arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Çeşitli diğer antibiyotik sınıflarının kullanımının, daha sonra GSBL üreten organizmalara bağlı enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunlara kinolonlar, trimetoprim-

sülfametoksazol, aminoglikozitler ve metronidazol dahildir. Diğer taraftan, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının, penisilinlerin veya karbapenemlerin önceki kullanımı, GSBL üreten organizmalarla sık görülen enfeksiyonlarla ilişkili görünmemektedir (Paterson ve Bonomo, 2005).

2.11.1.2. Hastanelerde GSBL Üreten Organizmaların Yayılma Biçimleri

Ultrasonografi jeli, bronkoskoplar, kan basıncı manşonları ve cam termometreler (aksiller sıcaklık ölçümünde kullanılan) GSBL üreten organizmaların kontaminasyonunda yer almaktadır. Mevcut kanıtlar, sağlık çalışanlarının ellerinde geçici taşımanın hastadan hastaya daha önemli bir transfer aracı olduğunu göstermektedir. Sağlık çalışanları tarafından elle taşıma genellikle klorheksidin veya alkol bazlı antiseptiklerle yıkanarak ortadan kaldırılır. Sağlık çalışanlarının elleri, muhtemelen cildi organizma ile kolonize olmuş hastaların cildi ile temas yoluyla kolonize edilir. Pek çok hastada açık enfeksiyon belirtileri olmaksızın GSBL üreten organizmalarla asemptomatik kolonizasyon olabileceğini bilmek önemlidir. Bu hastalar önemli bir organizma rezervuarını temsil etmektedir. GSBL üreten bir organizma ile klinik olarak önemli enfeksiyonu olan her hasta için, aynı ünite de GSBL üreten bir gastrointestinal kolonizasyonu olan en az bir başka hasta vardır. Bazı hiperendemik yoğun bakım ünitelerinde ve nakil ünitelerinde, hastaların % 30 ila % 70'inde herhangi bir zamanda GSBL üreten bakteri ile gastrointestinal sistem kolonizasyonu vardır. GSBL üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastaların en az % 80'inin daha önce gastrointestinal taşıyıcılığı olduğu belirtilmiştir. Enfeksiyon geliştiren hastalar genellikle gastrointestinal kolonizasyonu kazandıktan sonraki haftalar içinde görülmektedir (aralık, 0 ila 90 gün). Belirli enfeksiyon türlerinde (bakteremi, pnömoni, vb.) ve önceki gastrointestinal kolonizasyon insidansında herhangi bir varyasyon görünmemektedir (Paterson ve Bonomo, 2005).

2.11.1.3. GSBL Üreten Organizmaların Hastane Ortamında Yayılmasının Önlenmesi

Daha önce GSBL'lerden etkilenmemiş bir hastane veya birimdeki enfeksiyon kontrol programının ilk aşamaları, (i) GSBL üreticileri ile kolonize olmuş (ancak enfekte olmamış) hastaları belirlemek için rektal sürüntülerin uygulanması, (ii) ortak bir çevresel enfeksiyon kaynağının varlığının değerlendirilmesi, (iii) el hijyenini

iyileştirmek için bir kampanya ve bilinçlendirme ile (iv) kolonize veya enfekte olduğu tespit edilen hastalar için temas izolasyonunun uygulanmasıdır (Paterson ve diğ., 2001, a).

Hastane içinde GSBL üreten organizmaların yayılmasını kontrol etmeye uygun enfeksiyon kontrol müdahaleleri; klinik mikrobiyoloji laboratuvarında uygun tespit yöntemlerini kullanarak GSBL üreten organizmalarla enfekte olmuş hastaların belirlenmesi, seçici besiyerine yerleştirilmiş rektal sürüntüleri kullanarak kolonize hastaların tanımlanması, enfekte veya kolonize hastalardan alınan suşların moleküler epidemiyolojik analizinin gerçekleştirilmesi, özellikle klonal yayılma gösteriliyorsa temas izolasyon önlemlerinin alınması, özellikle çok sayıda suş türü gösteriliyorsa, antibiyotik kullanımı üzerinde kontrollerin yapılması şeklinde uygulanabilir (Paterson ve Bonomo, 2005).

Üçüncü kuşak sefalosporinler, GSBL üreten organizmalara bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisi için zayıf seçimlerdir. Başarısızlık oranları, sefalosporinlerin MİK'leri yükseldiğinde (örneğin, 4 veya 8 µg / ml) ancak yine de duyarlı aralık içinde olduğunda dahi yüksektir (Paterson ve diğ., 2001, b).

Nozokomiyal pnömoni için sefepime karşı imipenem ile yapılan random bir çalışmada, GSBL üreten organizmalarla enfeksiyonlar için klinik yanıt, imipenem ile tedavi edilen hastaların % 100'ünde görülürken, sefepim ile tedavi edilen hastaların sadece % 69'unda görülmektedir (Zanetti ve diğ., 2003).

Diğer genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlerde olduğu gibi, sefepime yönelik MİK'ler, enfekte organizmaların inokulumu yükseldiğinde önemli ölçüde yükselir. CTX-M-tipi GSBL'leri üreten suşlarda sefepime direnç daha sık olabilir. Sefepim, GSBL üreten organizmalara karşı birinci basamak tedavi olarak kullanılmamalıdır; kullanılıyorsa (örneğin, sefepim MİK değeri <2 µg / ml olan organizmalara karşı) yüksek dozda (günde en az 2 g) kullanılmalıdır (Paterson ve Bonomo, 2005).

GSBL üreticilerinin tedavisinde sefamisinlerin (örneğin, sefoksitin ve sefamisin) kullanımı sırasında, porine dirençli mutantların seçimi tedavi sırasında meydana gelebilir ve bu da sefoksitin direnci ve enfeksiyonun nüksetmesiyle

sonuçlanır. Ek olarak, *K. pneumoniae*'de kombine sefamisin ve karbapenem direnci, GSBL üreten organizmalarla enfeksiyon salgınına yanıt olarak yaygın sefamisin kullanımı ortamında gözlemlenmiştir. Bu nedenle, *in vitro* etkinliğine rağmen, GSBL üreten organizmalar için birinci basamak tedavi olarak sefamisinler önerilmemektedir (Bradford ve diğ., 1997).

Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları, inokulum yükseldikçe artan MİK'lere tabidir. Ek olarak, GSBL üreten organizmaların ana enzimleri (örneğin SHV-1 veya TEM-1) barındırmaya devam edebileceği iyi bilinmektedir. Bu GSBL üretmeyen beta-laktamazların hiper üretimi veya beta-laktamaz üretimi ve porin kaybının kombinasyonu da beta-laktamaz inhibitörlerinin aktivitesinde bir azalmaya yol açabilir. Bazı hayvan çalışmaları, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının, GSBL üreten organizmalara karşı karbapenemlerden daha az etkili olduğunu göstermiştir. Stokastik modelleme, bazı piperasilin-tazobaktam doz rejimlerinin, daha önce klinik başarı ile ilişkilendirilmiş olan farmakokinetik/farmakodinamik hedeflere ulaşma olasılığının yüksek olmayabileceğini göstermektedir. GSBL üreticilerine bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinde beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları ile yayınlanmış klinik deneyim, sadece birkaç hastayla sınırlıdır ve bu nedenle, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarını, GSBL üreten organizmalarla ciddi enfeksiyonlar için uygun birinci basamak tedavisi olarak önerilmemektedir (Paterson ve Bonomo, 2005).

Kinolonlar, eğer kinolonlara *in vitro* direnç yoksa, GSBL üreten organizmalara bağlı karmaşık idrar yolu enfeksiyonları için tercih edilen tedavi olarak kabul edilebilir. Genel olarak, yeni kinolonların siprofloksasine göre büyük ek faydalar sağlaması olası değildir. Üç gözlemsel klinik çalışma, GSBL üreten organizmalara bağlı ciddi enfeksiyonlar için kinolonların ve karbapenemlerin göreceli yararlarını değerlendirmiştir. Bu çalışmalardan ikisi, karbapenemlerin kinolonlardan üstün olduğunu bulmuş (Endimiani ve diğ., 2004; Paterson ve diğ., 2004), bir tanesi ise etkinlik açısından eşdeğer olduklarını bulmuştur (Kang ve diğ., 2004). Yüksek kinolon MİK'lerine sahip suşların varlığında (yine de duyarlı aralıkta

kalan) kinolonların suboptimum dozunun bu farklılıklardan sorumlu olması muhtemeldir.

Karbapenemler, GSBL üreten organizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda tercih edilen ilaçlar olarak görülmelidir. İmipenem ve meropenem arasında seçim yapmak zordur. Yapılan çalışmalar imipenemin en iyisi olduğunu, ancak MİK'lerin meropenem için biraz daha düşük olduğunu belirtmektedir. Ertapenem, diğer *in vitro* aktiviteye sahip karbapenemlerdendir. Huzurevi veya hastane dışında parenteral tedaviye devam eden hastaların GSBL enfeksiyonlarında, ertapenemin günde bir kez kullanımının etkili olduğu görülmüştür. Bir karbapenem ve diğer sınıflardan antibiyotiklerle kombinasyon tedavisinin, tek başına karbapenem kullanımına göre daha üstün olduğuna dair kanıt olmamakla birlikte, çalışmaların bazılarında sinerji sergilendiği görülmüştür (Paterson ve Bonomo, 2005).

2.12. Matematiksel Modellemenin Tıbbi ve Klinik Mikrobiyolojideki Önemi

Tezin bu bölümünde matematiksel modelleme kullanılarak enfeksiyon hastalıklarının ve antimikrobiyal direncin değerlendirilmesiyle ilgili diğer çalışmalara yer verilmiştir.

Bulaşıcı hastalıkların kontrolünde bazı kayda değer başarılarla rağmen, bulaşıcı patojenler insan ve hayvan sağlığı için hala çok büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Enfeksiyonların ekolojik ve evrimsel dinamikleri, birbirine bağlı çeşitli zamansal, örgütsel ve mekansal ölçeklerde ortaya çıkar. Artan antimikrobiyal direnç, artan insan etkileşimleri ve dinamik insan davranışı gibi birçok faktör, bu konudaki önlem ve kontrolü ulusal sorunlardan uluslararası sorunlara kadar yükseltmiştir. Bu karmaşıklık karşısında, matematiksel modeller epidemiyolojik kalıpları anlamak için bilgi sentezlemek ve küresel sağlıkta kararlar almak için nicel kanıt temelini geliştirmek amacıyla gerekli araçları sunmaktadır. Bulaşıcı hastalıkların kontrolü ele alınırken, nicel analiz tüm halk sağlığı politikası formülasyonunun bir parçası olmalıdır.

Bulaşıcı hastalık dinamiklerinde, çok çeşitli nicel araçlar mevcuttur. Bunlar, dizileme (sekanslama) ve diğer genetik verileri analiz etme yöntemleri de dahil olmak üzere, doğrudan verilerden çıkarım için tüm istatistiksel yöntemlerden

oluşmaktadır. Latent dönemi, inkübasyon ve bulaşıcı dönemlerin uzunluğu ve bunların istatistiksel dağılımları, çıkarılan bulaşma zincirleri ve çeşitli bulaşma yollarıyla ilgili riskler veya evrim oranları tahminleri gibi önemli epidemiyolojik bilgilerin tahminlerine yol açar. Epidemiyolojide matematiksel modeller, hastalığın popülasyon düzeyinde yayılmasını etkileyen altta yatan mekanizmalar hakkında fikir verir (Heesterbeek ve diğ., 2015).

Bulaşıcı hastalıkları anlamaya ve kontrol etmeye yardımcı olmak için, özellikle hastalığın yayılmasına neden olan temel parametreleri belirlemek, potansiyel müdahalelerin etkisini değerlendirmek ve salgınların yörüngesini tahmin etmek için matematiksel modeller giderek daha fazla kullanılmaktadır. En etkili modelleme çalışmaları, modelleyiciler, halk sağlığı uzmanları ve klinisyenlerin işbirliği ile gerçekleştirilmektedir. Eyleme geçirilebilir bir araştırma sorusu belirlemek, deneysel verilere göre bir model tasarlamak ve kalibre etmek, duyarlılık analizleri gerçekleştirmek, daha fazla veri elde edildikçe modeli iyileştirmek ve sonunda politika kılavuzu yayınlamak, bu alanda matematiksel modellemenin esaslarını oluşturmaktadır. Ortaya çıkan enfeksiyonların kontrolüne matematiksel modellemenin katkısı iyi bilinmekte ve antimikrobiyal direnci (AMD:AMR) kontrol edebilmek için güçlü bir araç olabileceği düşünülmektedir (Niewiadomska ve diğ., 2019).

Tam anlamıyla matematiksel modeller, bir popülasyonda veya bir bireyde enfeksiyon dinamikleriyle ilişkili olduğu düşünülen süreçlerin matematiksel tanımlarına atıfta bulunur. Bu tür modeller, ilgili süreçlerle ilişkin biyolojik bilgi düzeyine ve mevcut verilere bağlı olarak birçok biçim alabilir. Bu tür modellerin, gerekli detay düzeyini etkileyen birçok farklı amacı da vardır. Mevcut bilgi yelpazesini kapsayan çeşitli model sınıfları kullanılmaktadır. Ürün yelpazesinin bir ucunda, çok sayıda farklı bireysel niteliğin (yaş, mekansal konum, cinsiyet, bağışıklık durumu, risk profili, davranış örüntüsü gibi kendi karakteristik özellikleriyle) birbirleriyle, muhtemelen bir iletişim ağında ve bulaşıcı ajanla etkileşim içinde tanımlandığı ayrıntılı, bireysel tabanlı simülasyon modelleri yer alır. Diğer tarafta, hiçbir bireyin tanınmadığı, ancak yalnızca herkesin aynı ortalama özelliklere (örneğin: duyarlı, bulaşıcı, bağışıklık) sahip olduğu ve etkileşimin tipik

olarak rastgele olduğu bölmelerde toplanan bireyler için durum olan bölmeli modeller vardır. Bu tür modeller, tek tek bireylerin hastalık geçmişini değil, halihazırda duyarlı olan bireylerin sayısı gibi kümelenmiş değişkenlerin zaman evrimini tanımlamaktadır. Matematiksel modeller, ilgili biyolojik mekanizmalar hakkındaki varsayımlara dayanan açıklamalarda hem mekanik kısımlara hem de bu ilişkinin türetilebileceği açık varsayımlar olmaksızın değişkenler arasında istatistiksel veya varsayılan bir ilişkinin olduğu daha fenomenolojik kısımlara sahip olabilir (Heesterbeek ve diğ., 2015).

Tedavide antibiyotik sınıflarının zaman içinde değiştiği antimikrobiyal döngü, daha önce hastanelerde direncin gelişmesini engellemek için bir strateji olarak önerilmiştir. Chow ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmalarında hastane ortamında matematiksel bir antimikrobiyal döngü modeli geliştirmesiyle, ikili direncin ortaya çıkışına ve önemine vurgu yaparak böyle bir programın etkinliği analiz edilmiştir. Karışırma rejimi, tedavi gören hastaların yarısına rastgele X ilacı verilirken, diğer yarısına da Y ilacının verilmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durum, karışırma rejiminin çoğu hastanedeki mevcut antibiyotik kullanım alışkanlıklarının makul bir tahmini olduğunu varsaymaktadır, böylece antimikrobiyal döngü stratejisiyle karşılaştırılabilecek bir referans olarak kullanılmıştır. Önerilen antimikrobiyal döngü stratejisi ise, dirençli patojenik bakteri suşlarının evrimini ve yayılmasını yavaşlatmak amacıyla ampirik veya birinci basamak antibiyotik ilaçların aylar ile yıllar içinde değiştirildiği bir politikayı tanımlar. Simölasyon sonuçları zaman içerisinde antimikrobiyal döngünün etkisi ile karışık programın etkilerini ve antimikrobiyal direncin azalmasındaki yeteneklerini karşılaştırmaktadır. Sonuç olarak, antimikrobiyal döngü programının, rastgele karışık ilaç rejimi yöntemi ile karşılaştırıldığında ikili direnci azaltmada daha yararlı olduğu gösterilmiştir (Chow ve diğ., 2007).

Bir diğer araştırmada ise, konakçının immün cevabı tarafından kontrol edilen genel bir bakteriyel enfeksiyonun basit bir matematik modeli kullanılarak, optimal tedavi süresini belirlemede, tedavi zamanlaması ve antibiyotik etkinliğinin rolü araştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda tedavi zamanlamasının, bireysel konakçılarda direnç seçimi ve antibiyotik maruziyet süresi arasındaki eğilimi

değiştirebileceği görülmüştür. Rasyonel tedaviye rehberlik etmek için, matematiksel modellerin, hastalardaki patoloji ve semptom eşiklerinin ayrıntıları ve enfeksiyonun konakçı immün kontrolü dahil olmak üzere verilerle sınırlandırılması gerektiği bildirilmiştir (Pauperio ve diğ., 2019).

Matematiksel modelleme, antimikrobiyal direncin dinamiklerini araştırmak için güçlü bir araçtır; bununla birlikte, AMD genlerinin yatay transferini incelemek için kullanımının kapsamı şu anda belirsizliğini sürdürmektedir. Leclerc ve arkadaşları 2019 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, AMD genlerinin yatay (horizontal) transferine odaklanan matematiksel modelleme çalışmalarını incelemişler ve önceden belirlenmiş kriterlerin bir listesini kullanarak amaçlarını ve yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Çıkan sonuçları ise bu araştırma alanının mevcut durumunu değerlendirmek için kullanmışlardır. Bulgular doğrultusunda, transformasyon ve transdüksiyon dinamiklerinde önemli bir araştırma boşluğunun varlığına ve AMD genlerinin yatay transferinin genel halk sağlığı sonuçlarına dikkat çekilmiştir (Leclerc ve diğ., 2019).

Yapılan sistemik analiz sonucunda, kültürde yatay gen transferinin evrimsel dinamiklerini araştırarak *E. coli*'de konjugasyona odaklanıldığı bulunmuş, bunun yatay gen transfer yöntemi için sağlam bir temel oluştururken, gelecekteki çalışmalarda bakterilerde transformasyon ve transdüksiyon yoluyla yatay gen transferinin de dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Salgınlardaki antimikrobiyal direnç klonlarının çoğundan türler arası transferin sorumlu olduğu bilindiği halde, çoğu modelde yalnızca bir bakteri türünün dikkate alınması ve araştırmaların çoğunun antibiyotik maruziyetinin yokluğundaki verilere uydurulduğu belirtilmiştir. Mevcut sorunları çözmek için, öncelikle yatay gen transferinin dinamiklerini doğru bir şekilde temsil etmek için gereken modelleme karmaşıklığı düzeyini ve bu süreçler hakkında deneysel verileri üretme kullanılabilirliğini ve kapasitesinin açıklığa kavuşturulması gerektiği belirtilmiştir (Leclerc ve diğ., 2019).

Weinstein ve arkadaşları, hastanelerde direnci incelemek için matematiksel modellerin kullanımı hala erken aşamalarındayken yaptıkları araştırmalarında, hastanelerde ve yoğun bakım ünitelerinde direnç ve enfeksiyon modellerinin nispeten ayrıntılı tahmininde diğer bazı epidemiyolojik modellerde olduğu gibi, hastanelerde

bulaşma modellerinin kullanılabileceğini düşünmüşlerdir. Bununla birlikte, modellerin bu özel uygulaması, tipik olarak söz konusu olan küçük popülasyonlardaki rastgele varyasyonun (stokastik olaylar) oynadığı önemli rol ve belirli bir kişiyi kolonileştiren birden fazla suş ve tür arasındaki yeterli anlaşılma- mış etkileşimler nedeniyle hastane ortamında zor olabileceğini de göz önünde bulundurmuşlardır (Weinstein ve diğ., 2001).

Niewiadomska ve arkadaşları da matematiksel modellemenin amacını, antimikrobiyal dirençle ilgili toplanan verileri sentezlemek ve halk sağlığı politikasını bilgilendirmek için modeller tasarlamak olduğunu belirtmiş ve atılması gereken adımları tanımlamışlardır. Bu hususta; 1. adım, temel soruların belirlenmesi; 2. adım, bir model oluşturmak için mevcut verilere dayanarak hastalık parametrelerinin çıkarılması veya tahmin edilmesi; 3. adım, model belirsizliğini / duyarlılığını değerlendirilmesi; 4. adım, model sonuçlarını bağımsız bir veri kümesiyle doğrulanması ve politikayı bilgilendirmek için kullanılması; ve 5. adım, modeli gerektiği gibi yeni verilerle iyileştirilmesi ve revize edilmesidir. AMD modelleme alanı günümüzde büyümekte ancak mevcut verilerin hem miktarı hem de kalitesinin sınırlı olduğu görülmektedir. Başarı öyküleri, sıtma, MDR-TB ve influenzada direncin ortaya çıkışına ilişkin doğru tahminleri içermekle birlikte modelleme, sağlık tesislerindeki AMD yönetim programlarını bilgilendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır (Niewiadomska ve diğ., 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. *Klebsiella* İle İlgili Verilerin Toplanması

2016-2019 yılları arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalarda tespit edilen *Klebsiella* spp. suşları, kurumsal olarak kullanılan Nucleus sistemi aracılığıyla belirli parametreler seçilerek belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet, kültür numuneleri (idrar, balgam, aspirat, vs.), ilgili departmanlar (yoğun bakım, enfeksiyon, dahiliye, vs.) gibi parametrelerin yanı sıra, suşların GSBL pozitif veya negatif olup olmadıkları ile karbapenem grubu antibiyotiklerden olan ertapenem, imipenem ve meropenem duyarlı ve dirençli olma durumlarına göre de gruplandırılmışlardır. Elde edilen veriler matematiksel modelleme için matematik bölümü tarafından değerlendirilmiştir.

3.2. *Klebsiella* Suşlarının İdentifikasyonu Ve Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri

Kültür numuneleri Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılmıştır. Numunelerin EMB ve kanlı besiyerlerine ekimi gerçekleştirilerek 35°C'de 24 ila 48 saat inkübe edilmiştir. Gram negatif üreme saptanan örnekler üretici firmanın önerileri doğrultusunda 0.5 McFarland bakteri süspansiyonu hazırlanarak identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık testlerinin analizi için BD Phoenix 100 cihazına yüklenmiştir.

3.3. Toplanan Verilerin Matematiksel Olarak Bir Modele Uyarlanması

3.3.1. *Klebsiella pneumoniae*'nin Matematiksel Modeli

Modelde, hastane içindeki popülasyonlar birbirini dışlayan üç şekilde; *Klebsiella* enfeksiyonuna duyarlı $S(t)$, GSBL⁺ *K. pneumoniae* E⁺(t) ile enfekte olan ve GSBL⁻ *K. pneumoniae* E⁻(t) ile enfekte olan şeklinde belirtilmiştir. Burada bireylerin hastaneye bu sınıflardan birine sabit değişken λ ile girdiği varsayılmaktadır.

Hastaneye enfekte GSBL⁻ *K. pneumoniae* ile girme oranı m_1 , enfekte GSBL⁺ *K. pneumoniae* ile girme oranı ise m_2 'dir. Kişiler ölüm (μ) veya taburcu olma (d) yoluyla hastaneden çıkmaktadır. Duyarlı sınıf, GSBL⁻ *K. pneumoniae* (δ_1) veya GSBL⁺ *K. pneumoniae* (δ_2) ile enfekte olabilir. GSBL⁻ 'den iyileşme oranı β_1 ve GSBL⁺ 'dan iyileşme oranı ise β_2 ile verilmektedir. GSBL⁻ *K. pneumoniae* 'dan GSBL⁺ *K. pneumoniae* 'ya bulaşma oranı β_3 'dür. Bu varsayımlarla, model, aşağıdaki

diferansiyel denklemler sistemi (1) tarafından verilmekte, değişkenlerin/parametrelerin açıklamaları ise Tablo 2’de gösterilmektedir.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \Lambda(1 - m_1 - m_2) + c\beta_1 E^- + \beta_2 E^+ - \delta_1 S E^- - \delta_2 S E^+ - (\mu + d)S \\ \frac{dE^-}{dt} &= \Lambda m_1 + \delta_1 S E^- - c\beta_1 E^- - (1 - c)\beta_3 E^- - \mu E^- \\ \frac{dE^+}{dt} &= \Lambda m_2 + \delta_2 S E^+ + (1 - c)\beta_3 E^- - \beta_2 E^+ - \mu E^+\end{aligned}\quad (1)$$

Tablo 2. Modelde kullanılan parametrelerin açıklamaları.

Parametre	Açıklama
S	<i>K. pneumoniae</i> enfeksiyonuna duyarlı
E^-	GSBL negatif <i>K. pneumoniae</i> .
E^+	GSBL pozitif <i>K. pneumoniae</i> .
Λ	Hastaneye kabul sayısı
m_1	GSBL ⁻ <i>K. pneumoniae</i> ile başvuran hastaların oranı
m_2	GSBL ⁺ <i>K. pneumoniae</i> ile başvuran hastaların oranı
C	Kişinin bir ilacı alması ve ilaca dirençli olma olasılığı
δ_1	GSBL ⁻ <i>K. pneumoniae</i> ile duyarlı kişinin bulaşma oranı
δ_2	GSBL ⁺ <i>K. pneumoniae</i> ile duyarlı kişinin bulaşma oranı
β_1	GSBL ⁻ <i>K. pneumoniae</i> ’dan duyarlı sınıfa geçiş oranı
β_2	GSBL ⁺ <i>K. pneumoniae</i> ’dan duyarlı sınıfa geçiş oranı
β_3	GSBL ⁻ <i>K. pneumoniae</i> ’dan GSBL ⁺ <i>K. pneumoniae</i> ’ya bulaşma oranı

3.3.2. Hastaliksız Denge Noktasının (DFE) Kararlılığı ve Temel Çoğalma Oranı

Sistemdeki (1) her denklemi sıfıra eşitleyerek ve $m_1 = m_2 = 0$ olduğunu varsayarak hastaliksız denge noktası (DFE) elde edilmektedir.

$$E_0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu + d}, 0, 0 \right).$$

Yeni nesil matris yönteminin kullanılmasıyla,

$$F = \begin{bmatrix} \Lambda m_1 + \delta_1 \mathbf{S} E^- \\ \Lambda m_2 + \delta_2 \mathbf{S} E^+ + (1 - c)\beta_3 E^- \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} (c\beta_1 + (1 - c)\beta_3 + \mu) E^- \\ (\beta_2 + \mu) E^+ \end{bmatrix}$$

$$f = \partial F(E_0) = \begin{bmatrix} \delta_1 \mathbf{S}_0 & 0 \\ 0 & \delta_2 \mathbf{S}_0 \end{bmatrix}$$

$$u = \partial V(E_0) = \begin{bmatrix} c\beta_1 + (1 - c)\beta_3 + \mu & 0 \\ 0 & \beta_2 + \mu \end{bmatrix}$$

Temel çoğalma sayısı (R_0), fu^{-1} 'in baskın özdeğeri olur.

Temel çoğalma oranı (R_0) şu şekilde bulunur: $R_0 = \{R_{0,E^-}, R_{0,E^+}\}$,

$$R_{0,E^-} = \frac{\Lambda \delta_1}{\mu(c\beta_1 + (1 - c)\beta_3 + \mu)}$$

$$R_{0,E^+} = \frac{\Lambda \delta_2}{\mu(\beta_2 + \mu)}.$$

Teorem 1: *Model (1) için hastalısız denge noktası, $R_{0,E^-} < 1$ ve $R_{0,E^+} < 1$ olduğunda yerel olarak asimptotik olarak kararlıdır.*

Kanıt:

Modelin (1) DFE noktasındaki Jacobian matrisi;

$$J = \begin{pmatrix} -(\mu + d) & c\beta_1 & \beta_2 \\ 0 & \delta_1 S_0 - (c\beta_1 + (1 - c)\beta_3 + \mu) & 0 \\ 0 & (1 - c)\beta_3 & \delta_2 S_0 - (\beta_2 + \mu) \end{pmatrix}$$

Jacobian matrisinin özdeğerleri;

$$\lambda_1 = \delta_1 S_0 - (c\beta_1 + (1 - c)\beta_3 + \mu)$$

$$\lambda_2 = \delta_2 S_0 - (\beta_2 + \mu)$$

$$\lambda_3 = -(\mu + d).$$

λ_3 her zaman sıfırdan küçük olduğu için, ve $R_{0,1}$ sıfırdan küçük olduğunda λ_1 sıfırdan küçük olduğu için, ve $R_{0,2}$ sıfırdan küçük olduğunda λ_2 sıfırdan küçüktür. Bu nedenle, hem $R_{0,1}$ hem de $R_{0,2}$ sıfırdan küçük olduğunda DFE yerel olarak asimptotik olarak kararlıdır.

3.3.3. Sayısal Simülasyon

Bu bölümde 2016-2019 yılları arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'ndeki veriler kullanılıp model simüle edilerek sayısal sonuçlar hesaplanmıştır. Bu simülasyon için kullanılan model parametreleri ise şu şekildedir; $S, E^-, E^+, A, m_1, m_2, C, \delta_1, \delta_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3$.

3.3.4. R_0 'nun Duyarlılık Analizi

Duyarlılık analizi, model boyunca kullanılan önemli parametrelere ilişkin temel çoğalma sayısının duyarlılığını anlamak için kullanılmıştır. Temel çoğalma sayısının ifadesinin hesaplanması bölüm 3.3.2' de gösterilmiştir.

$$R_0 = \left\{ R_{0,E^-} = \frac{\Lambda \delta_1}{\mu(c\beta_1 + (1-c)\beta_3 + \mu)}, R_{0,E^+} = \frac{\Lambda \delta_2}{\mu(\beta_2 + \mu)} \right\}.$$

Modelle bağlantılı parametrelerle orantılı olarak R_0 'nun normalleştirilmiş yerel duyarlılık indekslerinin hesaplanması gerçekleştirilmiştir. Burada R_0 ile ilgili girdi parametreleri seti şu şekildedir,

$$\gamma = \{\Lambda, \mu, c, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \delta_1, \delta_2\}.$$

Bir γ parametresine göre R_0 çıktısının normalleştirilmiş yerel hassasiyet indeksi R_0 ile gösterilmiş olup, burada γ şu şekilde tanımlanmaktadır:

$$\Omega_{\gamma}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \gamma} \frac{\gamma}{R_0}$$

Yukarıdaki tanım kullanılarak, içinde sunulan her parametreye göre R_0 değeri için aşağıdaki endeksler hesaplanmıştır.

$$\Omega_{\Lambda}^{R_0,ESBL^-} = \frac{\delta_1}{\mu(c\beta_1 + (1-c)\beta_3 + \mu)} \frac{\mu(c\beta_1 + (1-c)\beta_3 + \mu)}{\delta_1 \Lambda} = 1$$

$$\Omega_{\delta_1}^{R_0,ESBL-} = \frac{\Lambda}{\mu(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)} \frac{\mu(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)}{\Lambda\delta_1} = 1$$

$$\Omega_{\mu}^{R_0,ESBL-} = \frac{-\Lambda\delta_1[c\beta_1+(1-c)\beta_3+2\mu]}{\mu^2(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)^2} \frac{\mu^2(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)}{\delta_1\Lambda} = \frac{-[c\beta_1+(1-c)\beta_3+2\mu]}{c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu}$$

$$\Omega_c^{R_0,ESBL-} = \frac{-\Lambda\delta_1[\beta_1-\beta_3]}{\mu(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)^2} \frac{\mu c(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)}{\delta_1\Lambda} = \frac{-c[\beta_1-\beta_3]}{c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu}$$

$$\Omega_{\beta_1}^{R_0,ESBL-} = \frac{-\Lambda\delta_1 c}{\mu(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)^2} \frac{\mu\beta_1(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)}{\delta_1\Lambda} = \frac{-\beta_1 c}{c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu}$$

$$\Omega_{\beta_3}^{R_0,ESBL-} = \frac{-\Lambda\delta_1(1-c)}{\mu(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)^2} \frac{\mu\beta_3(c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu)}{\delta_1\Lambda} = \frac{-\beta_3(1-c)}{c\beta_1+(1-c)\beta_3+\mu}$$

$$\Omega_{\Lambda}^{R_0,ESBL+} = \frac{\delta_2}{\mu(\beta_2+\mu)} \frac{\mu(\beta_2+\mu)}{\Lambda\delta_2} = 1$$

$$\Omega_{\delta_2}^{R_0,ESBL+} = \frac{\Lambda}{\mu(\beta_2+\mu)} \frac{\mu(\beta_2+\mu)}{\Lambda\delta_2} = 1$$

$$\Omega_{\mu}^{R_0,ESBL+} = \frac{-\Lambda\delta_2[\beta_2+2\mu]}{\mu^2(\beta_2+\mu)^2} \frac{\mu\mu(\beta_2+\mu)}{\Lambda\delta_2} = \frac{-[\beta_2+2\mu]}{(\beta_2+\mu)}$$

$$\Omega_{\beta_2}^{R_0,ESBL+} = \frac{-\Lambda\delta_2\mu}{\mu^2(\beta_2+\mu)^2} \frac{\beta_2\mu(\beta_2+\mu)}{\Lambda\delta_2} = \frac{-\beta_2}{(\beta_2+\mu)}$$

3.4. GSBL üreten *K. pneumoniae* Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İki Antibiyotik Grubunun (Karbapenemler ve Piperasilin-Tazobaktam) Duyarlılık Özelliklerinin Matematiksel Modele Uyarlanması

2016-2019 yılları arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'nde GSBL⁺ *K. pneumoniae* tespit edilen hastaların tedavisi için kullanılan karbapenem grubu antibiyotiklerin (K) ve bir ureidopenisilin antibiyotik ile beta-laktamaz inhibitöründen oluşan piperasilin-tazobaktamın (T) duyarlılık özellikleri kullanılarak yeni bir model oluşturulmuştur. Çalışmada, karbapenem grubu antibiyotikleri ertapenem, imipenem ve meropenem oluşturmakla birlikte, en az bir tanesine direnç, gruba direnç olarak değerlendirilmiştir.

Modele 5 sıralı diferansiyel denklem sistemi aşağıdaki gibi verilmiştir;

$$\frac{dS}{dt} = \tau(1 - m_1 - m_2) - \delta_1 E^- S - \delta_2 E^+ S + \alpha_1 K + \alpha_2 T + c\beta_1 E^- + \beta_2 E^+ - \mu S$$

$$\frac{dE^-}{dt} = \tau m_1 + \delta_1 E^- S - (c + (1 - c))\beta_1 E^- - \mu E^-$$

$$\frac{dE^+}{dt} = \tau m_2 + \delta_2 E^+ S + (1 - c)\beta_1 E^- - \beta_2 E^+ - (k + t)E^+ - \mu E^+$$

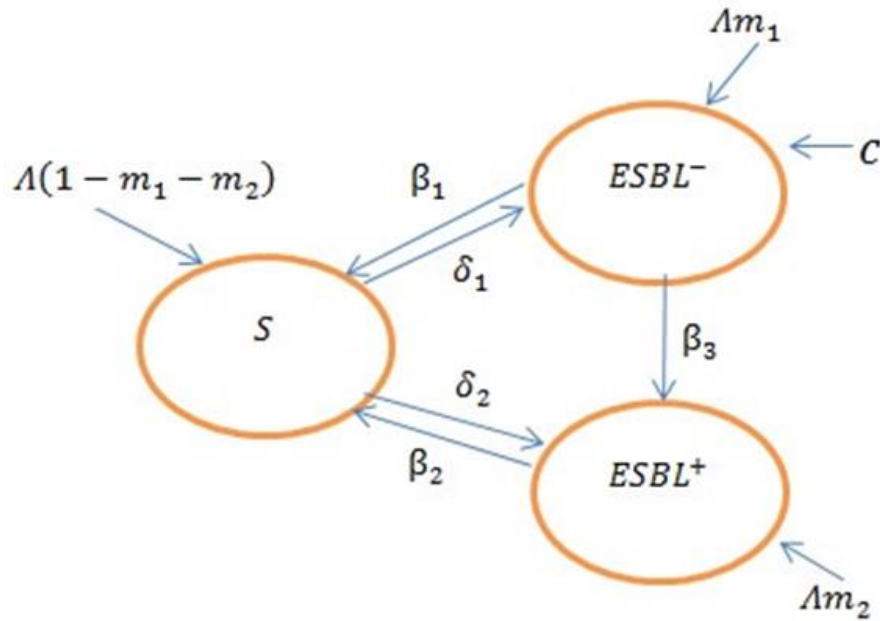
$$\frac{dK}{dt} = kE^+ - \alpha_1 K$$

$$\frac{dT}{dt} = tE^+ - \alpha_2 T$$

4. BULGULAR

4.1. *Klebsiella pneumoniae*'nin Matematiksel Modeli

Bu çalışmada SIS-tip model incelenmiştir. Şekil 9' da gösterilen model, duyarlı hastalar tarafından GSBL olmayan ($ESBL^-$) veya GSBL üreten ($ESBL^+$) *K. pneumoniae* edinimi ile GSBL⁻ hastalar tarafından GSBL⁺ *Klebsiella*'nın edinimi ya da GSBL⁻ veya GSBL⁺ *K. pneumoniae* olan hastaların iyileşmesi şeklinde *Klebsiella* bakterilerinin bulaşma dinamiklerini göstermektedir.



Şekil 9. GSBL⁻ ve GSBL⁺ *K. pneumoniae*'nin kompartman modeli ve hastanede *K. pneumoniae* enfeksiyonuna duyarlı bireyler.

4.2. Sayısal Simülasyon ve Temel Çoğalma Sayısı

Modeli simüle ederek ve verilere dayalı olarak hesaplanan parametrelerin değerleri Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3. 2016 ile 2019 yılları arasındaki verilerden hesaplanan model parametreleri.

Parametre	Değerler
S	25082
E^-	439
E^+	232
Λ	67.064
m_1	0.654
m_2	0.345
C	0.3
δ_1	0.0000001
δ_2	0.0000006
β_1	00.00797
β_2	0.00659
β_3	0.02027

Yeni nesil matris yöntemi kullanılarak $R_0^{E^+}$ ve $R_0^{E^-}$ temel çoğalma sayıları hesaplanmıştır. Temel üreme sayısı R_0 , belirli bir popülasyonda yayılan bir hastalığın potansiyelinin ölçümüdür. Genelde $R_0 < 1$ ise enfeksiyon yok olur, $R_0 \geq 1$ ise enfeksiyon yayılabilir.

$R_0^{E^+}$ ve $R_0^{E^-}$ temel çoğalma oranları aşağıdaki gibi hesaplanmıştır.

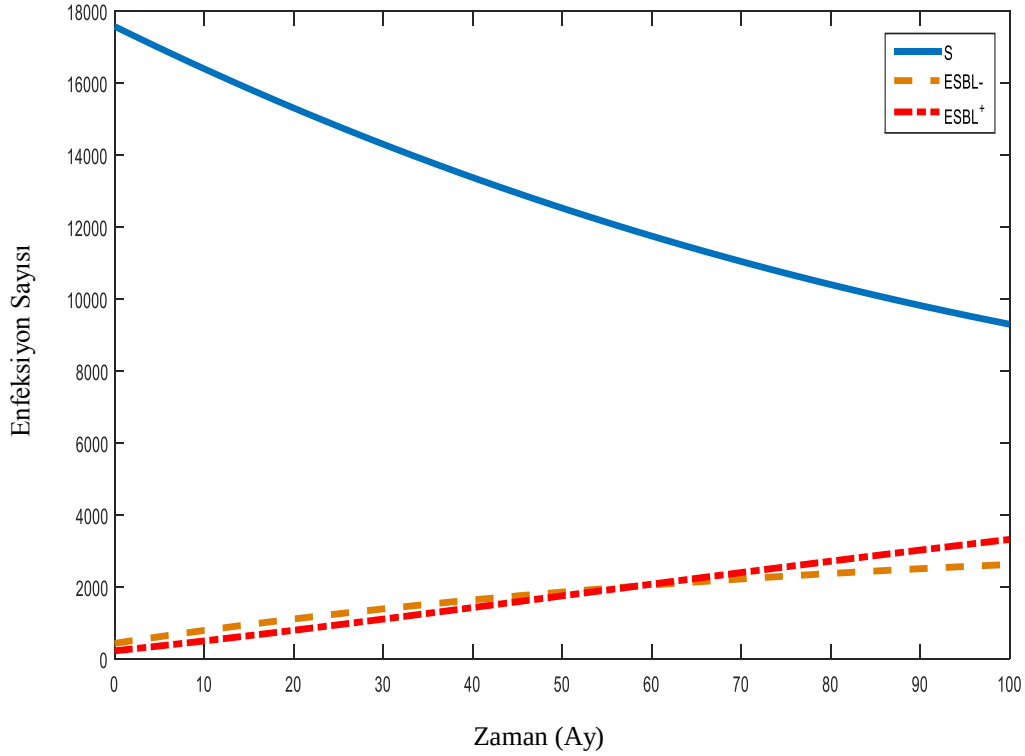
$$R_{0,E^-} = \frac{\Lambda \delta_1}{\mu(c\beta_1 + (1-c)\beta_3 + \mu)} = 1,998331$$

$$R_{0,E^+} = \frac{\Lambda \delta_2}{\mu(\beta_2 + \mu)} = 2,342165$$

* R_0 değerlerine göre $GSBL^-$ ve $GSBL^+$ *Klebsiella* enfeksiyonları hastanede yayılma eğilimi göstermektedir.

Hem R_{0,E^+} hem de $R_{0,E^-} > 1$ olduğundan, hem dirençli ($GSBL^+$) hem de dirençli olmayan ($GSBL^-$) suşları için hastanede endemikler olacağı görülmektedir.

Bununla birlikte, R_{0,E^+} değeri R_{0,E^-} 'den daha büyüktür, bu nedenle dirençli grup, Şekil 10'da görülebileceği gibi diğer gruptan daha tehlikelidir.



Şekil 10. $ESBL^-$ ve $ESBL^+$ *K. pneumoniae* dinamikleri.

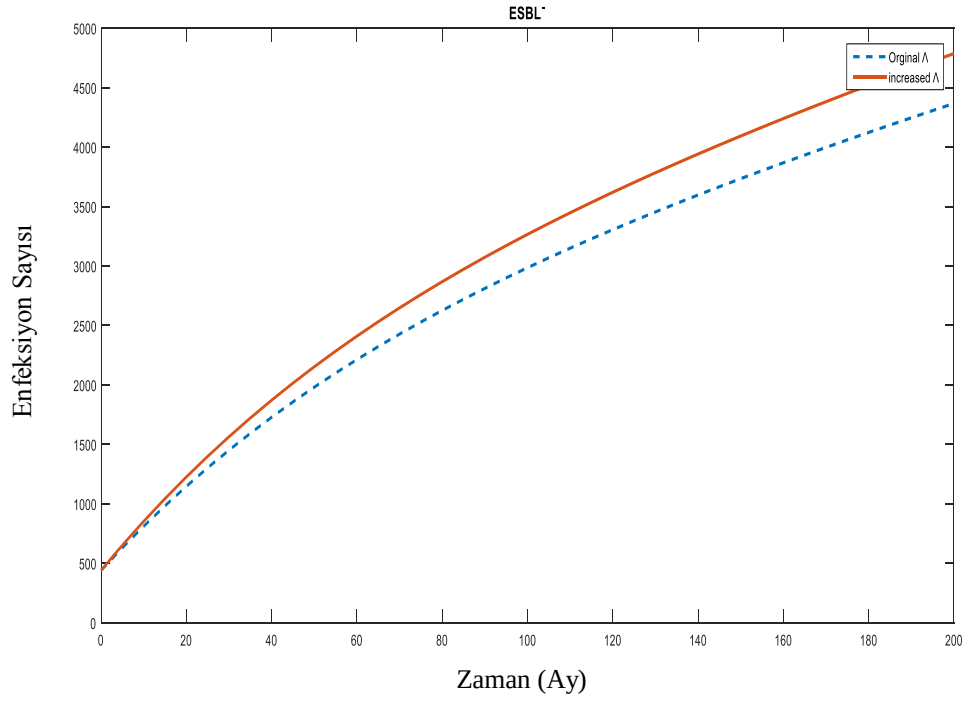
4.3. R_0 'nun Duyarlılık Analizi

Her model parametresinin R_0 üzerindeki etkisini göstermek için yerel duyarlılık analizi kullanılmıştır. Hesaplanan duyarlılık değerleri Tablo 4'de gösterilmektedir.

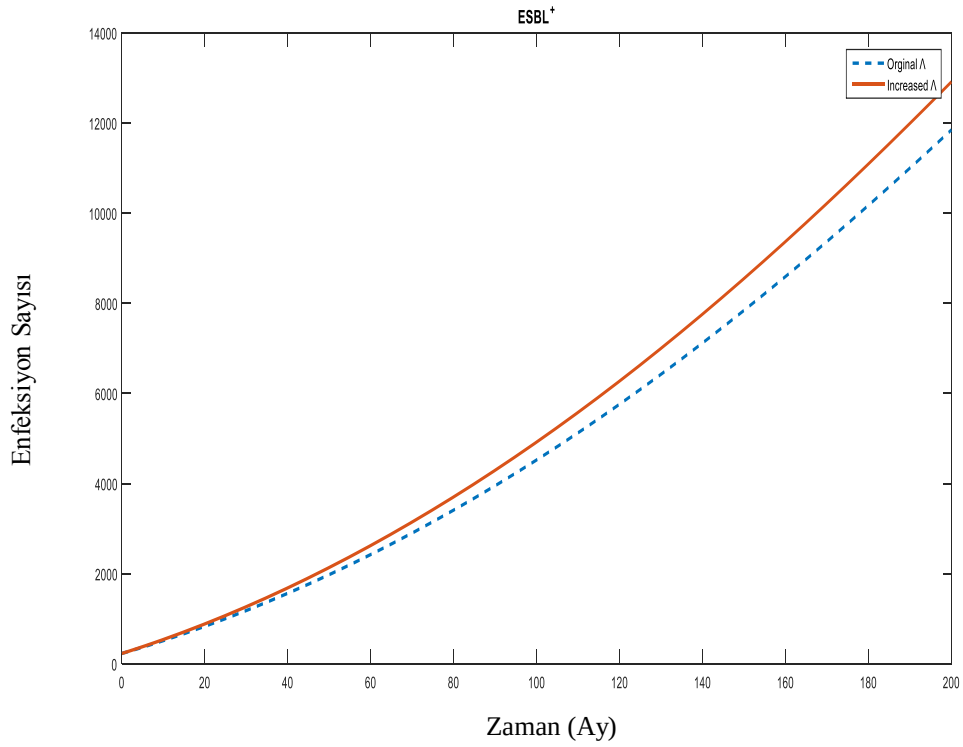
Tablo 4. Duyarlılık değerleri.

Duyarlılık	Duyarlılık Değerleri
$\Omega_{\Lambda}^{R_0,ESBL^-}$	1
$\Omega_{\delta_1}^{R_0,ESBL^-}$	1
$\Omega_c^{R_0,ESBL^-}$	-0,642
$\Omega_{\beta_1}^{R_0,ESBL^-}$	-0,890
$\Omega_{\beta_3}^{R_0,ESBL^-}$	-0,106
$\Omega_{\mu}^{R_0,ESBL^-}$	-1,003
$\Omega_{\Lambda}^{R_0,ESBL^+}$	1
$\Omega_{\delta_2}^{R_0,ESBL^+}$	1
$\Omega_{\beta_2}^{R_0,ESBL^+}$	-0,997
$\Omega_{\mu}^{R_0,ESBL^+}$	-1,002

Tablo 4, herhangi bir Λ , δ_1 veya δ_2 oranının % 10 arttırılmasının (sırasıyla azaltılmasının) R_0 değerini % 10 arttıracağını (sırasıyla azaltacağını) gösterir. c değerini % 10 arttırmak (sırasıyla azaltmak) R_0 değerini yaklaşık olarak % 6 azaltır (sırasıyla artırır). β_1 değerini % 10 arttırmak (sırasıyla azaltmak) R_0 değerini yaklaşık olarak % 9 azaltır (sırasıyla artırır). β_2 değerini % 10 arttırmak (sırasıyla azaltmak), R_0 değerini yaklaşık olarak % 10 azaltır (sırasıyla artırır). β_3 değerini %10 arttırmak (sırasıyla azaltmak), R_0 değerini yaklaşık % 1 oranında azaltacaktır (sırasıyla arttıracaktır). μ değerini % 10 arttırmak (sırasıyla azaltmak), R_0 değerini yaklaşık % 10 azaltır (sırasıyla artırır). Parametrelerin grafiksel açıklamaları, Şekil 11-17 'de gösterilmektedir.

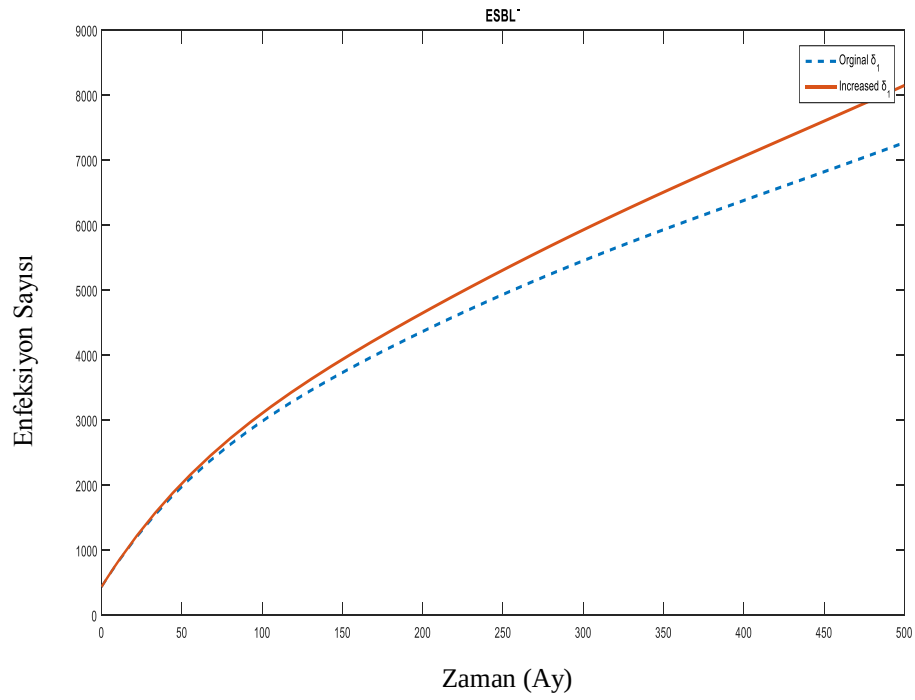


a. GSBL⁻ enfeksiyon sayısındaki λ varyasyonunun etkisi

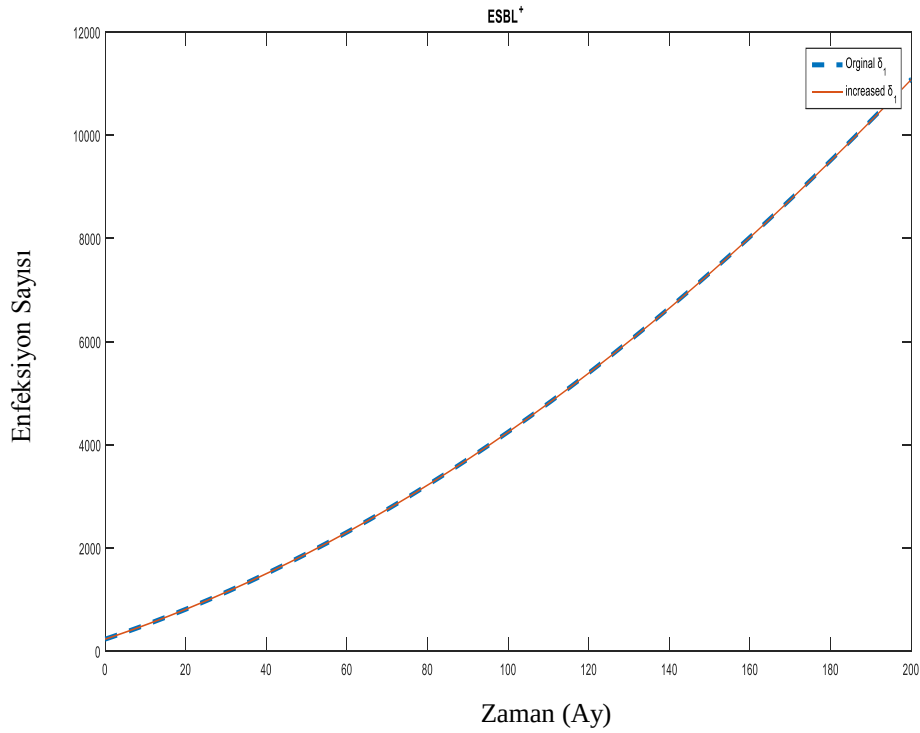


b. GSBL⁺ enfeksiyon sayısındaki λ varyasyonunun etkisi

Şekil 11. GSBL⁻ ((a) 'da) ve GSBL⁺ ((b)' de) enfekte birey sayısı, Tablo.3 'deki orijinal parametre değerlerine göre model kullanılarak λ parametresinde % 10'luk bir artışla tahmin edilmektedir.

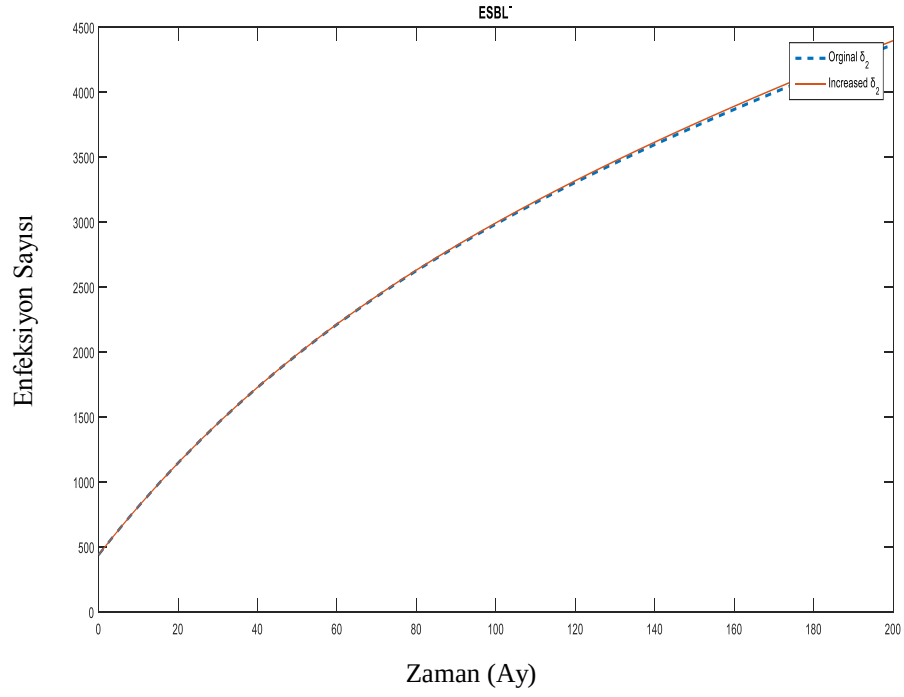


a. GSBL⁻ enfeksiyon sayısındaki δ_1 varyasyonunun etkisi

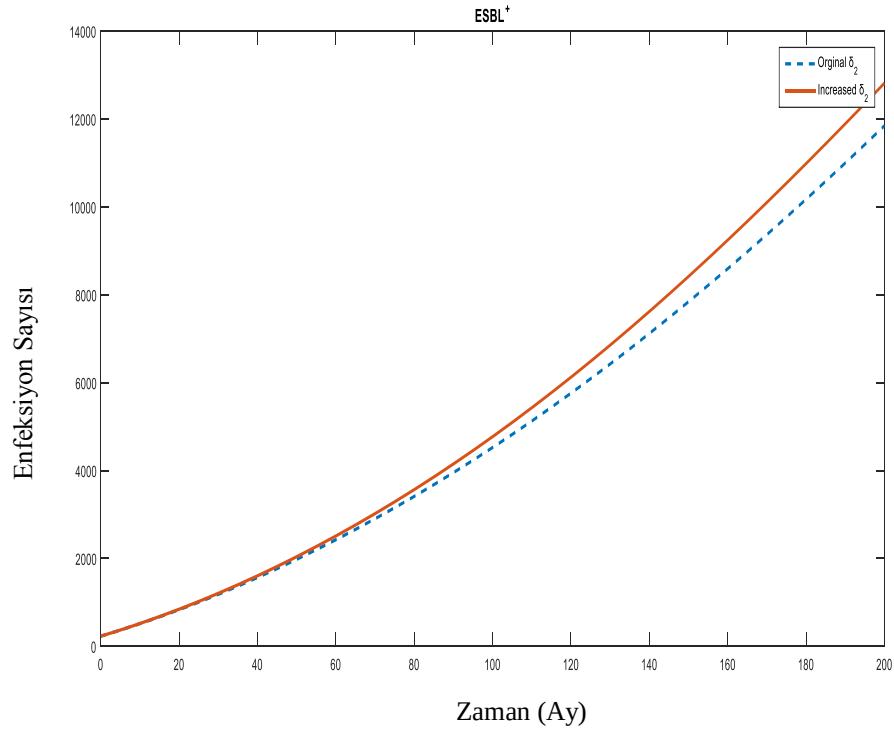


b. GSBL⁺ enfeksiyon sayısındaki δ_1 varyasyonunun etkisi

Şekil 12. GSBL⁻ ((a) 'da) ve GSBL⁺ ((b)' de) enfekte birey sayısı, Tablo.3 'deki orijinal parametre değerlerine göre model kullanılarak δ_1 parametresinde % 10'luk bir artışla tahmin edilmektedir.

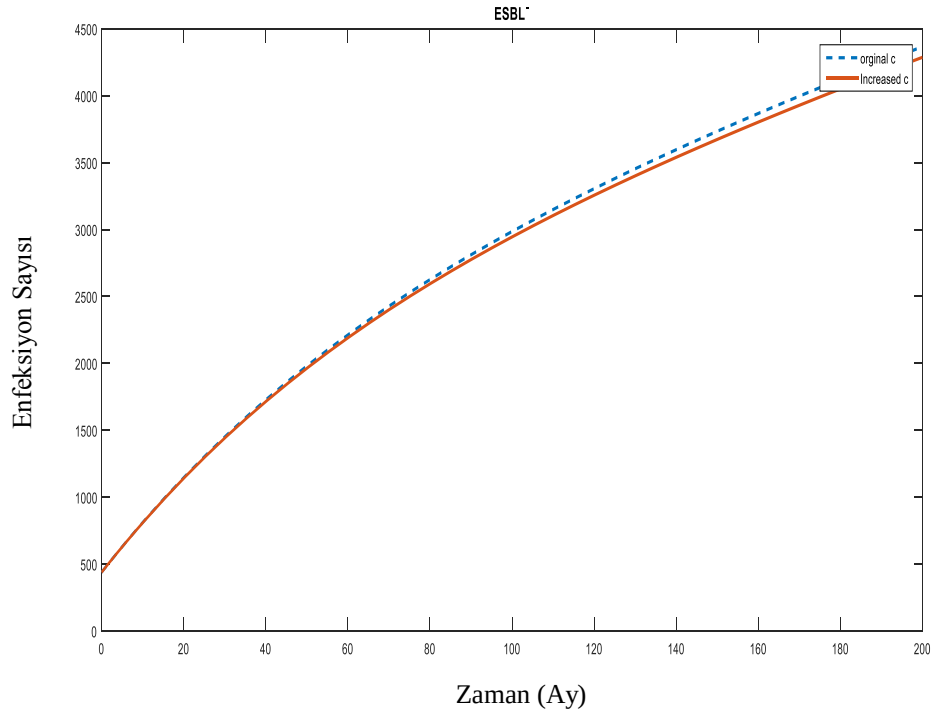


a. GSBL⁻ enfeksiyon sayısındaki δ_2 varyasyonunun etkisi

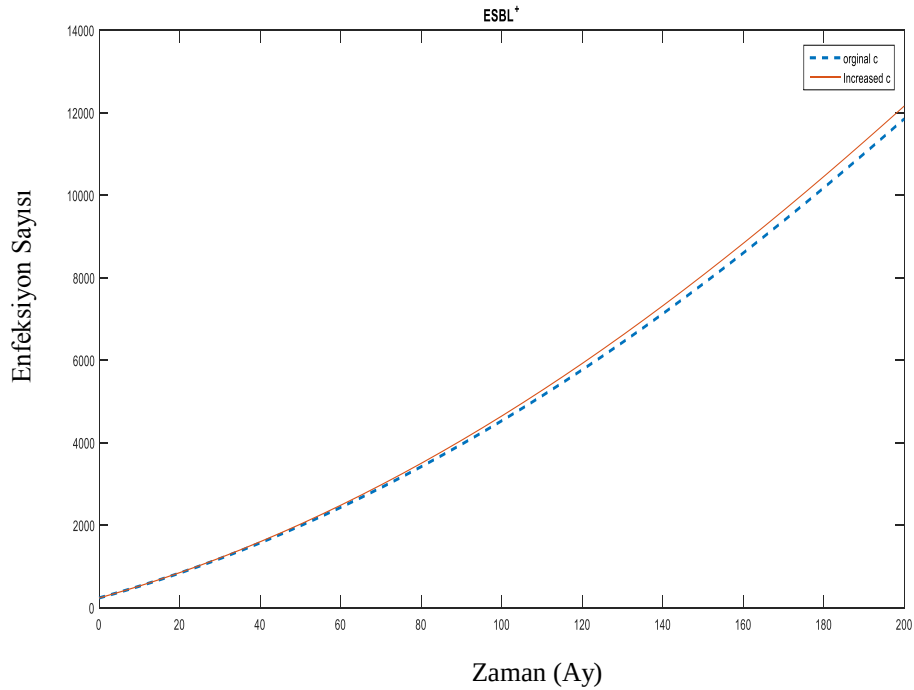


b. GSBL⁺ enfeksiyon sayısındaki δ_2 varyasyonunun etkisi

Şekil 13. GSBL⁻ ((a) 'da) ve GSBL⁺ ((b)' de) enfekte birey sayısı, Tablo.3 'deki orijinal parametre değerlerine göre model kullanılarak δ_2 parametresinde % 10'luk bir artışla tahmin edilmektedir.

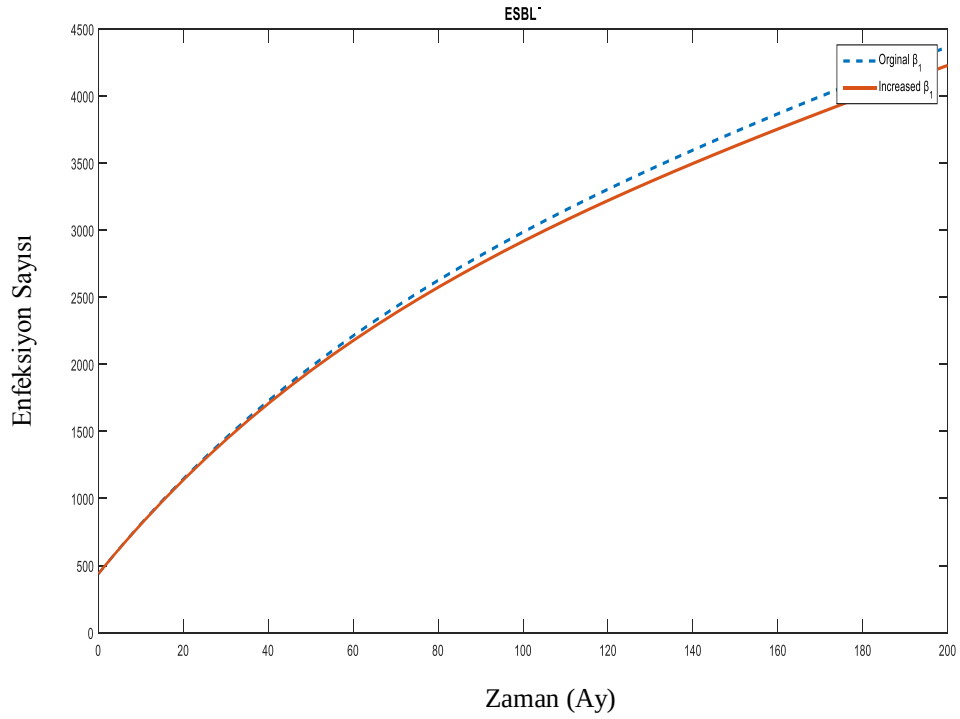


a. GSBL⁻ enfeksiyon sayısındaki c varyasyonunun etkisi

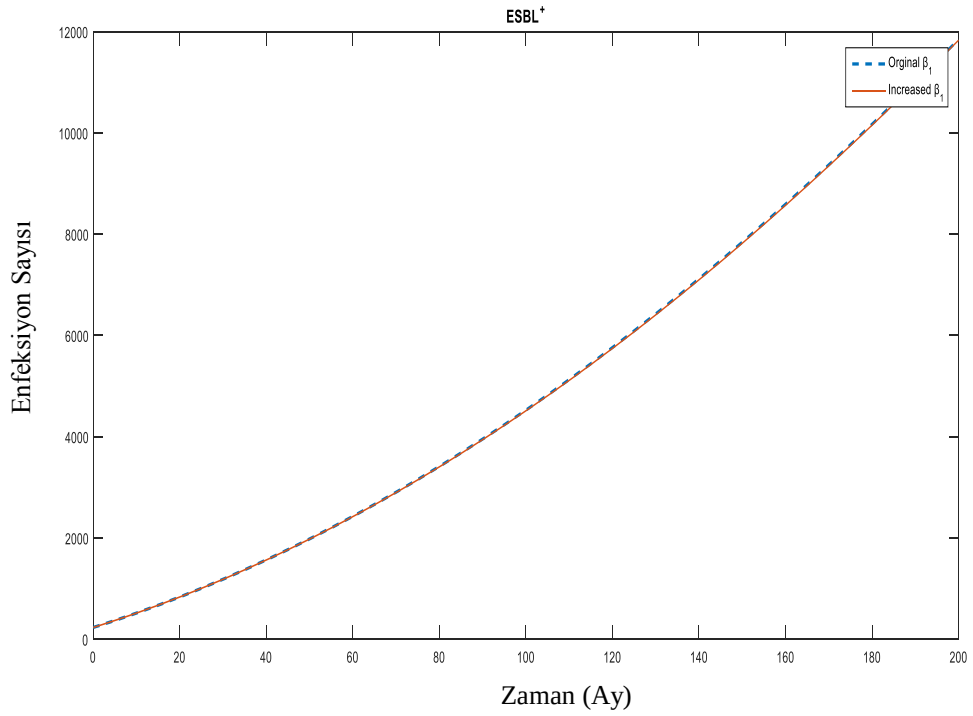


b. GSBL⁺ enfeksiyon sayısındaki c varyasyonunun etkisi

Şekil 14. GSBL⁻ ((a) 'da) ve GSBL⁺ ((b)' de) enfekte birey sayısı, Tablo.3 'deki orijinal parametre değerlerine göre model kullanılarak c parametresinde % 10'luk bir artışla tahmin edilmektedir.

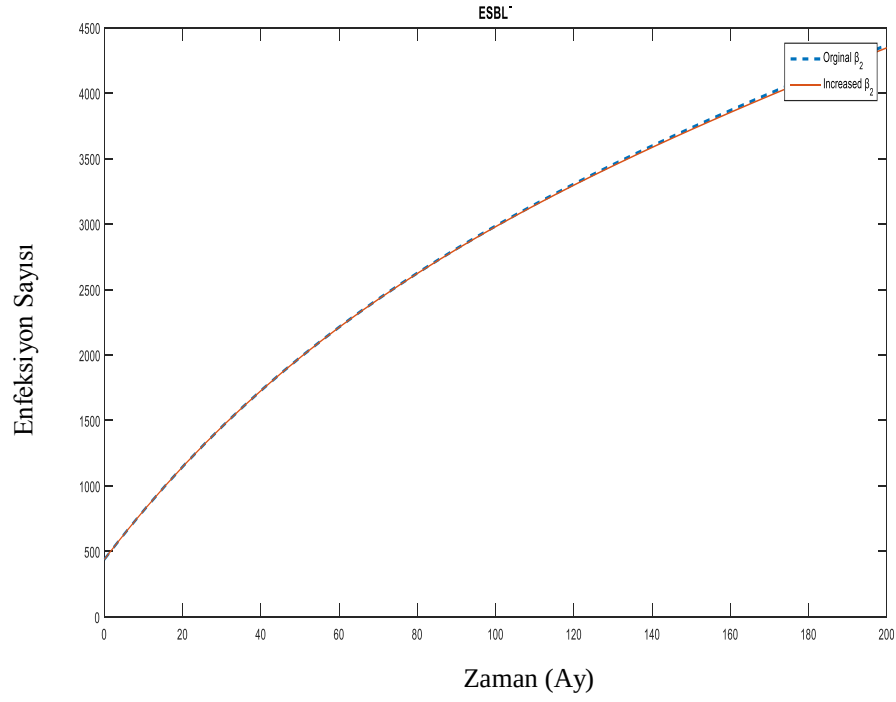


a. GSBL⁻ enfeksiyon sayısındaki β_1 varyasyonunun etkisi

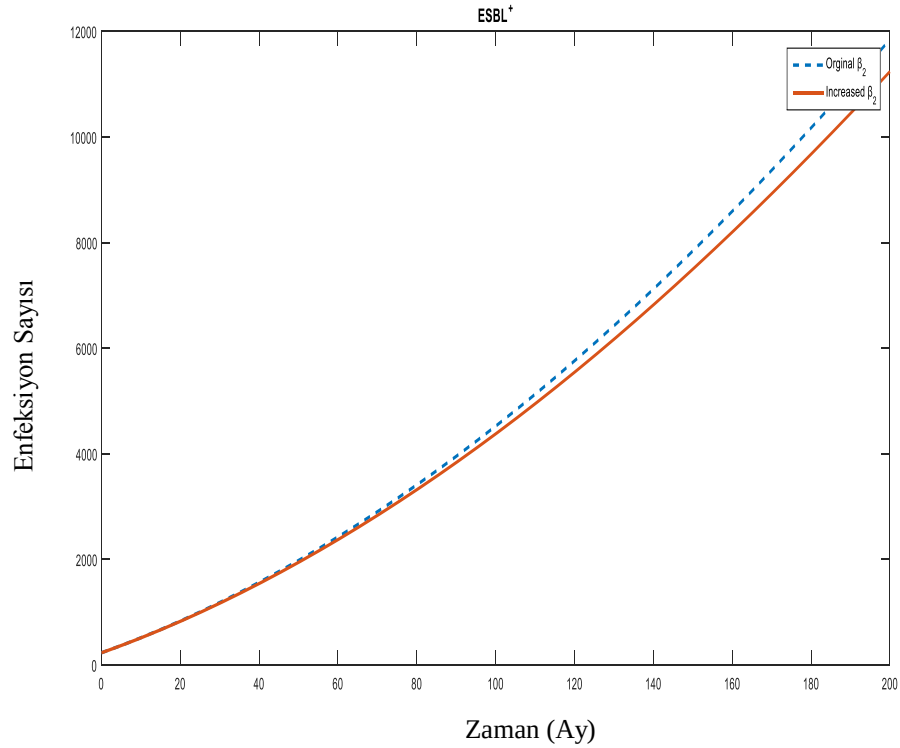


b. GSBL⁺ enfeksiyon sayısındaki β_1 varyasyonunun etkisi

Şekil 15. GSBL⁻ ((a) 'da) ve GSBL⁺ ((b)' de) enfekte birey sayısı, Tablo.3 'deki orijinal parametre değerlerine göre model kullanılarak β_1 parametresinde % 10'luk bir artışla tahmin edilmektedir.

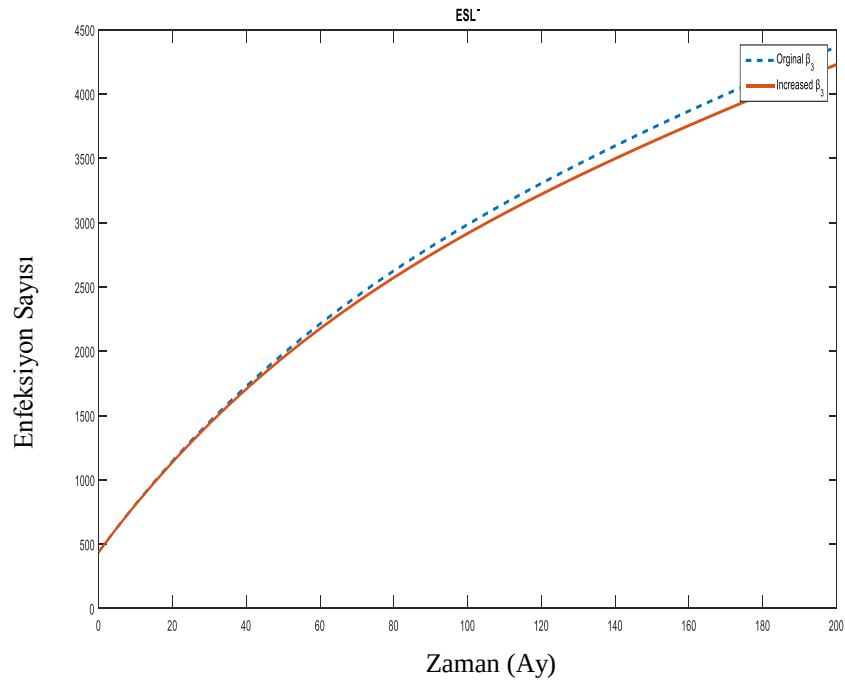


a. GSBL⁻ enfeksiyon sayısındaki β_2 varyasyonunun etkisi

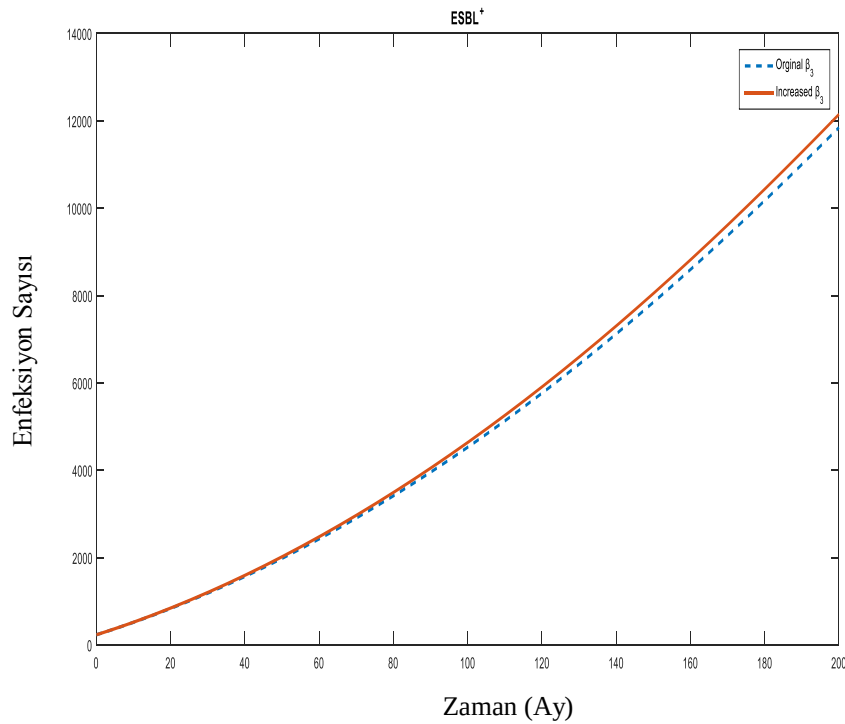


b. GSBL⁺ enfeksiyon sayısındaki β_2 varyasyonunun etkisi

Şekil 16. GSBL⁻ ((a) 'da) ve GSBL⁺ ((b)' de) enfekte birey sayısı, Tablo.3 'deki orijinal parametre değerlerine göre model kullanılarak β_2 parametresinde % 10'luk bir artışla tahmin edilmektedir.



a. $GSBL^-$ enfeksiyon sayısındaki β_3 varyasyonunun etkisi

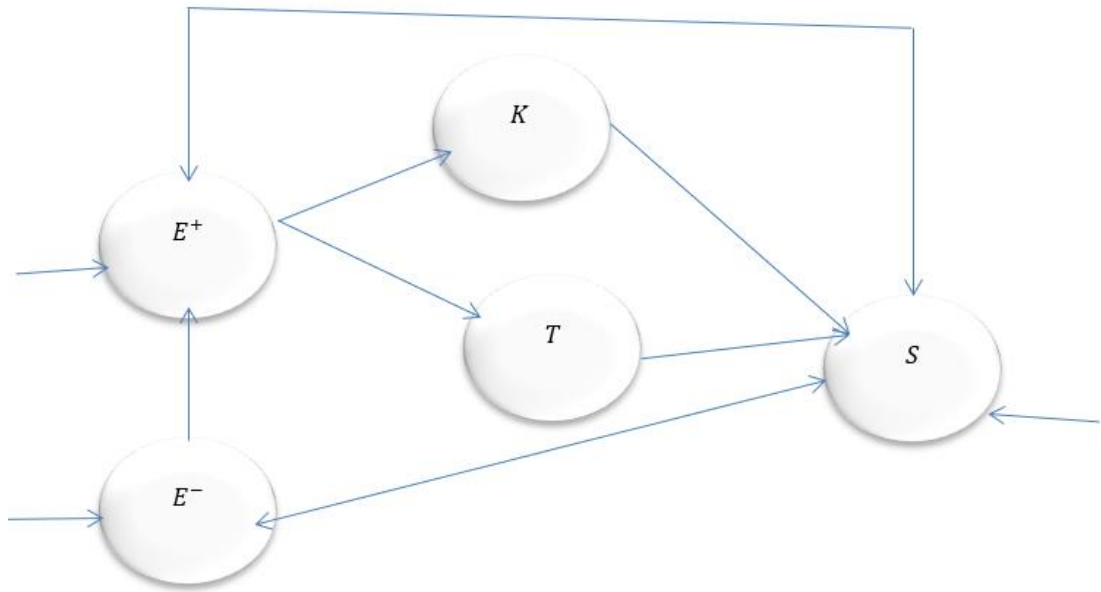


b. $GSBL^+$ enfeksiyon sayısındaki β_3 varyasyonunun etkisi

Şekil 17. $GSBL^-$ ((a) 'da) ve $GSBL^+$ ((b)' de) enfekte birey sayısı, Tablo.3 'deki orijinal parametre değerlerine göre model kullanılarak β_3 parametresinde % 10'luk bir artışla tahmin edilmektedir.

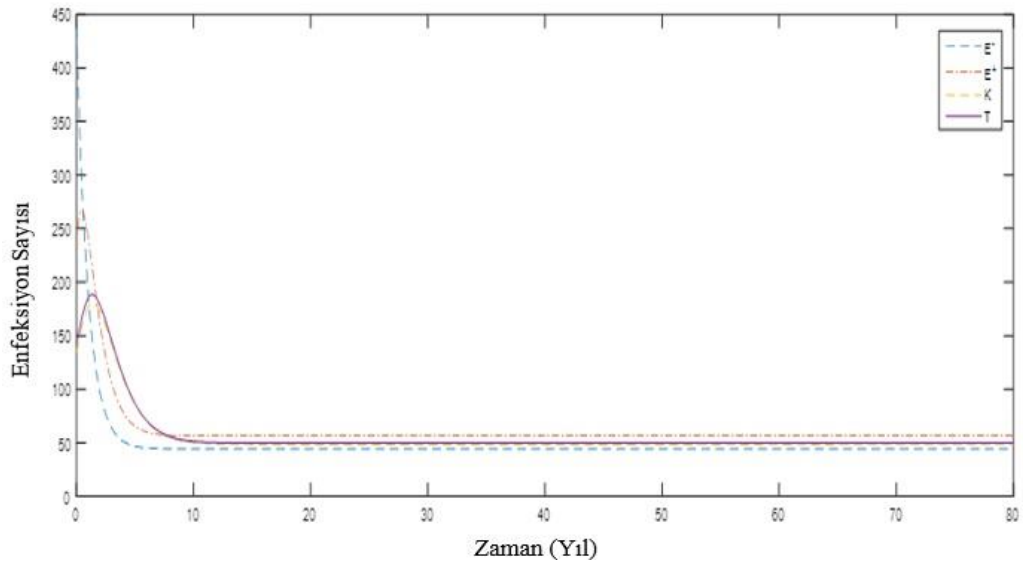
4.4. Karbapenem ve Piperasilin-Tazobaktam'ın Duyarlılık Modeli

GSBL olmayan (E^-) *K. pneumoniae* ve GSBL üreten (E^+) *K. pneumoniae*'nın SIS-tip modelinden yararlanılarak, GSBL üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan karbapenem (K) ve piperasilin-tazobaktam (T) antibiyotik gruplarının matematiksel uyarlamayla oluşturulmuş modeli, Şekil 18'de gösterilmiştir.



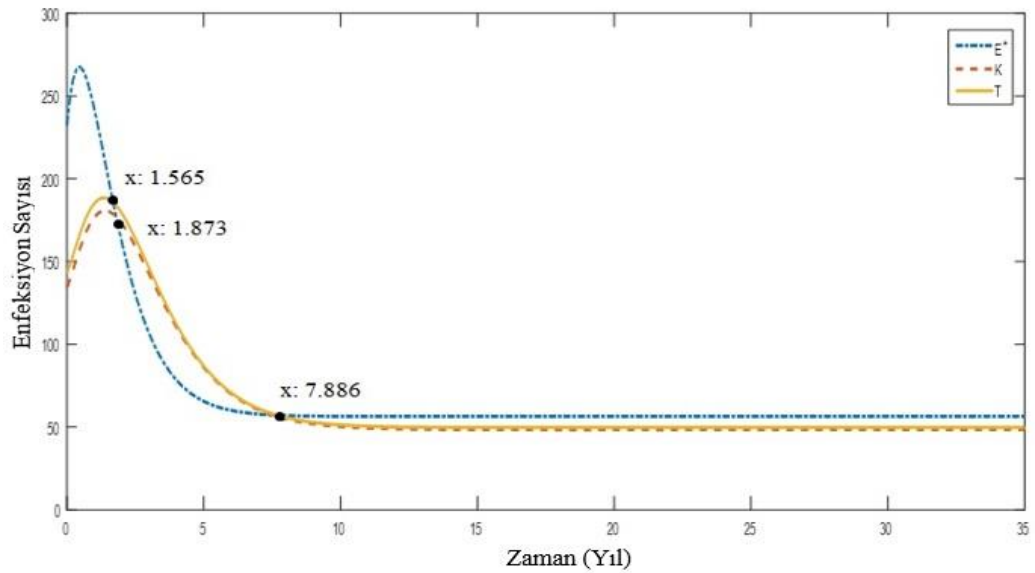
Şekil 18. GSBL⁻ ve GSBL⁺ *K. pneumoniae*'nın kompartman modeline, GSBL⁺'lerin tedavisinde kullanılan karbapenem (K) ve piperasilin-tazobaktam (T) antibiyotiklerinin uygulanması.

Hastaneden elde edilen verilerin model için oluşturulan diferansiyel denklem sistemine uygulanmasıyla Şekil 19'daki grafik elde edilmiştir. Grafikte, ilerleyen yıllarda karbapenem (K) ve piperasilin-tazobaktam (T) antibiyotik gruplarının GSBL olmayan (E^-) ve GSBL üreten (E^+) *K. pneumoniae* enfeksiyonlarına karşı etkinlik durumu gösterilmiştir.



Şekil 19. *K. pneumoniae*'nin kompartman modeline karbapenem (K) ve piperasilin-tazobaktam (T) antibiyotiklerinin kullanılmasıyla elde edilen verinin eklenmesi sonucu oluşan ilerleyen yıllara yönelik duyarlılık grafiği.

2016-2019 yılları arasında tespit edilen GSBL⁺ *K. pneumoniae* hastalarına karbapenem ve piperasilin-tazobaktam antibiyotiklerinin tedavi olarak verilmesi sonucunda elde edilen veriler, modelin diferansiyel denklem sistemine uygulanarak aşağıdaki grafik elde edilmiştir.



Şekil 20. Karbapenem (K) ve piperasilin-tazobaktam (T) antibiyotiklerinin GSBL üreten (E^+) *K. pneumoniae* enfeksiyonları üzerinde ilerleyen yıllardaki etkinliği.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, GSBL olmayan (GSBL⁻) ve GSBL üreten (GSBL⁺) *K. pneumoniae* suşlarının ilerleyen yıllarda hastane ortamındaki yayılımını değerlendirmek için gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda, *K. pneumoniae*'nin bulaşma dinamiklerine bağlı olarak SIS tipi bir model oluşturulmuştur. Yeni nesil matris yöntemi kullanılarak R_0^{E+} ve R_0^{E-} temel çoğalma sayıları hesaplanmıştır. Bunlara ek olarak, modelin her parametresinin R_0 üzerindeki etkisini göstermek için yerel duyarlılık analizi kullanılmıştır.

Temel çoğalma sayısı (R_0), belirli bir popülasyonda bir hastalığın yayılma potansiyelinin ölçümüdür. Bir popülasyon, belirli bir hastalığa karşı bağışıklığın yokluğunda enfekte bir birey tarafından bir hastalıkla karşı karşıya kalırsa, ortalama olarak ikincil vakaların oluşumu R_0 olarak tanımlanır (Bawa ve diğ., 2013).

$R_0 < 1$, enfekte bir bireyin, enfeksiyon döneminde ortalama olarak birden az yeni vakaya neden olabileceği olarak tanımlanmaktadır. Sonuç olarak enfeksiyon yok olur ve yayılmaz. Bu durumda, hastalıksız denge yerel olarak asimptotik olarak karardır. Öte yandan, $R_0 > 1$, herhangi bir enfekte bireyin ortalama olarak birden fazla yeni vakaya neden olabileceği ve böylece enfeksiyonun yayılabilmesi, dolayısıyla da bir endemik olasılığın göstergesi olacağı şeklinde tanımlanmaktadır. Bu durumda, hastalıksız denge yerel olarak asimptotik olarak istikrarsızdır (Lauko, 2006).

Hastaneden toplanan verilerden hesaplanan model parametrelerine göre R_0^{E-} yaklaşık olarak 1.998 ve R_0^{E+} yaklaşık olarak 2.342 bulunmuştur. Her iki R_0 değerinin de > 1 olması, hastanede her iki suşun da yayılma ihtimalinin olmasıyla birlikte endemiğe sebep olabileceklerini göstermektedir. Bununla birlikte, R_0^{E+} değerinin daha büyük olması, duyarlı bireylerin (S) ve GSBL⁻ *K. pneumoniae* ile enfekte olan bireylerin GSBL⁺ suşları edinmesinin, GSBL⁻ *K. pneumoniae* suşlarını edinmeye duyarlı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarının antibiyotiklere dirençli olmaları ve tedavi seçeneklerini sınırlamaları nedeniyle tedavilerinin GSBL olmayanlara göre daha zor olmasına bağlanabilir. Bu nedenle, GSBL üreten suşların enfeksiyonları daha kalıcıdır ve bu da onları GSBL olmayan suşlardan daha yüksek riskli hale

getirmektedir. Konjugasyon veya transformasyon yoluyla suşlar arasında direnç genleri aktarılabilir (Vaidya, 2011). Ayrıca, *K. pneumoniae*'nin GSBL üreten suşlarının, yüzeylere yapışmayı destekleyen, antibiyotiklerin aktivitesini önleyen ve ortadan kaldırılması zor olan biyofilmler üretebildiği de gözlenmiştir (Vuotto ve diğ., 2014; Surgers ve diğ., 2019).

R_0^{E-} değeri R_0^{E+} değerine kıyasla daha küçük olsa bile, birden büyük olduğu için temel çoğalma oranı kavramına göre oldukça yüksektir. *K. pneumoniae* fırsatçı bir patojen olarak, hastaların ve personelin gastrointestinal sisteminden ve ayrıca hastanedeki sağlık çalışanlarının ellerinden kolaylıkla yayılabilir. Bağışıklığı baskılanmış hastalar ve invaziv cihazları bulunan hastaların *K. pneumoniae* enfeksiyonlarına yakalanma riski daha yüksektir. Antibiyotik kullanımı ve hastanede kalış süresi de nozokomiyal *Klebsiella* kolonizasyonunu arttırmakla birlikte antibiyotik seçici baskısı altında direnç kazanarak GSBL olmayan suşların GSBL üreten suşlara dönüşme olasılığını arttırmaktadır (Podschun ve Ullmann, 1998; Navon-Venezia ve diğ., 2017).

2016-2019 yılları arasında Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'nden elde edilen veriler oluşturulan matematiksel modele uygulanmıştır. GSBL olmayan ve GSBL üreten suşların dinamikleri Şekil 10'da gösterilmektedir. Grafiğe göre, şu anda, GSBL üreten suşların sayısı, GSBL olmayan suşlardan daha azdır. Bununla birlikte, zaman ilerledikçe, GSBL üreten suş sayısı, kırkinci ayda GSBL olmayan suşların sayısına yaklaşmaktadır. Bu noktadan itibaren, GSBL üreten suşlar ve GSBL olmayan suşlardan oluşan enfeksiyon sayısı otuz ay boyunca yaklaşık olarak devam edecek gibi görülmektedir. Yetmişinci ayda, GSBL üreten suşlar kademeli olarak artmaya başlayacak ve GSBL olmayan suşları geride bırakacaktır. Böyle bir tablo, kırk ay içinde GSBL üreten suşların yükselişe geçeceğini, dolayısıyla antibiyotik direncinin ve dirençli patojenlerin tedavisindeki zorlukların artacağını göstermektedir. Bunlara bağlı olarak, tedavi zor olacağından hastalık ve ölüm oranları da tedavi maliyetleri ile birlikte artacaktır. İki buçuk yıl boyunca GSBL olmayan ve GSBL üreten suşların neden olduğu enfeksiyonların eşdeğer görülmesi beklenirken, yaklaşık 6 yıl sonra GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlar GSBL olmayan *K. pneumoniae* enfeksiyonlarını aşacaktır.

Böyle bir durumdan kaçınmak adına, GSBL üreten suşların yayılmasını önlemek için hastanenin enfeksiyon kontrol komitesi tarafından önlemler alınmalıdır. GSBL üreten *K. pneumoniae* ile enfekte olmuş veya kolonize olmuş hastalara nasıl bakılacağı konusunda sağlık çalışanlarına eğitim verilmesi önemlidir. Sanitasyon, dezenfeksiyon ve sterilizasyon, bu tür hasta odalarına ve tıbbi cihazlara doğru şekilde uygulanmalıdır. Terapötik uygulamaların etkili olabilmesi için hastaların direnç profillerinin antimikrobiyal duyarlılık testleri yapılarak takip edilmesi gerekmektedir.

Navon-Venezia ve arkadaşlarının 2017'de gerçekleştirdikleri benzer bir çalışmada 2005 ile 2015 yılları arasında *K. pneumoniae*'nin direnç oranlarının yıllar içinde istikrarlı bir şekilde arttığı görülmektedir. Çalışma, üçüncü kuşak sefalosporinler, aminoglikozitler, florokinolonlar ve karbapenemler dahil olmak üzere dört antibiyotik sınıfına karşı gerçekleştirilmiş ve ülkeler arasında direnç oranlarının değişiklik gösterdiği görülmüştür (Navon-Venezia ve diğ., 2017).

Bir enfeksiyonun yayılması durumunda, hangi parametrenin R_0 değerini düşürmede en etkili olacağını belirlemek için duyarlılık analizi kullanılmaktadır. Kontrol noktalarının belirlenmesi, enfeksiyon kontrol komitesini hangi durumlarda daha fazla dikkat edilmesi gerektiği konusunda aydınlatmaktadır. Bu çalışmada modelin duyarlılık analizi için tüm artışlar % 10 olarak hesaplanmıştır. Hastaneye yatış oranlarının (λ), GSBL olmayan *K. pneumoniae* ile duyarlı bireylerin bulaşma (δ_1) ve GSBL üreten *K. pneumoniae* ile duyarlı bireylerin bulaşma (δ_2) oranlarının artması, R_0 değerini % 10 arttırdığını göstermektedir.

Fırsatçı bir patojen olarak *K. pneumoniae*, idrar yolu enfeksiyonlarına, pnömoniye, yara enfeksiyonlarına, abdominal enfeksiyonlara ve sepsisemiye neden olan tüm gram negatif enfeksiyonların üçte birini oluşturmaktadır (Navon-Venezia ve diğ., 2017). Ayrıca *Klebsiella*, nekrotizan pnömoni, piyojenik karaciğer apseleri ve endojen endoftalmi gibi toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da rol oynar (Podschun ve Ullmann, 1998). Çoğu sağlık tesisinde neonatal sepsise neden olan en etkili ajanlar arasında yer almaktadır (Okomo ve diğ., 2019). GSBL üreten ve karbapenem dirençli *K. pneumoniae*, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kritik bir halk sağlığı tehdidi olarak kabul edilmesinin yanı sıra, yılda yalnızca Avrupa'da 7.000'den fazla ölüm ile 90.000'den fazla enfeksiyona neden olmaktadır (DSÖ, 2017; Cassini

ve diğ., 2019). Böylesine yüksek bir oran ve çeşitlilikteki enfeksiyonlar kesinlikle R_0 değerlerinin artmasına katkıda bulunur. Bir nozokomiyal patojen olmasının yanı sıra, birçok çevresel ve konakçı ile ilişkili nişlerde bulunabildiğinden, geniş fenotipik ve genetik çeşitlilik sergileyebilir (Wyres ve diğ., 2020). Bu durum, *Klebsiella* enfeksiyonlarının daha kolay edinilmesini sağlamaktadır.

Herhangi bir ilacın (c) GSBL olmayan *Klebsiella* enfeksiyonlarına uygulanmasının, GSBL olmayan *K. pneumoniae*'nin neden olduğu enfeksiyonların R_0 değerini yaklaşık olarak % 6 oranında düşürdüğü görülmektedir (Şekil 14a). Bununla birlikte, ilaca karşı oluşturulan direnç olasılığını da hesaba katarak, GSBL üreten *Klebsiella* enfeksiyonlarının R_0 değeri, ilaca dirençli suşlara ve devam eden enfeksiyonlarla sonuçlanan sınırlı tedavi seçeneklerine bağlı olarak artmış şekilde görülmektedir (Şekil 14b).

Florokinolonlar geniş spektrumlu antibiyotikler olduğundan, gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisi için yaygın olarak kullanılmıştır. GSBL'lerin ayrıca sıklıkla florokinolonlara karşı direnç mekanizmalarına aracılık ettiği bulunmuştur (Paterson ve diğ., 2000). Buna bağlı olarak florokinolon direnci ortaya çıkmış ve bu nedenle de üçüncü kuşak sefalosporinler ampirik tedavinin seçimi haline gelmiştir. Ne yazık ki, toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı enfeksiyonların tedavisi için kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinlere GSBL üreten suşların direnç gösterdiği görülmüştür (Vardakas ve diğ., 2012). Bunlara bağlı olarak da, GSBL olmayan enfeksiyonların tedavisi için ampirik tedavi seçeneklerinin dikkatle seçilmesi gerektiği söylenebilir. Toplumla ilişkili enfeksiyonlar için bölgesel direnç oranları ve hastalar için üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç kazanmaya yönelik risk faktörleri dikkate alınmalıdır. Salzar-Vizcaya ve arkadaşlarının 2019'da yaptıkları çalışmada, antimikrobiyal tüketimini azaltmayı amaçlayan halk sağlığı müdahalelerinin GSBL üreten *K. pneumoniae* prevalansını etkili bir şekilde azalttığı gözlemlenmiştir (Salzar- Vizcaya ve diğ., 2019). Antibiyotik kullanımı, duyarlı bakterileri öldürerek ve dirençli bakterilerin hayatta kalmasına ve ardından çoğalmasına izin vererek seçici baskıya yol açabilir. Bu nedenle, GSBL dışı enfeksiyonları tedavi ederken, seçici antimikrobiyal baskıdan

kaçınılmalıdır. GSBL üreten enfeksiyonların tedavisi için uygun ilacın seçilmesi çok önemli olup, hastalığın şiddetine göre doz ve süre takip edilmelidir.

Çalışmamızın duyarlılık analizi ayrıca göstermiştir ki, GSBL olmayan *K. pneumoniae* enfeksiyonlarından duyarlı kişilere (β_1) dönüşme (iyileşme) oranının artması R_0 değerini yaklaşık olarak % 9 oranında düşürmüştür (Şekil 15a). Öte yandan, GSBL üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarından duyarlı kişilere dönüşme (iyileşme) oranını arttırmak (β_2), R_0 değerini yaklaşık olarak % 10 düşürmektedir (Şekil 16b). Enfeksiyonların tedavisinin R_0 değerlerini düşürmesi beklenildiğinden, daha yüksek R_0^{E+} değeri ile tutarlı olarak GSBL üreten suşların tedavisinin yayılmayı azaltmada %1’lik bir farkla daha etkili olduğu görülmektedir. Enfeksiyonlardan başarılı bir şekilde iyileşme sürecine düzgün antibiyotik uygulaması eşlik etmektedir, bu nedenle antibiyotik kullanımının etkinliği bu noktada kritik bir faktördür.

Antibiyotik kullanımı haricinde, GSBL olmayan enfeksiyonlardan GSBL üreten enfeksiyonlara bulaşma oranının arttırılması, GSBL olmayan suşların R_0 değerini yaklaşık % 1 azalttığı görülmektedir (Şekil 17a). Bu durum, ters orantılı bir şekilde, GSBL üreten enfeksiyonların R_0 değerinin artacağını göstermektedir (Şekil 17b). Hastane ortamı, sağlık çalışanlarının elleri, tıbbi cihazlar ve kolonize veya enfekte hasta odaları GSBL üreten suşların edinilmesi için birçok risk faktörü teşkil etmektedir. Bu enfeksiyonlar nozokomiyal olarak ortaya çıktığı için hastane florası ve hastaların bakteriyolojik sürveyansı sık sık takip edilmelidir. Kontaminasyonun yanı sıra, GSBL üreten suşlar, genlerin spontan mutasyonları ile de oluşabilirler (Salverda ve diğ., 2017). Ayrıca, plazmidler ve transpozonlar gibi hareketli genetik elementler aracılığıyla diğer suşlar, türler veya cinsler tarafından direnç genleri aktarılabilir (Woodford ve diğ., 2011). Yapılan bir çalışmada, hastanede doğru el hijyeni uygulamalarının GSBL üreten *K. pneumoniae* yayılmasını azaltmada etkili olduğu görülmüştür (Duval ve diğ., 2019).

GSBL⁻ ve GSBL⁺ *K. pneumoniae*’nın kompartman modeli (Şekil 9) geliştirilerek, GSBL⁺ *K. pneumoniae* hastalarına karbapenem ve piperasilin-tazobaktam (PTZ) antibiyotiklerinin tedavi olarak verilmesi sonucunda elde edilen veriler uygulanmış ve Şekil 20’deki grafik elde edilmiştir. Bu grafiğe göre, 1.5 yıldan sonra yaklaşık 6 yıl boyunca GSBL⁺ *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisi için

karbapenemler ve piperasilin-tazobaktamın etkili olmaya devam edeceği görülmektedir. Yaklaşık 7.5 yıldan sonra ise, bu iki grup antibiyotiğin GSBL⁺ *K. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde yetersiz kalacağı (direncin artacağı) ve başka grup antibiyotiklere de ihtiyaç duyulacağı, karbapenem ve PTZ'yi temsil eden çizgilerin GSBL⁺ enfeksiyonları temsil eden çizginin altında kalmasıyla gözlemlenmektedir (Şekil 20).

PTZ, GSBL üreten mikroorganizma enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlere önemli alternatiflerden biridir. Giderek artan sayıda çalışma, PTZ'nin karbapenemler kadar etkili olabileceğini göstermektedir (Ayhan ve diğ., 2020; Sharara ve diğ., 2020; Tullos ve diğ., 2020). GSBL üreten bakteriler tarafından üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere karşı oluşturulan direnç, mevcut antibiyotiklerin kullanılabilirliği açısından zorluklar oluşturmaktadır. Giderek yaygınlaşan bu enfeksiyonların karbapenemlerle tedavisi, karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, piperasilin-tazobaktam gibi karbapenem grubu antibiyotikleri tutumlu şekilde kullanmayı teşvik edici beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü (BL/BLI) kombinasyonları bu tür enfeksiyonlar için düşünülmektedir. GSBL'yi barındıran *Enterobacteriaceae* üyeleri genellikle PTZ'ye *in vitro*'da duyarlıdır (Harris ve Lye, 2019).

Öte yandan, etkili bir tedavi alternatifi olarak piperasilin-tazobaktam (PTZ) ile ilgili mevcut kanıtlar tartışmalıdır. Tullos ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş oldukları çalışmada, PTZ'nin karbapenemlerle benzer klinik yanıt oranına sahip olduğu görülmüştür. GSBL üreten *Enterobacteriaceae* kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda tedavi için kullanıldığında karbapenemlere kıyasla sonuçlarda çok da fark görülmediği belirtilmiştir. Daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasına ve kan dolaşımı enfeksiyonu gibi daha ciddi klinik gösteren hastalarda tercih edilen tedavinin karbapenemler olmasına rağmen, çalışma PTZ'nin yalnızca üriner bir kaynaktan GSBL ile ilişkili enfeksiyonları olan hastalarda etkili bir alternatif olabileceğini göstermektedir (Tullos ve diğ., 2020).

Sharara ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmada, PTZ'nin bakteriyemi haricinde, GSBL üreten organizmaların neden olduğu piyelonefritin tedavisi için karbapenem kullanımına uygun bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır

(Sharara ve diğ., 2020). Tamma ve arkadaşları da GSBL bakteriyemisinin tedavisinde PTZ'nin, karbapenem tedavisinden daha az etkin olduğunu ve invaziv GSBL enfeksiyonu riski yüksek olan hastalarda erken karbapenem tedavisinin düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Tamma ve diğ., 2015).

Tazobaktam ilavesinin, beta-laktamaz enzimlerinin piperasilin beta-laktam halkası üzerindeki hidrolize edici etkisini azaltmasına rağmen, yüksek konsantrasyonda bakteri mevcut olduğunda tazobaktamın aktivitesinin azaldığı (inokulum etkisi) gözlemlenmiştir (Lopez-Cerero ve diğ., 2010). Bu durum kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlerin PTZ'ye kıyasla neden daha etkili olduklarını açıklayabilir.

Şekil 20'deki grafiğe bakılacak olursa, PTZ'nin karbapenem kullanımına alternatif olarak değerlendirilmesine rağmen hem karbapenemlere hem de PTZ'ye yaklaşık 7.5 yıldan sonra eş zamanlı olarak direnç gelişeceği görülmektedir. GSBL⁺ *K. pneumoniae* enfeksiyonları için başka antibiyotik gruplarına ihtiyaç duyulacağı grafikten gözlemlenebilmekle birlikte, PTZ'nin (T) grafikte karbapenemin (K) üstünde izlenmesi, tedavilerde PTZ'nin karbapenemlerle kıyaslandığında daha etkili olmasının beklendiği şeklinde yorumlanabilir.

Belirli bir bakteride AmpC beta-laktamaz üretimi veya ek GSBL'ler gibi diğer beta-laktam direnci mekanizmalarının varlığı, bakteri ortamını daha da karmaşık hale getirerek PTZ'nin etkinliğini azaltır (Tamma ve diğ., 2015). PTZ antibiyotiklerinin GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üzerindeki etkinliği, üretilen enzimin çeşidine ve miktarına bağlıdır. Organizmalar birden fazla GSBL ürettiğinde, özellikle de bir AmpC beta-laktamaz barındırıyorsa PTZ'nin etkinliği azalabilmektedir. Ayrıca beta-laktamaz sınıfları arasında da etki farklılık göstermektedir (Pilmis ve diğ., 2017).

Diğer taraftan ise *Enterobacteriaceae*'nin karbapenemlere direnç gösterdiği üç ana mekanizma vardır: karbapenemazlar (NDM, KPC, VIM, OXA ve IMP gibi) tarafından karbapenemlerin enzimatik hidrolizi, bakteriyel hücreden aktif olarak karbapenemleri ekstrüde eden efflux pompalarının ekspresyonu ve bakteri hücre zarındaki değişikliklerle birlikte beta-laktamazların (AmpC) üretimi yoluyla dış zar

geçirgenliğinin azaltılması (OmpK35 ve OmpK36'daki porin mutasyonları) (Alizadeh ve diğ., 2020).

Yukarıdaki bilgilere dayanarak, PTZ'nin beta-laktamaz inhibitöründen (tazobaktam) dolayı, karbapenemleri etkileyen karbapenemaz, efflux pompaları ve porin mutasyonları gibi direnç mekanizmalarına karşı daha avantajlı bir konuma sahip olduğu söylenebilir. Bu durum da, PTZ'nin karbapeneme göre direnç mekanizmalarına karşı sahip olduğu avantaj sayesinde Şekil 20'deki grafikte GSBL⁺ *K. pneumoniae* enfeksiyonlarına karşı daha etkili olmasının bir sebebi olarak yorumlanabilir.

İnvaziv GSBL enfeksiyonu riski yüksek olan hastalarda karbapenem tedavisinin tercih edilmesi ve GSBL bakteriyemisinin tedavisinde PTZ'nin düşük tedavi oranı göz önünde bulundurulduğunda, ilerki yıllarda bu iki grup antibiyotığın GSBL⁺ enfeksiyonlara karşı gösterdikleri duyarlılık tablosunun çok iç acıcı olmadığı görülmektedir. Bu durumun engellenmesi için tedavi uygulamalarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Karbapenem dirençli bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için yeni ve alternatif çözümler sunmak kritik bir ihtiyaçtır. Karbapenem direncine karşı güncel tedavi yaklaşımı antimikrobiyal kombinasyon tedavisidir. Alternatif bir tedavi stratejisi, karbapenem/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının kullanılması olabilir.

Yeni beta-laktamaz inhibitörleri Avibaktam, Relebaktam ve Ca-EDTA ile karbapenemlerin, yani Meropenem'in kullanılmasının, klinik olarak yüksek oranda ilgili karbapenemazlar OXA-48, KPC-2 ve NDM'yi eksprese eden bakteriyel izolatlar arasında karbapenem duyarlılığını arttırdığı kanıtlanmıştır. Birlikte ele alındığında, *in vitro*, *in vivo* ve gen ekspresyonu verileri, OXA-48 ve KPC'ye karşı potansiyel hedefli terapötik seçenekler olarak sırasıyla Meropenem/Avibaktam ve Meropenem/Relebaktam'ın daha fazla araştırılmasını teşvik edici yöndedir (El Hafi ve diğ., 2019).

Birkaç çalışma, vaborbaktam'ın, KPC üreten *Enterobacteriaceae*'ye karşı karbapenem antibiyotiklerinin *in vitro* etkisini arttırdığını göstermiştir. Meropenem

ile kombinasyon halinde vaborbaktam, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmıştır. Enfeksiyon etkenlerinde direnç oluşumunu en aza indirmek için meropenem-vaborbaktam'ın akılcı kullanılması, bu yeni karbapenem-beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonunun uzun vadeli klinik kullanımı için temel bir stratejidir (Sun ve diğ., 2017).

6. SONUÇ

Şimdiye kadar ifade edilen her şeyi özetlemek gerekirse, antibiyotik kullanımının GSBL üreten *K. pneumoniae* suşlarının oluşumunda hastane içi bulaşmalar, yatay gen transferleri ve mutasyonlar gibi diğer faktörlere göre 6 kat daha fazla etkiye sahip olduğu açıktır. Enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler bir çare olarak görülse de, antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı direnç gelişimine bu da tıbbi tedavinin antibiyotik öncesi döneme dönmesine neden olabilir. Bu nedenle, çalışma, yeni bir antimikrobiyal ajan sınıfı olmadığından, mevcut olanların verimli bir şekilde kullanılması gerektiğini önermektedir. Ampirik terapi kullanılırken yerel nüfusun direnç oranları dikkate alınmalıdır. Antibiyotiklerin reçetesiz satışları dünyanın birçok yerinde hala mevcuttur ve bu da göreceli olarak antibiyotiklere direnç geliştirme olasılığını taşır. Tıbbi reçetesiz antibiyotik satışı, toplumdan edinilen GSBL enfeksiyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilir. GSBL enfeksiyonlarını tedavi etmek zaten zor olduğundan rasyonel ilaç kullanımı; doğru ilacın seçimi, dozajın, sürenin ve uygulamanın ayarlanması hayati önem taşır. Direnç gelişimini önlemek için birlikte sinerjik etkiye sahip ilaçlar kullanılarak kombinasyon tedavileri düşünülmelidir. GSBL pozitif enfeksiyonların mevcut olduğu durumlarda, enfeksiyon kontrol komitesi hastane içi bulaşmaları en aza indirmek için hem personel hem de teknik açıdan tüm önlemleri almalıdır. Böylelikle, bunun GSBL üreten *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında zamanla artışı önleyeceğine ve tıbbi alanda hem terapötik hem de finansal gelişmeler sağlayacağına inanılmaktadır.

Karbapenemlere dirençli Gram-negatif bakteriler, karbapenemler son çare antimikrobiyal ajanlar arasında yer aldığından, neredeyse tedavi edilemez enfeksiyonlara neden oldukları için önemli bir klinik endişe kaynağıdır. Bu nedenle karbapeneme karşı oluşabilecek direncin önüne geçmek için alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Piperasilin-tazobaktam, karbapeneme alternatif olarak seçilen bir antibiyotik olmasına rağmen, belirli enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler kadar etkili olamamaktadır. Mevcut çalışmanın verilerine göre de her iki tür antibiyotiğe de direnç, eğer önlem alınmazsa tedavide bir çıkmaz sokağa sebep olacaktır. Kullanılabilecek diğer tedavi alternatiflerinin (kolistin, tigesiklin, aminoglikozidler) karbapenemlerle kıyasladığında hastalarda oluşturabileceği yan

etkiler de göz önünde bulundurulduğunda, tedavi süresince klinisyenlerin hastalara direnç profillerine göre antibiyotik uygulamalarının oldukça önem arz ettiği vurgulanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- Abbott, S. *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter and Serratia*. Murray PR (Ed), Manual of Clinical Microbiology, 9th Edition. ASM Press, Washington DC, 2007.
- Abbott, Sharon L. *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and Other Enterobacteriaceae*. In: Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition. American Society of Microbiology, 2011: 639-657.
- Alizadeh, N., Rezaee, M. A., Kafil, H. S., Hasani, A., Barhaghi, M. H. S., Milani, M. et al. Evaluation of resistance mechanisms in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Infection and Drug Resistance*, 2020; 13: 1377.
- Alves, M. S., Dias, R. C. D. S., de Castro, A. C. D., Riley, L. W., & Moreira, B. M. Identification of clinical isolates of indole-positive and indole-negative *Klebsiella* spp. *Journal of clinical microbiology*. 2006; 44(10): 3640-3646.
- Andraca, Rafael; Edson, Randall S.; Kern, Eugene B. Rhinoscleroma: a growing concern in the United States Mayo Clinic experience. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 1993; 1151-1157.
- Ayhan, M., Kayaaslan, B., Hasanoglu, I., Kalem, A. K., Asilturk, D., Tasyaran, M. A., Guner, H. R. Comparison of the Effectiveness of Piperacillin-Tazobactam and Carbapenems in Nosocomial Infections with Extended-Spectrum Beta-lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Mediterranean Journal of Infection, Microbes and Antimicrobials*. 2020; 9, NA-NA.
- Bagley, Susan T. Habitat association of *Klebsiella* species. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1985; 6.2: 52-58.
- Bassetti, M., Righi, E., Cernelutti, A., Graziano, E., Russo, A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Challenges for treatment, prevention and infection control. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018; 16(10): 749-761.
- Bawa, M., Abdulrahman, S., Jimoh, O. R., Adabara, N. U. Stability analysis of the disease-free equilibrium state for Lassa fever disease. *Journal of Science, Technology, Mathematics and Education (JOSTMED)*. 2013; 9(2): 115-123.

- Bennett, P. M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *British journal of pharmacology*. 2008; 153.1: 347-357.
- Bılgehan, Hakkı. Klinik mikrobiyolojik tanı. Fakülteler Kitapevi, Barış yayınları, 2009.
- Bradford, P. A., Urban, C., Mariano, N., Projan, S. J., Rahal, J. J., Bush, K. Imipenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997; 41(3): 563-569.
- Brewer, Nelson S.; Hellinger, Walter C. The monobactams. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier. 1991; 1152-1157.
- Brisse S, Grimont F, Grimont PD. Prokaryotes. New York, NY: Springer New York. 2006; 159–196.
- Bryant CE, Spring DR, Gangloff M, Gay NJ. The molecular basis of the host response to lipopolysaccharide. *Nature Reviews Microbiology*. 2010; 8(1): 8-14.
- BUI, Toai; PREUSS, Charles V. Cephalosporins. StatPearls [Internet], 2020.
- BUSH, Karen. Game changers: new β -lactamase inhibitor combinations targeting antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *ACS infectious diseases*, 2018; 4.2: 84-87.
- Büyüktuna, Seyit Ali, et al. *Klebsiella pneumoniae* Infections in the Intensive Care Unit: Risk Factors Related to Carbapenem Resistance and Patient Mortality. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2020; 54(3): 378-391.
- Calhau, Vera Mónica Tavares Vinhas. Virulence factors associated with antimicrobial resistance determinants among *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. 2015. PhD Thesis.
- Carpenter, John L. *Klebsiella* pulmonary infections: Occurrence At One Medical Center And Review. *Reviews Of Infectious Diseases*. 1990; 12(4): 672-682.
- Cassini, A., Högberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen et al. Attributable Deaths and Disability-Adjusted Life-Years Caused by Infections with Antibiotic-Resistant Bacteria in the EU and The European

- Economic Area in 2015: A Population-Level Modelling Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(1): 56-66.
- Cengiz, A. T.; Mısırlıgıl, Aykut; Aydın, Murat. *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitapevi, 2004.
- Chancey, Scott T.; Zähler, Dorothea; Stephens, David S. Acquired inducible antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria. *Future microbiology*, 2012, 7.8: 959-978.
- Charlebois, Robert L. *Organization Of The Prokaryotic Genome*. Washington Dc: ASM Press, 1999.
- Chow, Karen C.; Wang, Xiaohong; Castillo-Chávez, Carlos. A mathematical model of nosocomial infection and antibiotic resistance: evaluating the efficacy of antimicrobial cycling programs and patient isolation on dual resistance. *Mathematical and Theoretical Biology Institute archive*. 2007.
- Chowdhury, Pradhepta; Stem, Daniel. Pyogenic hepatic abscess and septic pulmonary emboli associated with *Klebsiella ozaenae* bacteremia. *Southern medical journal*. 1992; 85(6): 638-641.
- Chung, Pooi Yin. The emerging problems of *Klebsiella pneumoniae* infections: carbapenem resistance and biofilm formation. *FEMS microbiology letters*. 2016; 363.20.
- Cox, Georgina; Wright, Gerard D. Intrinsic Antibiotic Resistance: Mechanisms, Origins, Challenges And Solutions. *International Journal of Medical Microbiology*. 2013; 303.6-7: 287-292.
- Dahal, Ram H.; Chaudhary, Dhiraj K. Microbial infections and antimicrobial resistance in Nepal: current trends and recommendations. *The open microbiology journal*. 2018; 12: 230.
- Docquier, Jean-Denis; Mangani, Stefano. An update on β -lactamase inhibitor discovery and development. *Drug Resistance Updates*. 2018; (36): 13-29.
- Doorduyn, D. J., Rooijakkers, S. H., van Schaik, W., Bardoel, B. W. Complement resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae*. *Immunobiology*. 2016; 221(10): 1102-1109.

- Drancourt, M., Bollet, C., Carta, A., Rousselier, P. Phylogenetic analyses of *Klebsiella* species delineate *Klebsiella* and *Raoultella* gen. nov., with description of *Raoultella ornithinolytica* comb. nov., *Raoultella terrigena* comb. nov. and *Raoultella planticola* comb. nov. International journal of systematic and evolutionary microbiology. 2001; 51(3): 925-932.
- Duval, A., Obadia, T., Boëlle, P. Y., Fleury, E., Herrmann, J. L., Guillemot, D., i-Bird Study group. Close proximity interactions support transmission of ESBL-K. *pneumoniae* but not ESBL-E. *coli* in healthcare settings. PLoS computational biology. 2019; 15(5): e1006496.
- Effah, C. Y., Sun, T., Liu, S., Wu, Y. *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2020; 19(1): 1-9.
- El Hafi, B., Rasheed, S. S., Abou Fayad, A. G., Araj, G. F., & Matar, G. M. Evaluating the efficacies of carbapenem/ β -lactamase inhibitors against carbapenem-resistant gram-negative bacteria in vitro and in vivo. Frontiers in microbiology. 2019; 10: 933.
- Endimiani, A., Luzzaro, F., Perilli, M., Lombardi, G., Coli, A., Tamborini, A. et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum β -lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. Clinical Infectious Diseases. 2004; 38(2): 243-251.
- Fader, R. C., Gondesen, K., Tolley, B., Ritchie, D. G., Moller, P. Evidence that in vitro adherence of *Klebsiella pneumoniae* to ciliated hamster tracheal cells is mediated by type 1 fimbriae. Infection and immunity. 1988; 56(11): 3011-3013.
- Farmer 3rd, J. J., Davis, B. R., Hickman-Brenner, F. W., McWhorter, A., Huntley-Carter, G. P., Asbury, et al. Biochemical identification of new species and biogroups of *Enterobacteriaceae* isolated from clinical specimens. Journal of clinical microbiology. 1985; 21(1): 46-76.
- Farmer 3rd, J. J. *Enterobacteriaceae*: introduction and identification. Manual of clinical microbiology, 2003.

- Firon, N.; Ofek, I.; Sharon, N. Carbohydrate-binding sites of the mannose-specific fimbrial lectins of *Enterobacteria*. *Infection and immunity*. 1984; 43.3: 1088-1090.
- Fuzi, M. The global challenge posed by the multiresistant international clones of bacterial pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2017; 8: 817.
- Griffiths, E. High-affinity iron uptake systems and bacterial virulence. *Virulence mechanisms of bacterial pathogens*. 1988; 121-137.
- Gupta, A., Ampofo, K., Rubenstein, D., Saiman, L. Extended spectrum β lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a review of the literature. *Journal of perinatology*. 2003; 23(6): 439-443.
- Hansen, D. S., Aucken, H. M., Abiola, T., Podschun, R. Recommended test panel for differentiation of *Klebsiella* species on the basis of a trilateral interlaboratory evaluation of 18 biochemical tests. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(8): 3665-3669.
- Harris, P. N., Tambyah, P. A., Lye, D. C., Mo, Y., Lee, T. H., Yilmaz, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *Jama*. 2018; 320(10): 984-994.
- Hawkey, Peter M. The origins and molecular basis of antibiotic resistance. *Bmj*. 1998; 317.7159: 657-660.
- Heesterbeek, H., Anderson, R. M., Andreasen, V., Bansal, S., De Angelis, D., Dye, C., et al. Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science*. 2015; 347(6227).
- Holden, V. I., Wright, M. S., Houle, S., Collingwood, A., Dozois, C. M., Adams, et al. Iron acquisition and siderophore release by carbapenem-resistant sequence type 258 *Klebsiella pneumoniae*. *Msphere*. 2018; 3(2): e00125-18.
- Holt, K. E., Wertheim, H., Zadoks, R. N., Baker, S., Whitehouse, C. A., Dance, D., et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015; 112(27): E3574-E3581.

- Huynh, Duyen Thi Ngoc; Kim, Ah-Young; Kim, Young-Rok. Identification of Pathogenic Factors in *Klebsiella pneumoniae* Using Impedimetric Sensor Equipped with Biomimetic Surfaces. *Sensors*. 2017;17.6: 1406.
- Jacoby, George A. AmpC β -lactamases. *Clinical microbiology reviews*. 2009; 22.1: 161-182.
- Kang, C. I., Kim, S. H., Park, W. B., Lee, K. D., Kim, H. B., Kim, E. C., et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004; 48(12): 4574-4581.
- Ko, W. C., Paterson, D. L., Sagnimeni, A. J., Hansen, D. S., Von Gottberg, A., Mohapatra, et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: global differences in clinical patterns. *Emerging infectious diseases*. 2002; 8(2): 160.
- Komolafe, O. O. Antibiotic resistance in bacteria-an emerging public health problem. *Malawi medical journal*. 2003; 15.2: 63-67.
- Kothari, S., Mishra, V., Ranjan, N., Singh, A. Third generation cephalosporin-resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolates: An emerging threat. 2013.
- Kumar, Ayush; Schweizer, Herbert P. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. *Advanced drug delivery reviews*. 2005; 57.10: 1486-1513.
- Kuş, H., Arslan, U., Dağı, H. T., Fındık, D. Hastane Enfeksiyonu Etkeni *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Çeşitli Virülans Faktörlerinin Araştırılması. *Mikrobiyol Bul*. 2017; 51(4): 329-339.
- Laukó, István G. Stability of disease free sets in epidemic models. *Mathematical and computer modelling*. 2006; 43.11-12: 1357-1366.
- Leclerc, Quentin J.; Lindsay, Jodi A.; Knight, Gwenan M. Mathematical modelling to study the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: current state of the field and recommendations. *Journal of the Royal Society Interface*. 2019; 16.157: 20190260.

- Leone, S., Cascella, M., Pezone, I., Fiore, M. New antibiotics for the treatment of serious infections in intensive care unit patients. Current medical research and opinion. 2019.
- Li, G., Zhao, S., Wang, S., Sun, Y., Zhou, Y., Pan, X. A 7-year surveillance of the drug resistance in *Klebsiella pneumoniae* from a primary health care center. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2019; 18(1): 1-7.
- López-Cerero, L., Picón, E., Morillo, C., Hernández, J. R., Docobo, F., Pachón, J., et al. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxicillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum β -lactamase-producing and extended-spectrum β -lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates. Clinical microbiology and infection. 2010; 16(2); 132-136.
- Magiorakos, A. P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical microbiology and infection. 2012; 18(3): 268-281.
- Mah, Thien-Fah. Biofilm-specific antibiotic resistance. Future microbiology. 2012; 7.9: 1061-1072.
- Martin, J., Phan, H. T., Findlay, J., Stoesser, N., Pankhurst, L., Navickaite, et al. Covert dissemination of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC) in a successfully controlled outbreak: long-and short-read whole-genome sequencing demonstrate multiple genetic modes of transmission. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2017; 72(11): 3025-3034.
- Martinez, Jose L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. Drug Discovery Today: Technologies. 2014; 11: 33-39.
- Merino, S., Camprubi, S., Alberti, S., Benedi, V. J., Tomas, J. M. Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. Infection and Immunity. 1992; 60(6): 2529-2535.
- Mizuta, K., Ohta, M., Mori, M., Hasegawa, T., Nakashima, I., Kato, N. Virulence for mice of *Klebsiella* strains belonging to the O1 group: relationship to their capsular (K) types. Infection and Immunity. 1983; 40(1): 56-61.

- Monnet, D., Freney, J., Brun, Y., Boeufgras, J. M., Fleurette, J. Difficulties in identifying *Klebsiella* strains of clinical origin. Zentralblatt für Bakteriologie. 1991; 274(4): 456-464.
- Navon-Venezia, Shiri; Kondratyeva, Kira; Carattoli, Alessandra. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS microbiology reviews. 2017; 41.3: 252-275.
- Niewiadomska, A. M., Jayabalasingham, B., Seidman, J. C., Willem, L., Grenfell, B., Spiro, D., et al. Population-level mathematical modeling of antimicrobial resistance: a systematic review. BMC medicine. 2019; 17(1): 1-20.
- Nordmann, Patrice; Cuzon, Gaele; Naas, Thierry. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. The Lancet infectious diseases. 2009; 9.4: 228-236.
- Nordmann, Patrice; Dortet, Laurent; Poirel, Laurent. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm!. Trends in molecular medicine. 2012; 18.5: 263-272.
- Octavia, Sophie; Lan, Ruiting. The family *Enterobacteriaceae*. The Prokaryotes. 2014; 9: 223-286.
- Ofek, Itzhak; Beachey, Edwin H. Mannose binding and epithelial cell adherence of *Escherichia coli*. Infection and Immunity. 1978; 22.1: 247-254.
- Okomo, U., Akpalu, E. N., Le Doare, K., Roca, A., Cousens, S., Jarde, A., et al. Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis in line with the STROBE-NI reporting guidelines. The Lancet Infectious diseases. 2019; 19(11): 1219-1234.
- Olling, Sante. Sensitivity of gram-negative bacilli to the serum bactericidal activity: a marker of the host-parasite relationship in acute and persisting infections. Scandinavian journal of infectious diseases. 1977, 9.sup10: 1-40.
- Opoku-Temeng, Clement; Kobayashi, Scott D.; Deleo, Frank R. *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide as a target for therapeutics and vaccines. Computational and structural biotechnology journal. 2019; 17: 1360-1366.

- Ørskov, I.; Ørskov, F. 4 serotyping of *Klebsiella*. In: Methods in microbiology. Academic Press. 1984; 143-164.
- Ottow, J. C. G. Ecology, physiology, and genetics of fimbriae and pili. Annual review of microbiology. 1975; 29.1: 79-108.
- Ölmez Z. Yıllara Göre *Klebsiella pneumoniae*'da Antibiyotik Direncinin İrdelenmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2016, Van (Danışman: Doç Dr. H Güdücüoğlu).
- Paczosa, Michelle K.; Mecsas, Joan. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the offense with a strong defense. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2016; 80.3: 629-661.
- Papp-Wallace, K. M., Endimiani, A., Taracila, M. A., Bonomo, R. A. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011; 55(11): 4943-4960.
- Pan, Y. J., Lin, T. L., Chen, C. T., Chen, Y. Y., Hsieh, P. F., Hsu, C. R., et al. Genetic analysis of capsular polysaccharide synthesis gene clusters in 79 capsular types of *Klebsiella* spp. Scientific reports. 2015; 5(1): 1-10.
- Pandey, Neelanjana; Cascella, Marco. Beta lactam antibiotics. StatPearls [Internet], 2020.
- Paterson, D. L., Mulazimoglu, L., Casellas, J. M., Ko, W. C., Goossens, H., Von Gottberg, A., et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum β -lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. Clinical Infectious Diseases. 2000; 30(3): 473-478.
- Paterson, D. L., Singh, N., Rihs, J. D., Squier, C., Rihs, B. L., Muder, R. R. . Control of an outbreak of infection due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a liver transplantation unit. Clinical infectious diseases. 2001; 33(1): 126-128. (a).
- Paterson, D. L., Ko, W. C., Von Gottberg, A., Casellas, J. M., Mulazimoglu, L., Klugman, K. P., et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. Journal of clinical microbiology. 2001; 39(6): 2206-2212. (b).

- Paterson, D. L., Ko, W. C., Von Gottberg, A., Mohapatra, S., Casellas, J. M., Goossens, H., et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clinical infectious diseases*. 2004; 39(1): 31-37.
- Paterson, David L.; Bonomo, Robert A. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews*. 2005; 18.4: 657-686.
- Paterson, David L.; Siu, K. L.; Chang, Feng Yee. *Klebsiella* species (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. ozaenae* and *K. rhinoscleromatis*). *Antimicrobe*. 2014; 9: 74-76.
- Paupério, Francisco Fs; Ganusov, Vitaly V.; Gjini, Erida. Mathematical modeling links benefits of short and long antibiotic treatment to details of infection. *BioRxiv*. 2019; 555334.
- Pfeifer, Yvonne; Cullik, Angela; Witte, Wolfgang. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *International journal of medical microbiology*. 2010; 300(6): 371-379.
- Pilmis, B., Jullien, V., Tabah, A., Zahar, J. R., Brun-Buisson, C. Piperacillin–tazobactam as alternative to carbapenems for ICU patients. *Annals of intensive care*. 2017; 7(1): 1-17.
- Pitout, Johann Dd; Laupland, Kevin B. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *The Lancet infectious diseases*. 2008; 8(3): 159-166.
- Podschun, Rainer; Ullmann, U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical microbiology reviews*. 1998; 11(4): 589-603.
- Podschun, R.; Fischer, A.; Ullmann, U. Characterization of *Klebsiella terrigena* strains from humans: haemagglutinins, serum resistance, siderophore synthesis, and serotypes. *Epidemiology & Infection*. 2000; 125(1): 71-78.
- Polat Ms. Muş Yöresinde Toplum Kökenli *Klebsiella* Suşlarının Antimikrobiyal Duyarlılığının Araştırılması. Muş ALPARSLAN Üniversitesi, Fen bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2014, Muş (Danışman: Yrd. Doç. Dr. H Körkoca).

- Prestinaci, Francesca; Pezzotti, Patrizio; Pantosti, Annalisa. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and global health*. 2015; 109(7): 309-318.
- Priyanka, A., Akshatha, K., Deekshit, V. K., Prarthana, J., Akhila, D. S. *Klebsiella pneumoniae* infections and antimicrobial drug resistance. In *Model Organisms for Microbial Pathogenesis, Biofilm Formation and Antimicrobial Drug Discovery*. Springer, Singapore. 2020; 195-225.
- Reygaert, Wanda C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*. 2018; 4(3): 482.
- Ristucci, Patricia. "Infection Control". *Infection Control*. 1984; 5 (7): 343–348.
- Rodríguez-Baño, J., Cisneros, J. M., Gudiol, C., Martínez, J. A. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. 2014; 32: 49-55.
- Rodríguez-Baño, J., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Machuca, I., Pascual, A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clinical microbiology reviews*. 2018; 31(2): e00079-17.
- Russo, Thomas A.; Marr, Candace M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical microbiology reviews*. 2019; 32(3).
- Salzar-Vizcaya, L., Atkinson, A., Kronenberg, A., Pluess, C., Kouyos, R., Kachalov, V, et al. The impact of public health interventions on the future prevalence of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: a population based mathematical modelling study. *medRxiv*. 2019; 19012765.
- Salverda, M. L., Koomen, J., Koopmanschap, B., Zwart, M. P., de Visser, J. A. G. Adaptive benefits from small mutation supplies in an antibiotic resistance enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 114(48): 12773-12778.
- Sharara, S. L., Amoah, J., Pana, Z. D., Simner, P. J., Cosgrove, S. E., Tamma, P. D. Is piperacillin-tazobactam effective for the treatment of pyelonephritis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing organisms?. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(8): e331-e337.

- Shon, Alyssa S.; Bajwa, Rajinder Ps; Russo, Thomas A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence*. 2013; 4(2): 107-118.
- Simoons-Smit, A. M.; Verweij-Van Vught, A. M. J. J.; Maclaren, D. M. The role of K antigens as virulence factors in *Klebsiella*. *Journal of medical microbiology*. 1986; 21(2): 133-137.
- Siu, L. K., Yeh, K. M., Lin, J. C., Fung, C. P., Chang, F. Y. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome. *The Lancet infectious diseases*. 2012; 12(11): 881-887.
- Sun, D., Rubio-Aparicio, D., Nelson, K., Dudley, M. N., Lomovskaya, O. Meropenem-vaborbactam resistance selection, resistance prevention, and molecular mechanisms in mutants of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017; 61(12): e01694-17.
- Surgers, L., Boyd, A., Girard, P. M., Arlet, G., Decré, D. Biofilm formation by ESBL-producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2019; 309(1): 13-18.
- Tamma, P. D., Han, J. H., Rock, C., Harris, A. D., Lautenbach, E., Hsu, A. J., et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60(9): 1319-1325.
- Tarkkanen, A. M., Virkola, R., Clegg, S., Korhonen, T. K. Binding of the type 3 fimbriae of *Klebsiella pneumoniae* to human endothelial and urinary bladder cells. *Infection and immunity*. 1997; 65(4): 1546-1549.
- Taylor, Peter W. Bactericidal and bacteriolytic activity of serum against gram-negative bacteria. *Microbiological reviews*. 1983; 47(1): 46.
- Temiz, H., Özbek, E., Vural, D. G., Özekinci, T. *Klebsiella* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2015; 45(2). 68-74.
- Thomson, Kenneth S. Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *Journal of clinical microbiology*. 2010; 48(4): 1019-1025.

- Tullos, J. B., Stoudenmire, L. L., Pouliot, J. D. Piperacillin-tazobactam versus carbapenems for the treatment of nonbacteremic urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Hospital pharmacy. 2020; 55(1): 44-49.
- Vaidya, Varsha K. Horizontal transfer of antimicrobial resistance by extended-spectrum β lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Journal of laboratory physicians. 2011; 3(1): 37.
- Vardakas, K. Z., Tansarli, G. S., Rafailidis, P. I., Falagas, M. E. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases: a systematic review and meta-analysis. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2012; 67(12): 2793-2803.
- Vasoo, S., Barreto, J. N., Tosh, P. K. Emerging issues in gram-negative bacterial resistance: an update for the practicing clinician. In Mayo Clinic Proceedings. Elsevier. 2015; 90(3): 395-403.
- Vosti, K. L., Randall, E. Sensitivity of serologically classified strains of *Escherichia coli* of human origin to the serum bactericidal system. American Journal of Medical Sciences. 1970; 259(2): 114-19.
- Vuotto, C., Longo, F., Balice, M. P., Donelli, G., Varaldo, P. E. Antibiotic resistance related to biofilm formation in *Klebsiella pneumoniae*. Pathogens. 2014; 3(3): 743-758.
- Wei, C. H., Allot, A., Leaman, R., Lu, Z. PubTator central: automated concept annotation for biomedical full text articles. Nucleic acids research. 2019; 47(W1): W587-W593.
- Weinstein, R. A., Bonten, M. J., Austin, D. J., Lipsitch, M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. Clinical Infectious Diseases. 2001; 33(10): 1739-1746.
- Whitfield, Chris. Biosynthesis of lipopolysaccharide O antigens. Trends in microbiology. 1995; 3(5): 178-185.
- World Health Organization (WHO). Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics, 2017.

- Woodford, N., Ellington, M. J. The emergence of antibiotic resistance by mutation. *Clinical Microbiology and Infection*. 2007; 13(1): 5-18.
- Woodford, N., Turton, J. F., Livermore, D. M. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS microbiology reviews*. 2011; 35(5): 736-755.
- Wyres, K. L., Lam, M. M., Holt, K. E. Population genomics of *Klebsiella pneumoniae*. *Nature Reviews Microbiology*. 2020; 18(6): 344-359.
- Xu, L., Sun, X., Ma, X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2017; 16(1): 1-12.
- Yocum, R. R., Rasmussen, J. R., Strominger, J. L. The mechanism of action of penicillin. Penicillin acylates the active site of *Bacillus stearothermophilus* D-alanine carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 1980; 255(9): 3977-3986.
- Zanetti, G., Bally, F., Greub, G., Garbino, J., Kinge, T., Lew, D., et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003; 47(11): 3442-3447.

8. EKLER

8.1. Makale Yayını

Doktora tez konusu ile ilgili çalışmamız, SCIE (Science Citation Index Expanded) kriterlerinde olan ve SCOPUS'ta taranan CMES-Computer Modeling in Engineering & Sciences isimli dergide yayımlanmak üzere kabul edilmiştir.

8.2. Alıntı Raporu

2016-2019 YILLARI ARASINDA YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ'NDE TESPİT EDİLEN KLEBSİELLA SPP. SUŞLARININ
ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PATERNLERİNİN MATEMATİKSEL
MODELLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 7	% 2	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	% 1
3	eskisite.mikrobiyoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
4	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	acikerisim.aku.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	tr.yagkai.com İnternet Kaynağı	<% 1

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Cemile	Soyadı	Bağkur
Doğum Yeri	Girne	Doğum Tarihi	27.07.1991
Uyruğu	KKTC	İş Tel	0392 650 26 00
E-mail	cemilebagkur@hotmail.com	Cep Tel	0533 848 24 57

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Yakın Doğu Üniversitesi	2021
Yüksek Lisans	Glasgow Üniversitesi	2015
Lisans	Ege Üniversitesi	2013
Lise	Girne 19 Mayıs Türk Maarif Koleji	2009

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Stajyer	Girne Dr. Akçiçek Hastanesi	2012 (3 ay)
Mikrobiyolog	Dr. Suat Günsel Girne Üniversitesi Hastanesi	2016-halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	9	9	9

Yabancı Dil Sınav Notu[#]								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
8		6,5						

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Word	Çok iyi
Excel	Çok iyi
SPSS	İyi

*Çok iyi, İyi, Orta, Zayıf olarak değerlendiriniz.