



Bu çalışma Creative Commons GayriTicari 4.0 Uluslararası lisansı ile lisanslanmıştır

Van Tıp Derg 30 (4):374-381, 2023
DOI: [10.5505/vtd.2023.78972](https://doi.org/10.5505/vtd.2023.78972)

Klinik Örneklerden İzole Edilen Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* Suşlarında Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması: Kapsamlı Bir Sağlık Kuruluşunda Dört Yıllık Analiz

Investigation of Antibiotic Susceptibilities in Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli Strains Isolated from Clinical Samples: A Four-Year Analysis in a Comprehensive Healthcare Facility

Çiğdem Mermutluoğlu¹, Elif Zelal Çiftçi², Nida Özcan³, Saim Dayan¹

¹ Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

² Dağkapı Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³ Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Giriş: Güneydoğu Anadolu'da geniş bir sağlık hizmeti yelpazesi sunan hastanemizde, karbapenem dirençli *Enterobacteriales* profilinin ve antibiyotik duyarlılıklarının analizi yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, 2019-2022 yılları arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalardan izole edilen karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* (1022 izolat) ve karbapenem dirençli *Escherichia coli* (700 izolat) dahil edildi. İzolat tiplemesi ve antibiyotik duyarlılık profilleri BD Phoenix otomatik sistem (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak belirlendi ve kolistin duyarlılığı için Diagnostics MIC-COL test kiti (Diagnostics, Slovakia) kullanıldı.

Bulgular: Toplam 1022 *K. pneumoniae* izolatının 663'ü (%64.9) yoğun bakım ünitelerinden, 207'si (%20.2) yataklı servislerden ve 152'si (%14.9) poliklinik hastalarından elde edildi. *K. pneumoniae* izolatları için en duyarlı antibiyotikler sırasıyla seftazidim-avibaktam (%57), gentamisin (%51) ve amikasin olarak bulundu. Seftazidim-avibaktam, kolistin, trimetoprim-sülfametoksazol, tobramisin, meropenem, imipenem ve levofloksasin duyarlılıklarında yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlendi. Toplam 700 *E. coli* izolatının 258'i (%36.9) yataklı servislerden, 229'u (%32.7) yoğun bakım ünitelerinden ve 213'ü (%30.4) poliklinik hastalarından elde edildi. İmipenem, tobramisin, trimetoprim-sülfametoksazol, levofloksasin, sefepim, ampisilin-sulbaktam ve sefuroksim duyarlılıklarında yıllar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlemlendi. İzolatların %80'inden fazlası amikasin duyarlıydı ve %60'tan fazlası gentamisin, imipenem, kolistin ve seftazidim-avibaktama duyarlıydı.

Sonuç: Sağlık merkezlerinde karbapenem direnci ile ilgili bölgesel verilerin sunumu ve karbapenem dirençli *Enterobacteriales* izolatlarına özgü antibiyotik direnç/duyarlılık durumunun anlaşılması önemli bölgesel epidemiyolojik veri sağlamanın yanı sıra ampirik tedavi kararlarını yönlendirmek için de hayati öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: *Klebsiella pneumoniae*; *escherichia coli*; karbapenem; antibiyogram.

Abstract

Introduction: The profile of carbapenem-resistant *Enterobacteriales* and their antibiotic susceptibilities were analyzed in our hospital providing a wide range of healthcare services in Southeastern Anatolia.

Materials and Methods: This retrospective study included carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (1022 isolates) and carbapenem-resistant *Escherichia coli* (700 isolates) isolated from patients admitted to Dicle University Hospital between 2019 and 2022. Isolate typing and antibiotic susceptibility profiles were determined using the BD Phoenix automated system (Becton Dickinson, USA), and the Diagnostics MIC-COL test kit (Diagnostics, Slovakia) was used to determine colistin susceptibility.

Results: Out of the total 1022 *K. pneumoniae* isolates, 663 (64.9%) were obtained from intensive care units, 207 (20.2%) from inpatient clinics, and 152 (14.9%) from outpatient clinics. The most sensitive antibiotics for *K. pneumoniae* isolates were found to be ceftazidime-avibactam (57%), gentamicin (51%), and amikacin (40%), respectively. Statistically significant changes in susceptibilities to ceftazidime-avibactam, colistin, trimethoprim-sulfamethoxazole, tobramycin, meropenem, imipenem, and levofloxacin were observed over the years. Among the total 700 *E. coli* isolates, 258 (36.9%) were obtained from inpatient clinics, 229 (32.7%) from intensive care units, and 213 (30.4%) from outpatient clinics. Statistically significant changes in susceptibilities to imipenem, tobramycin, SXT, levofloxacin, cefepime, ampicillin-sulbactam, and cefuroxime were observed over the years. Over 80% of the isolates were susceptible to amikacin, and over 60% were susceptible to gentamicin, imipenem, colistin, and ceftazidime-avibactam.

Conclusion: Presentation of regional data on carbapenem resistance in health centers and understanding antibiotic resistance/susceptibility specific to carbapenem resistant *Enterobacteriales* are vital to guide empirical treatment decisions as well as provide important regional epidemiological data.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; *escherichia coli*; carbapenem; antibiogram.

*Sorumlu Yazar: Nida Özcan, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

SUR/Diyarbakır, Türkiye E-mail: dr.nidaa@gmail.com Orcid: Çiğdem Mermutluoğlu [0000-0003-1836-6281](https://orcid.org/0000-0003-1836-6281), Elif Zelal Çiftçi [0000-0001-8791-7361](https://orcid.org/0000-0001-8791-7361), Nida Özcan [0000-0001-6898-7516](https://orcid.org/0000-0001-6898-7516), Saim Dayan [0000-0002-1173-5286](https://orcid.org/0000-0002-1173-5286)

Geliş Tarihi:17.08.2023, Kabul Tarihi:25.09.2023

Giriş

Antimikrobiyal direnç, küresel sağlık tehditleri arasında ilk on içinde yer almaktadır. Bakterilerin antibiyotik direnci, acil bir küresel halk sağlığı ve sosyoekonomik sorundur (1). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin 2019 yılında yayınlanan Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Antibiyotik Direnci Tehditleri Raporuna göre, antimikrobiyal dirençli patojenler 2012'den 2017'ye kadar yılda 2,8 milyondan fazla enfeksiyona ve 35.000'den fazla ölüme neden olmuştur (2). Karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE), Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) öncelik listesinde çok ilaca dirençli ilk üç kritik patojen arasında yer almakla beraber sağlık sistemlerinde hızla yayılabileceğinden klinik ve halk sağlığı açısından yüksek düzeyde endişe kaynağıdır (3). Son 10 yılda, KDE çok sayıda ciddi nozokomial enfeksiyon salgınlarına neden olmuş ve birçok ülkede endemik hale gelmiştir (4). Yapılan bir çalışmada şiddetli KDE enfeksiyonu olan hastalarda ölüm oranı $> \%50$ olarak bildirilmiştir (5). Karbapenem dirençli patojenlerin ortaya çıkmasının ana nedenlerinden biri, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ları eksprese eden *Enterobacterales*'in neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemlerin bilinçsiz ve aşırı kullanımıdır (6). Karbapenem direnci, bakterilerin klinik olarak anlamlı karbapenem konsantrasyonları varlığında hayatta kalma ve çoğalma yeteneğini ifade eder. CDC, KDE'yi herhangi bir karbapeneme karşı dirençli (yani doripenem, meropenem veya imipenem için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ≥ 4 mg/L veya ertapenem için ≥ 2 mg/L gösteren) veya karbapenemaz üreten olarak tanımlamaktadır (7). Karbapenem direnci, mikrodilüzyon temelli testlerde MİK tayini, disk difüzyon testinde ise zon çapı ölçümleri ile belirlenir. Antimikrobiyal duyarlılık kriteri, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından 2022 yılında tanımlanan duyarlılık sınır değerlerine göre *Enterobacterales*'in duyarlılık sınır değerleri ertapenem için MİK $\leq 0,5$ mg/L, zon çapı ≥ 25 mm, imipenem ve meropenem için MİK ≤ 2 mg/L, zon çapı ≥ 22 mm olarak tanımlanmıştır (8). *Enterobacterales* takımında karbapenem direncinin ana mekanizmaları, karbapenemleri hidroliz yoluyla inaktive eden hidrolize edici enzimler (karbapenemazlar), bakteri hücresinden karbapenemleri dışarı çıkaran atım pompalarının üretimi ve bakteri hücre zarından karbapenem girişine izin veren olağan taşıyıcılardan mahrum

bırakan porin mutasyonu veya kaybı olarak sınıflandırılabilir. Günümüzdeki en yaygın karbapenemazlar, *K. pneumoniae* izolatları ile sınırlı olmayan *K. pneumoniae* karbapenemazlarıdır (KPC). Tanımlanan diğer önemli karbapenemazlar arasında Yeni Delhi metallo- β -laktamazlar (NDM'ler), Verona integron kodlu metallo- β -laktamazlar (VIM'ler), imipenem-hidrolize edici metallo- β -laktamazlar (IMP'ler) ve oksasilinazlar (örneğin, OXA-48-benzeri) bulunmaktadır. Bir KDE izolatının karbapenemaz üreten olup olmadığı ve eğer öyleyse, üretilen spesifik karbapenemaz olup olmadığına bilinmesi, tedavi kararlarını yönlendirmede önemlidir. Karbapenemlere karşı artan direnç, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine olan ihtiyacı artırmıştır. Öte yandan günümüzde yeni antibiyotik üretimi azalmış ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) "ilaç boru hattının kurduğunu" açıklamıştır. Bu durumda dirençli organizmalarla mücadele etmenin ve hastaların hayatını kurtarmanın en iyi yolu, mevcut antibiyotiklerin doğru kullanılmasıdır. Mevcut kanıtlar KDE'nin; tigesiklin, aminoglikozitler, fosfomisin ve kolistin gibi bazı ilaçlara duyarlı olabildiğini göstermektedir(7). Ayrıca yeni nesil beta laktam - beta laktamaz inhibitörü ajanlar ile (Seftazidim-avibaktam (CZA), meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam) sefiderokol de KDE tedavisinde tercih edilen ajanlardır. Ancak bu antibiyotiklere erişim her ülkede mümkün olmamaktadır. Polimiksin B ve kolistin, KDE'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde artmış mortalite ve nefrotoksisite nedeniyle zorunlu olmadıkça önerilmemektedir. Bu çalışmada amaçlanan, Güneydoğu Anadolu'da çok geniş bir bölgeye sağlık hizmeti sunan hastanemizdeki KDE profilini ve antibiyotik duyarlılığını saptayarak bölgeye ait güncel epidemiyolojik verileri elde etmek, dört yıllık süreçte yıllara göre antibiyotik direncinde değişim olup olmadığını saptamak ve hastanemize ait antibiyotik duyarlılıklarını ortaya koyarak KDE'de uygulayacağımız ampirik tedavinin daha rasyonel yapılmasını sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde 2019-2022 yılları arasındaki KDE izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerini yansıtmayı amaçlayan retrospektif bir çalışma olarak tasarlandı. Örneklem grubu olarak hastanemizde en sık izole edilen *Enterobacterales* üyeleri olan *K. pneumoniae* ve *E. coli* izolatları seçildi. Alınan kültürlerinde karbapenem dirençli

K. pneumoniae (KDKP) ve karbapenem dirençli *E. coli* (KDEC) izolatlarının ürettiği 0-89 yaş arasındaki hastaların dosyaları taranarak klinik, yoğun bakım veya poliklinik girişli olması, cinsiyet ve izolatın ürettiği klinik örnek bilgilerine ulaşıldı. İzolatların tanımlanma ve antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemi ile çalışıldı. İdrar izolatları için BD Phoenix™ UNMIC/ID-432, idrar dışı izolatlar için BD Phoenix™ NMIC/ID433 panelleri (Becton Dickinson, ABD) kullanılmıştı. Kolistin duyarlılığının saptanması için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile çalışan Diagnostics MIC-COL test kiti (Diagnostics, Slovakya) kullanılmıştı.

Tanımlama: Çalışmaya dahil edilen antimikrobiyallerin duyarlılık profilleri güncel EUCAST'a göre yorumlandı. "S-Duyarlı" tanımı, bir antimikrobiyalin standart bir dozlama rejimi kullanılarak terapötik başarı olasılığının yüksek olmasına karşılık gelir. "I-Artan maruziyette duyarlı" tanımı, bir antimikrobiyalin dozlama rejiminin ayarlanmasıyla veya enfeksiyon bölgesindeki konsantrasyonunun artması ile terapötik başarı olasılığının yüksek olmasına karşılık gelir. "R – Dirençli" tanımı, antimikrobiyale maruziyet artsa bile terapötik başarısızlık olasılığının yüksek olduğu durumlar için kullanılır (8,9).

Etik onam: Çalışma protokolü Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.2.2023 tarihinde ve 86 karar numarası ile onaylandı. Çalışma, retrospektif, gözlemsel olduğu, rutin hastane laboratuvar prosedürünün bir parçası olduğu ve hasta bilgileri gizli tutulduğu için hasta onamı muafiyeti verildi. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yürütüldü.

İstatistiksel analiz: Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Nitel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi analizi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 1022 KDKP ve 700 KDEC izolatı dahil edildi. KDKP izolatlarının 663'ü (%64.9) yoğun bakım üniteleri, 207'si (%20.2) kliniklerde yatan hastalardan, 152'si (%14.9) ise poliklinik hastalarından elde edildi. KDKP izolatlarının klinik örnekler dağılımı incelendiğinde en fazla idrar (461 örnek; %45.1), kan (264 örnek; %25.8) ve solunum yolu

örneklerinden (189 örnek; %18.5) izole edildiği görüldü (Tablo I).

Tablo I: Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının klinik örnekler göre dağılımı

| Klinik Örnek | İzolat sayısı n | % |
|-----------------------|-----------------|------|
| İdrar | 461 | 45.1 |
| Kan | 264 | 25.8 |
| Solunum | 189 | 18.5 |
| Yara | 74 | 7.3 |
| Steril vücut sıvıları | 34 | 3.3 |
| Toplam | 1022 | 100 |

KDKP izolatlarının 223'ü (%218.) 2019, 202'si (%19.8) 2020, 277'si (%27.1) 2021, 320'si (%31.3) ise 2022 yılında izole edildi. İzolatların yıllara göre antibiyotik duyarlılıkları Tablo 2'de gösterildi. *K. pneumoniae* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler sırasıyla CZA (%57), gentamisin (%51) ve amikasin (%40) olarak saptandı. CZA, kolistin, SXT, tobramisin, meropenem, imipenem ve levofloksasine duyarlılıkların yıllar arasında değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo II). Toplam 700 KDEC izolatının 258'i (%36.9) kliniklerde, 229'u (%32.7) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan, 213'ü (%30.4) ise poliklinik hastalarından elde edildi. İzolatların klinik örnekler dağılımı incelendiğinde; idrar (495 örnek; %71), kan (106 örnek; %15) ve yara (52 örnek; %7) örneklerinden izole edildiği görüldü (Tablo III). KDEC izolatlarının 159'u (%22.7) 2019, 141'i (%20.1) 2020, 169'u (%24.1) 2021, 231'i (%33) ise 2022 yılında izole edildi. İzolatların yıllara göre antibiyotik duyarlılıkları Tablo 4'de gösterildi. Amikasine, izolatların %80'den fazlasının, gentamisin, imipenem, kolistin ve CZA'ya ise izolatların %60'tan fazlasının duyarlı olduğu saptandı. İmipenem, tobramisin, SXT, levofloksazin, sefepim, AMP-SM ve sefuroksim duyarlılıklarının yıllara göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p > 0.05$) (Tablo IV).

Tartışma

KDE, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 13.000'den fazla enfeksiyona ve 1.000'den fazla ölüme neden olmaktadır (10). Ülkemizdeki karbapenem direnci ilk kez 2001'de *K. pneumoniae* 11.978 kökeninin bildirilmesi ile ortaya çıkmış olup, takip eden çalışmalarda,

Tablo II: Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık durumları

| Antibiyotik | Duyarlı izolat sayısı / Çalışılan izolat sayısı n/n (%) | | | | | p* | |
|----------------|---|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|------------------|--------|
| | Yıl | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | | Toplam |
| CZA | | - | - | 3/6 (50) | 50/86 (58) | 53/92 (57) | 0.000 |
| Gentamisin | | 118/223 (52) | 98/202 (48) | 148/277 (53) | 166/320 (51) | 530/1022 (51) | 0.027 |
| Amikasin | | 94/223 (42) | 83/202 (41) | 104/276 (37) | 135/320 (42) | 416/1021 (40) | 0.046 |
| Kolistin | | 44/96 (45) | 52/92 (56) | 49/120 (40) | 19/116 (16) | 164/425 (38) | 0.000 |
| SXT | | 72/223 (32) | 85/200 (42) | 124/274 (45) | 100/320 (31) | 380/1017 (37) | 0.001 |
| Tobramisin | | 10/47 (21) | 20/81 (24) | 38/134 (28) | 46/161 (28) | 114/423 (26) | 0.000 |
| Meropenem | | 63/222 (28) | 47/200 (23) | 66/277 (23) | 82/310 (26) | 258/1009 (25) | 0.002 |
| İmipenem | | 55/219 (25) | 55/202 (27) | 79/276 (28) | 82/320 (25) | 271/1017 (26) | 0.000 |
| Levofloksasin | | 15/94 (15) | 22/202 (10) | 40/276 (14) | 47/319 (14) | 124/891 (13) | 0.000 |
| Siprofloksasin | | 31/223 (13) | 19/202 (9) | 38/277 (13) | 43/320 (13) | 131/1022 (12) | 0.738 |
| TZP | | 13/222 (5) | 18/202 (8) | 36/277 (12) | 28/320 (8) | 95/1022 (9) | 0.227 |
| Sefiksım | | 6/100 (6) | 6/79 (7) | 9/136 (6) | 9/147 (6) | 32/462 (6) | 0.534 |
| Seftriakson | | 11/223 (4) | 11/202 (5) | 20/277 (7) | 26/315 (8) | 68/1017 (6) | 0.047 |
| Sefepim | | 8/181 (4) | 4/124 (3) | 7/156 (4) | 15/180 (8) | 34/641 (5) | 0.000 |
| AMC | | 7/218 (3) | 12/200 (6) | 19/271 (7) | 14/313 (4) | 52/1000 (5) | 0.463 |
| Seftazidim | | 8/221 (3) | 5/193 (2) | 6/265 (2) | 14/309 (4) | 33/988 (3) | 0.125 |
| Sefuroksim | | 2/127 (1) | 3/125 (2) | 4/154 (2) | 7/181 (3) | 16/587 (2) | 0.173 |

*: Pearson-Ki kare 2 yönlü asimptotik anlamlılık değeri, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, SXT: Trimetoprim sulfametoksazol, AMC: Amoksisilin-Klavunat, CZA: Seftazidim-Avibaktam

Tablo III: Karbapenem dirençli *E. coli* izolatlarının klinik örnekler göre dağılımı

| Klinik Örnek | İzolot sayısı n | % |
|------------------------|-----------------|------|
| İdrar | 495 | 70.7 |
| Kan | 106 | 15.2 |
| Yara | 52 | 7.4 |
| Steril vücut sıvıları | 26 | 3.7 |
| Solunum yolu örnekleri | 21 | 3 |
| Toplam | 700 | 100 |

MBL (VIM, IMP, NDM-1), KPC ve özellikle OXA karbapenemazları artmaya devam etmiştir (11,12). Avrupa ülkelerinde ise karbapenemaz sorunu, MBL'ların varlığı ile başlamakla birlikte, ülkemizden köken alan OXA-48 karbapenemaz endemik hâle gelmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, karbapenemaz üretiminin enterik bakterilerden en sık *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de görüldüğü saptanmıştır (13). Gupta ve ark.'nın, yaptıkları bir çalışmada, 2006-2007 yılları arasındaki karbapenem direnç oranının *K. pneumoniae* izolatlarında %10.6 ve *E. coli* izolatlarında ise %4.0 olduğu ulusal sağlık güvenliği ağına (NHSN) rapor edilmiştir (14). Wiener-Well ve ark.'nın, yatan hastalarla yaptıkları

Tablo IV: Karbapenem dirençli *E. coli* izolatlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılık durumları

| Antibiyotik Yıl | Duyarlı izolat sayısı / Çalışılan izolat sayısı n/n (%) | | | | | p* |
|--------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | Toplam | |
| Amikasin | 133/159 (83) | 119/141 (84) | 144/169 (85) | 200/231 (86) | 596/700 (85) | 0.221 |
| Gentamisin | 104/159 (65) | 98/140 (70) | 113/168 (67) | 182/231 (78) | 497/698 (71) | 0.094 |
| İmipenem | 99/154 (64) | 106/140 (75) | 132/168 (78) | 150/231 (64) | 487/693 (70) | 0.000 |
| Kolistin | 9/17 (52) | 13/19 (68) | 5/7 (71) | 16/20 (80) | 43/63 (68) | 0.055 |
| CZA | - | - | - | 14/21 (66) | 14/21 (66) | - |
| Tobramisin | 33/51 (64) | 58/82 (70) | 65/109 (59) | 115/168 (68) | 271/420 (64) | 0.000 |
| Meropenem | 81/151 (53) | 80/135 (59) | 100/160 (62) | 115/207 (55) | 376/653 (57) | 0.172 |
| SXT | 50/159 (31) | 56/141 (39) | 81/167 (48) | 90/231 (38) | 277/698 (39) | 0.006 |
| TZP | 43/159 (27) | 46/140 (32) | 65/168 (38) | 82/231 (35) | 236/698 (33) | 0.220 |
| Levofloksasin | 23/72 (31) | 34/135 (25) | 48/164 (29) | 83/231 (35) | 188/602 (31) | 0.000 |
| Siprofloksasin | 39/159 (24) | 33/140 (23) | 38/168 (22) | 66/231 (28) | 176/698 (25) | 0.070 |
| AMC | 22/146 (15) | 28/132 (21) | 32/154 (20) | 28/211 (13) | 110/643 (17) | 0.375 |
| Seftriakson | 19/159 (11) | 25/141 (17) | 19/169 (11) | 32/231 (13) | 95/700 (13) | 0.372 |
| Sefepim | 14/107 (13) | 4/47 (8) | 6/59 (10) | 6/71 (8) | 30/284 (10) | 0.000 |
| Sefksim | 11/95 (11) | 13/91 (14) | 8/108 (7) | 17/166 (10) | 49/460 (10) | 0.161 |
| AMP-SM | 1/20 (5) | 3/47 (6) | 6/59 (10) | 5/63 (7) | 15/189 (7) | 0.000 |
| AMP | 11/159 (6) | 12/141 (8) | 12/169 (7) | 11/231 (4) | 46/700 (6) | 0.531 |
| Seftazidim | 23/154 (14) | 7/121 (5) | 7/160 (4) | 7/214 (3) | 44/649 (6) | 0.000 |
| Sefuroksim | 2/59 (3) | 1/47 (2) | 3/59 (5) | 2/71 (2) | 8/236 (3) | 0.234 |

*: Pearson-Ki kare 2 yönlü asimptotik anlamlılık değeri, **TZP:** Piperasilin-Tazobaktam, **SXT:** Trimetoprim sulfametoksazol, **AMC:** Amoksisilin-Klavunat, **CZA:** Seftazidim Avibaktam, **AMP-SM:** Ampisilin-Sulbaktam, **AMP:** Ampisilin

bir çalışmada, KDKP oranı %5,4 olarak bildirilmiştir (15). KDE enfeksiyon insidansının değerlendirildiği, 25 üçüncü basamak sağlık merkezinden 664 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %83.8'inde alta yatan komorbiditeler bulunurken, klinik örnek izolatlarının solunum yolu örneği (%65.4), idrar (%16.6), karın içi enfeksiyon (%7.7) ve kan (%7.7) örneklerinden izole edildiği bildirilmiştir (16). *K. pneumoniae* izolatlarının klinik örneklerle dağılımı incelendiğinde sırasıyla idrar (%45.1), kan (%25.8) ve solunum yolu örneklerinden (%18.5) izole edildiği görülmüştür. *E.coli* izolatları en fazla idrar (%71), daha sonra kan (%15) ve yara (%7)

örneklerinden izole edilmiştir. KDE kolonizasyonu ve enfeksiyonu gelişen hastalarda risk faktörlerinin değerlendirildiği birçok çalışmada sağlık bakımı almış olmak ve antibiyotik kullanımı en önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Düşkün hasta durumu, yoğun bakım ünitesinde yatış, karbapenem, sefalosporin, florokinolon ve vankomisin kullanımı da KDKP kolonizasyonu ve enfeksiyonu ile ilişkili bulunan diğer risk faktörleridir (15, 17-19). Çalışmamızda, *K. pneumoniae* izolatlarının 663'ü (%64.9) yoğun bakım ünitelerinden, 207'si (%20.2) kliniklerde yatan hastalardan, 152'si (%14.9) ise poliklinik hastalarından elde edildi. KDEK izolatlarının 258'i

(%36.9) kliniklerden, 229'u (%32.7) yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan, 213'ü (%30.4) ise poliklinik hastalarından elde edildi. Karbapenem dirençli izolatların kaynağı çoğunlukla yoğun bakım ve klinikte yatan hastalardan alınan örneklerden izole edilse de, poliklinik hastalarından alınan örneklerde de oldukça yüksek oranda KDE izole edildiği görüldü. WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System'in (GLASS) 2021 yılı verilerine göre KDKP için meropenem ve imipenem direnç oranları sırasıyla %12.34 ve %10.63; KDEC için %0.9 ve %1.3 olarak bildirilmiştir. Brezilya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde KDKP oranı yüksek (%35.29 ve %24.6) olmakla birlikte bu oran ABD'de düşme eğilimindedir (1, 20). İngiltere ve Kuzey İrlanda'da ertapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *E. coli* oranları sırasıyla %1.2 ve %0.14 olarak; Avustralya'da ise sırasıyla %1.49 ve %3.75 olarak bildirilmiştir (1). Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin raporunda birbirine sınır üç ülke olan Yunanistan, Romanya ve Bulgaristan'da, yüksek KDKP oranları bildirilmiştir. Raporda imipenem ve meropenem dirençli *K. pneumoniae* oranı Romanya ve Yunanistan'da %25-50 aralığında, Bulgaristan'da ise %10-25 aralığında gösterilmiştir (7). Rusya'da yapılan çalışmalarda ise KDKP %41.87 oranında KDEC ise %3.47 oranında bildirilmiştir (21, 22). Çalışmamızda bildirilen karbapenem direnci literatürde bildirilen direnç oranlarından yüksek bulunmuştur. 2019-2021 yılı verilerine göre KDKP izolatlarında ortalama direnç oranı meropenem için %65.6 (yıllara göre sırasıyla %62.3, %66.8, %65, %67.59), imipenem için %57.4 (yıllara göre sırasıyla %35.4, %60.4, %66.1, %63.4) olarak saptandı. KDEC izolatlarında ise ortalama direnç oranı meropenem için %24.9 (sırasıyla %26.4, %25.5, %20.1, %26.8), imipenem için %19.7 (sırasıyla %16.4, %18.4, %16, %25.5) olarak belirlendi. Hastanemizde meropenem kullanım sıklığının imipenemden fazla olması meropenem direncinin yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. Avibaktam, seftazidim ile kombine edildiğinde KPC ve OXA-48 üreten KDE'ye karşı in vitro oldukça etkili olan bir β -laktamaz inhibitörüdür (23). CZA, KDE enfeksiyonlarını içeren birçok kontrollü çalışmada kullanılmıştır (24,25). Geçmiş çok da eskiye dayanmayan CZA'ya karşı dünyanın farklı bölgelerinden direnç artışları bildirilmektedir. Yedi farklı ülkeden in vivo CZA direnci saptanan 42 olgunun incelendiği bir çalışmada hastaların %80i KPC taşıyan Enterobacterales açısından endemik olan Amerika Birleşik Devletleri (14 hasta), Yunanistan (11 hasta) ve İtalya'dan (9

hasta) bildirilmiş. CZA direnciyle ilgili kapsamlı literatür taraması da sunan çalışma; CZA dirençli izolatların yaklaşık üçte ikisinin, daha önce CZA'ya maruz kalan hastalardan izole edildiğini ve neredeyse tamamının *K. pneumoniae* suşları olduğunu, CZA'ya dirençli izolatların beşte birinin aynı zamanda kolistine dirençli olup yaklaşık %80'inin aynı zamanda GSBL üreticileri olduğunu belirtmiş (26). Bizim çalışmamızda da CZA direncinin hızlı geliştiği görülmüştür. Hastanemiz laboratuvarında 2021 yılı sonunda yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilen KDE izolatlarında CZA duyarlılık testi çalışmaya başlanmış, çalışılan altı izolatın üçünde (%50) direnç saptanmıştır. Bir sonraki yıl (2022) *K. pneumoniae* izolatlarında %41.8 (36/86), *E. coli* izolatlarında %33 (7/21) oranında direnç saptanmıştır. Örnek sayısının azlığı ve sadece yoğun bakım hasta izolatlarının çalışılması 2021 yılındaki görece yüksek direncin nedeni olarak düşünülmüştür. Kolistin, hala KDE enfeksiyonu için bir seçenek olarak kabul edilmektedir (27). Kolistin direnci *Pseudomonas* türleri ve diğer non-fermenter bakterilerde düşük kalsa da, KDE'de, özellikle *K. pneumoniae*'de artış göstermektedir (28). Spesifik epidemiyolojik çalışmalarda, kolistin direncinde dramatik ve hızlı bir artış gözlenmiştir ve bu artış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (29). Çalışmamızda KDE'de özellikle *K. pneumoniae* izolatlarında kolistin direncinde literatür verileri ile uyumlu olarak yıllar içinde hızlı artış olduğu gözlenmiştir. Direnç oranları 2019-2022 yılları arasında sırasıyla %54.1, %43.4, %59.1 ve %83.6 olarak saptanmıştır. Bu durum tedavide kolistin kullanımının yıllar içinde artışına bağlanabilir. Ankara'da yapılan bir çalışmada 42 KDKP izolatının antibiyotik duyarlılıkları test edilmiş, direnç oranı en düşük antibiyotikler sırası ile tigesiklin (%17.6), amikasin (%59.5), sefoperazon-sulbaktam (%61.9) ve gentamisin (%71.4) olarak rapor edilmiştir (19). Kanada'da KPC üreten klinik izolatların duyarlılıklarının değerlendirildiği bir çalışmada ise antibiyotik duyarlılığı; tigesiklin (%100), kolistin (%93), gentamisin (%53.3) olarak bulunmuş, amikasin ve tobramisin duyarlılıkları sırası ile %23.3 ve %6.7 olarak bildirilmiştir (30). Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler CZA (%57), gentamisin (%51) ve amikasin (%40) olarak saptandı. *E. coli* izolatlarının %80'den fazlasının amikasine; %60'tan fazlasının gentamisin, imipenem, kolistin ve CZA'ya duyarlı olduğu saptandı.

Çalışma kısıtlılıkları: Hastaların tedavi öyküleri ve risk faktörlerine ulaşamamış olması hastalardan izole edilen suşların direnç fenotiplerini açıklamayı zorlaştırdığından

çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Ayrıca kolistin ve CZA duyarlılık testlerinin sınırlı sayıda izolat için çalışılabilmiş olması ve hastanemizde agar dilüsyon yöntemi rutin olarak çalışılmadığı için fosfomisin duyarlılığının çalışmaya dahil edilmemesi de çalışmanın kısıtlılıkları olarak belirtilebilir.

Sonuç

Gram-negatif bakterilerdeki antibiyotik direncindeki artış nedeni ile tedavide kullanılacak antibiyotik seçenekleri sınırlıdır. Artık ayaktan poliklinik hastalarında da (toplum kökenli) KDE görülebilecektir. Karbapenem direnci ile ilgili sağlık merkezlerinin bölgesel verilerinin ortaya konulması, bu doğrultuda kontrol ve önlem tedbirlerinin planlanması ve KDE'ye özgü antibiyotik direnç/duyarlılık durumunu bilinmesi ampirik tedavide yol gösterici olması bakımından önem arz etmektedir.

Etik onam: Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28.2.2023 tarihinde ve 86 karar numarası ile onaylandı.

Çıkar çatışması: Yazarlar çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması belirtmemektedir.

Finansal Destek: Bu çalışma için hiçbir finansal destek alınmamıştır.

Yazar katkıları: Konsept (ÇM), Tasarım (SD), Materyaller (EZÇ, NÖ), Veri Toplama (EZÇ), Yorumlama (ÇM, NÖ), Literatür taraması ve Yazma- orijinal taslak (ÇM), Yazma-inceleme ve revizyon (NÖ), Kritik inceleme (SD).

Kaynaklar

1. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2022 Ulaşabileceği adres: <https://www.who.int/publications/book-orders>.
2. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 Ulaşabileceği adres: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>.
3. Who Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics are Urgently Needed Ulaşabileceği adres: <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
4. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis 2017;215(suppl_1):28-36.
5. Fraenkel-Wandel Y, Raveh-Brawer D, Wiener-Well Y, Yinnon AM, Assous MV. Mortality due to blaKPC Klebsiella pneumoniae bacteraemia. J Antimicrob Chemother 2016;71(4):1083-1087.
6. Kong ZX, N Karunakaran R, Abdul Jabar K, Ponnampalavanar S, Chong CW, Teh CSJ. A retrospective study on molecular epidemiology trends of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in a teaching hospital in Malaysia. PeerJ. 2022;10:e12830.
7. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2021 data. Ulaşabileceği adres: <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2023/05/9789289058537-eng.pdf>
8. Ma J, Song X, Li M, Yu Z, Cheng W, Yu Z, et al. Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. Microbiol Res 2023;266:127249.
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. Ulaşabileceği adres: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf
10. CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Ulaşabileceği adres: <https://ndc.services.cdc.gov/wp-content/uploads/Antibiotic-Resistance-Threats-in-the-United-States-2019.pdf>
11. Poirel L, Héritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48(1):15-22.
12. Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-Positive Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother 2008;52(8):2950-2954.
13. Gülmez D, Woodford N, Palepou MFI, Mushtaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents 2008;31(6):523-526.
14. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae:

- epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2011;53(1):60-67.
15. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, Kopuit P, Schlesinger Y, Broide E, Lachish T, Raveh D. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect 2010;74(4):344-349.
 16. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. Antimicrob Agents Chemother 2018;62(2):e01882-17.
 17. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29(12):1099–1106.
 18. Dizbay M, Guzel Tunccan O, Karasahin O, Aktas F. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella spp.* infections in a Turkish university hospital: epidemiology and risk factors. J Infect Dev Ctries 2014;8(1):44-49.
 19. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Acquisition among Hospitalized Adults and Effect of Acquisition on Mortality. Antimicrob Agents Chemother 2008;52(3):1028–1033.
 20. Zhou N, Cheng Z, Zhang X, Lv C, Guo C, Liu H, et al. Global antimicrobial resistance: a system-wide comprehensive investigation using the Global One Health Index. Infect Dis Poverty 2022;11(1):92.
 21. Kuzmenkov AY, Trushin IV, Vinogradova AG, Avramenko AA, Sukhorukova MV, Malhotra-Kumar S, Dekhnich AV, Edelstein MV, Kozlov RS. AMRmap: An Interactive Web Platform for Analysis of Antimicrobial Resistance Surveillance Data in Russia. Front Microbiol 2021;12:620002.
 22. Vinogradova AG, Kuzmenkov AY. Application of AMRmap: «from the general to the specific» approach by the example of *Klebsiella pneumoniae*. Clin Microbiol Antimicrob Chemother 2019;21(2):181-186.
 23. Zasowski EJ, Rybak JM, Rybak MJ. The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. Pharmacotherapy 2015;35(8):755-770.
 24. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, Llorens L, Newell P, Pacht J. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam Plus Metronidazole Versus Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infection: Results From a Randomized, Controlled, Double-Blind, Phase 3 Program. Clin Infect Dis 2016;62(11):1380-1389.
 25. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2018;18(3):285–295.
 26. Di Bella S, Giacobbe DR, Maraolo AE, Viaggi V, Luzzati R, Bassetti M, et al. Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: a systematic review of observational clinical studies. J Glob Antimicrob Resist. 2021;25:268–281.
 27. Pogue JM, Ortwine JK, Kaye KS. Clinical considerations for optimal use of the polymyxins: A focus on agent selection and dosing. Clin Microbiol Infect 2017;23(4):229-233.
 28. Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, Flamm RK. Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from United States Medical Centers Stratified by Infection Type: Results from the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) Surveillance Program, 2015–2016. Diagn Microbiol Infect Dis 2018;92(1):69–74.
 29. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, Venditti M, Bordi E, Capozzi D, Balice MP, Tarasi A, Parisi G, Lappa A, Carattoli A, Petrosillo N. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. Clin Microbiol Infect 2013;19(1):E23-E30.
 30. Tijet N, Sheth PM, Lastovetska O, Chung C, Patel SN, Melano RG. Molecular Characterization of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-Producing Enterobacteriaceae in Ontario, Canada, 2008-2011. PLoS One 2014;9(12):e116421.