

## İDRAR KÜLTÜRÜNDEN İZOLE EDİLEN HASTANE VE TOPLUM KÖKENLİ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SUŞLARININ ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ PATERNLERİ

Sedef Zeliha ÖNER<sup>1</sup>, İlknur KALELİ<sup>1</sup>, Melek DEMİR<sup>1</sup>, Ahmet ÇALIŞKAN<sup>1</sup>, Ergun METE<sup>1</sup>, Hande ŞENOL<sup>2</sup>, Çağrı ERGİN<sup>1</sup>

S. Z. Öner: 0000-0002-9964-2526, İ. Kaleli: 0000-0001-9689-8297, M. Demir: 0000-0002-1551-9265, A. Çalışkan: 0000-0002-1156-3787, E. Mete: 0000-0002-0854-2440, H. Şenol: 0000-0001-6395-7924, Ç. Ergin: 0000-0001-7783-8723

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, DENİZLİ

### ÖZ

İdrar yolu enfeksiyonları toplum ve hastane kökenli olabilmektedir. *Klebsiella pneumoniae* idrar yolu enfeksiyonuna en sık neden olan bakteriler arasındadır. Antimikrobilyallere karşı artan direnci kaygı vericidir. Çalışmamızda; idrar kültüründen izole edilen hastane ve toplum kökenli *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal direnç paternlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Mikrobiyoloji laboratuvarına 23.05.2021-23.05.2024 tarihleri arasında gönderilen idrar kültürlerinde  $\geq 10^4$  cfu/ml *K. pneumoniae* üremesi olan örneklerin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi. Bakteri tanımlanması; BD Phoenix 100 Bakteri identifikasyon otomatize sistemi ve matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS) ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle saptandı ve "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) önerilerine uyularak değerlendirildi.

Çalışmaya 1991 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. Çalışmamızda en düşük antimikrobiyal direnç amikasin (%12.4), imipenem (%16), meropenem (%16.8) karşı, en yüksek antimikrobiyal direnç ise piperasilin (%74.2), ampisilin/sulbaktam (%67.8) ve sefazoline (%64.7) karşı görülmüştür. Yaş gruplarına göre antimikrobilyallere karşı direnç oranları karşılaştırıldığında, 46 yaş ve üzerindeki hastalarda direnç oranları daha yüksek ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Aztreonam hariç tüm antimikrobilyallere karşı direncin, hastane kökenli örneklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Yoğun bakımdan izole edilen izolatlarda piperasilin ve sefepim hariç değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direncin yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). İzolatların 667'sinde (%33.5) çoklu ilaç direnci (ÇİD) ve 485'inde (%24.4) yaygın ilaç direnci (YİD) tespit edilmiştir. ÇİD ve YİD izolatların oranlarının yoğun bakım izolatlarında yataklı servis ve poliklinik izolatlarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p=0.0001$ ). Hastane kökenli izolatlarda toplum kökenli izolatlara göre ÇİD ve YİD oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ( $p=0.0001$ ).

Sonuç olarak, 0-45 yaş aralığında sınırlı tedavi seçeneğinin olması ve yaş ilerledikçe (46 yaş ve sonrası) ampirik tedavi seçeneğinin olmaması kaygı vericidir. Endişe verici diğer bir durum da, yoğun bakım izolatlarının ve hastane kaynaklı izolatların ÇİD ve YİD oranlarının daha yüksek olmasıdır.

**Anahtar sözcükler:** İdrar yolu enfeksiyonu, *K. pneumoniae*, çoklu ilaç direnci, yaygın ilaç direnci

### ABSTRACT

#### Antimicrobial Resistance Patterns of Nosocomial and Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated from Urine Culture

Urinary tract infections can be of community and hospital origin. *Klebsiella pneumoniae* is among the most common bacteria causing urinary tract infections. Its increasing resistance to antimicrobials is a concern. The aim of this study was to evaluate the antimicrobial resistance patterns of hospital and community-acquired *K. pneumoniae* strains isolated from urine cultures.

**İletişim adresi:** Sedef Zeliha Öner. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ  
e-posta: tezsedef@hotmail.com

Received/Geliş: 23.08.2024 Accepted/Kabul: 13.10.2024 Published Online/Online Yayın: 31.12.2024

**Atf/Cite as:** Öner SZ, Kaleli İ, Demir M, Çalışkan A, Mete E, Şenol H, Ergin E. İdrar kültüründen izole edilen hastane ve toplum kökenli *Klebsiella pneumoniae* suşlarının antimikrobiyal direnç paternleri. ANKEM Derg. 2024;38(3):96-103.

The antibiotic susceptibilities of samples with  $\geq 10^4$  cfu/ml *K. pneumoniae* growth in urine cultures sent to the microbiology laboratory between 23.05.2021-23.05.2024 were evaluated retrospectively. Bacterial identification was performed by BD Phoenix 100 bacterial identification automated system and matrix assisted laser desorption ionisation time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Antibiotic susceptibilities were determined by Kirby Bauer disc diffusion method and evaluated according to the recommendations of 'The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing' (EUCAST). The study included 1991 *K. pneumoniae* isolates. The lowest antimicrobial resistance was observed against amikacin (12.4%), imipenem (16%), meropenem (16.8%); and the highest antimicrobial resistance was observed against piperacillin (74.2%), ampicillin/sulbactam (67.8%), cefazolin (64.7%). When antimicrobial resistance rates were compared according to age groups, resistance rates were higher in patients aged 46 years and older ( $p<0.05$ ). Resistance rates to all antimicrobials except aztreonam were higher in hospital-acquired samples ( $p<0.05$ ). Resistance to all antimicrobials except piperacillin and cefepime was high in isolates from intensive care unit ( $p<0.05$ ). Multidrug-resistance (MDR) was detected in 667 (33.5%) and extensively drug-resistance (XDR) was detected in 485 (24.4%) of the isolates. MDR and XDR rates were higher in intensive care isolates compared to inpatient ward and outpatient clinic isolates ( $p=0.0001$ ). The rates of MDR and XDR were statistically significantly higher in hospital-acquired isolates compared to community-acquired isolates ( $p=0.0001$ ). In conclusion, the limited treatment options in the 0-45 age range and the lack of empirical treatment options with advancing age (46 years and older) are worrying. Another worrying situation is the higher MDR and XDR rates of intensive care isolates and hospital-acquired isolates.

**Keywords:** Urinary tract infection, *K. pneumoniae*, multidrug resistance, common drug resistance

## GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), toplumda ve hastane ortamında meydana gelebilmektedir ve enfeksiyona neden olan başlıca etken bakterilerdir. En yaygın görülen bakteriyel ajan *Escherichia coli*'dir. Bunu *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* ve *Enterococcus faecalis* izler<sup>(12)</sup>. *K. pneumoniae*, birçok hastalığın etkeni olarak ve antimikrobiyallere karşı artan direnciyle fırsatçı patojenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Klinik açıdan önemli olan bu bakterinin antimikrobiyallere direnci halk sağlığı için endişe vericidir.<sup>(5)</sup>

Genellikle İYE ampirik olarak tedavi edilir. Bu tedavi şekli direnç gelişimine neden olabilmektedir<sup>(12)</sup>. Son on yılda çoklu ilaca dirençli (ÇİD) ve yaygın ilaca dirençli (YİD) izolatların arttığı raporlanmaktadır<sup>(8)</sup>. Aynı zamanda ÇİD etkenlerin neden olduğu İYE görülme sıklığının artması ile, bu enfeksiyonların tedavisi için harcanan maliyette önemli bir artış meydana gelmiştir<sup>(12)</sup>.

Çalışmamızda; idrar kültüründen izole edilen hastane ve toplum kökenli *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal direnç paternlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 23.05.2021-23.05.2024 tarihleri arasında gönderilen idrar kültürlerinde  $\geq 10^4$  cfu/ml *K. pneumoniae* üremesi olan örneklerin antibiyotik duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi. Aynı hastaya ait tekrarlayan örneklerde ilk izolatlar çalışmaya alındı. İdrar kültürü istemi olan örnekler %5 koyun kanlı agar ve "Eosin Methylene Blue" (EMB) agara ekilerek 37°C'de 24-48 saat inkübe edildi. Bakteri tanımlanması; çalışmanın başlangıcından 11 Temmuz 2023 tarihine kadar BD Phoenix 100 Bakteri identifikasyon otomatize sistemi (Becton, Dickinson and Company, ABD) ile bu tarihten çalışmanın bitiş tarihine kadar ise matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanlı kütle spektrometresi (MALDI-TOF MS, MALDI Biotyper® MBT-HT-IVD Sirius, Bruker, Almanya) ile tanımlandı. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby Bauer disk difüzyon yöntemiyle ve amikasin, gentamisin, tobramisin, amoksisilin/klavulanik asit, ampicillin/sulbaktam, aztreonam, sefazolin, sefalotin, sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, seftazidim-avibaktam, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, ertapenem, imipenem, meropenem, piperasilin, piperasilin/tazobaktam, trimetoprim/sülfametoksazol antibiyotik diskleri ile çalışıldı. "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) önerilerine uygun olarak değerlendirildi<sup>(18)</sup>.

Hasta izolatları yaşlara göre (0-18, 19-45, 45-64 ve ≥65) gruplandırıldı. Hastane kaynaklı enfeksiyonlar, tespit edilen enfeksiyonun hastaneye kabul sırasında mevcut olan enfeksiyon olmaması ve enfeksiyonun hastaneye yatışın 3. günü veya sonrasında meydana gelmesi olarak tanımlandı.

İzolatlar hastane ve toplum kökenli olarak sınıflandırıldı<sup>(21)</sup>. *K. pneumoniae* için ÇİD tedavide kullanılan üçten daha fazla antimikrobiyal gruba dirençli olma durumu ve antimikrobiyal grup içindeki direnç ise en az bir alt grup antibiyotiğe dirençli olma, YİD ise iki ve daha az antimikrobiyal grup hariç diğer tüm antimikrobiyal gruplara dirençli olma durumu ve antimikrobiyal grup içindeki direnç ise en az bir alt grup antibiyotiğe dirençli olma olarak tanımlandı<sup>(11)</sup>. Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (24.07.2024-E.556353) ile gerçekleştirildi.

Veriler SPSS 25.0 istatistik programıyla analiz edildi. Minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenler, sürekli değişkenler ve ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Ki kare analizi ve Fisher's Exact test ile incelendi. Değerlendirilmede p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 1991 *K. pneumoniae* izolatı dahil edilmiştir. İzolatların 1027'sinin (%51.6) kadın, 964'ünün (%48.4) erkek hastalara ait olduğu gözlenmiştir. Yaş ortalaması 41.96 ± 31.39 (ortanca:52. min-maks:0-97) olarak bulunmuştur. İzolatların 1649'u (%82.8) toplum kökenli ve 342'si (%17.2) hastane kökenli olarak değerlendirilmiştir. İzolatlar servislere göre incelendiğinde; 1337'sinin (%67.2) polikliniklerden, 518'nini (%26) yataklı servislerden ve 136'sının (%6.8) yoğun bakım ünitesinden gönderildiği tespit edilmiştir. Hastaların yaş grupları değerlendirildiğinde 675'inin 0-18 yaş, 229'unun 19-45 yaş, 396'sının 46-64 yaş ve 691'inin 65 yaş ve üzeri yaşta olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda en düşük antimikrobiyal direnç amikasin (%12.4), imipenem (%16), meropenem (%16.8) ve seftazidim-avibaktam (%18.4) karşı belirlenmiştir. En yüksek antimikrobiyal direnç ise piperasilin (%74.2), ampicilin/sulbaktam (%67.8), sefazolin (%64.7) ve seftazidime (%60.9) karşı görülmüştür (Tablo 1). Yaş gruplarına göre antimikrobiyallere karşı direnç oranları karşılaştırıldığında, amikasin, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam direnç oranları 46 yaş ve üzerindeki hastalarda; gentamisin, tobramisin, piperasilin/tazobaktam, sefazolin, sefalotin, sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, seftazidim-avibaktam, sefepim, siprofloksasin, levofloksasin, ofloksasin, imipenem, meropenem, aztreonam, trimetoprim/sülfametoksazol direnç oranları ise 65 yaş ve üzeri hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 1).

Örneklerin gönderildiği servislere göre antimikrobiyallere karşı direnç oranları karşılaştırıldığında; yoğun bakımda tedavi gören hastalardan izole edilen izolatlarda piperasilin ve sefepim hariç değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direncin diğer servislerden gönderilen örneklerden izole edilen izolatlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Yataklı servislerdeki hastalardan izole edilen izolatlarda piperasilin ve sefepim direnci poliklinik hasta örnekleri ve yoğun bakım hasta örneklerinden izole edilen izolatlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 1).

**Tablo 1.** *Klebsiella pneumoniae* idrar izolatlarında antimikrobiyal direnç oranları [n (%)].

	Toplam	TK	HK	p	0-18 yaş	19-45 yaş	46-64 yaş	≥65 yaş	p	Poliklinik	Yataklı servis	Yoğun bakım	p
AK	248 (12.5)	168 (10.2)	80 (23.4)	0.0001* (kk=45.286)	61 (9)	18 (7.9)	62 (15.7)	107 (15.5)	0.0001* (kk=21.204)	110 (8.2)	103 (19.9)	35 (25.7)	0.0001* (kk=70.128)
GN	445 (22.6)	337 (20.7)	108 (32)	0.0001* (kk=20.689)	135 (20.2)	38 (16.9)	90 (23.1)	182 (26.5)	0.006* (kk=12.496)	243 (18.4)	148 (28.8)	54 (40)	0.0001* (kk=45.057)
TOB	382 (32.1)	274 (27.9)	108 (52.2)	0.0001* (kk=46.324)	95 (22.1)	35 (24.6)	89 (38.7)	163 (42)	0.0001* (kk=45.448)	197 (24.2)	131 (45.5)	54 (61.4)	0.0001* (kk=81.55)
AMC	988 (53.7)	775 (50.7)	213 (68.1)	0.0001* (kk=31.382)	293 (47.1)	93 (44.7)	221 (60.5)	381 (59)	0.0001* (kk=31.755)	580 (47.1)	315 (65.5)	93 (72.7)	0.0001* (kk=67.106)
SAM	181 (67.8)	141 (64.7)	40 (81.6)	0.022* (kk=5.266)	60 (65.2)	22 (78.6)	31 (66)	68 (68)	0.605 (kk=1.844)	104 (61.5)	61 (77.2)	16 (84.2)	0.014* (kk=8.585)
PRL	190 (74.2)	151 (71.9)	39 (84.8)	0.071 (kk=3.27)	59 (67)	25 (89.3)	33 (73.3)	73 (76.8)	0.109 (kk=6.049)	113 (68.9)	62 (83.8)	15 (83.3)	0.029* (kk=7.088)
TZP	670 (37.6)	499 (33.8)	171 (56.1)	0.0001* (kk=53.49)	175 (28.2)	62 (31)	158 (45.3)	275 (44.9)	0.0001* (kk=49.987)	362 (30.1)	227 (50)	81 (63.8)	0.0001* (kk=95.328)
CZ	689 (57.9)	531 (54.2)	158 (75.6)	0.0001* (kk=32.417)	222 (51.4)	69 (48.6)	148 (64.6)	250 (64.8)	0.0001* (kk=24.288)	417 (51.3)	202 (69.9)	70 (80.5)	0.0001* (kk=49.807)
KF	167 (64.7)	132 (62.3)	35 (76.1)	0.075 (kk=3.163)	48 (53.9)	15 (53.6)	31 (68.9)	73 (76)	0.008* (kk=11.793)	96 (58.2)	56 (74.7)	15 (83.3)	0.011* (kk=9.071)
CXM	473 (60.6)	375 (58)	98 (73.7)	0.001* (kk=11.429)	122 (51.5)	50 (58.8)	104 (64.6)	197 (66.3)	0.004* (kk=13.539)	274 (54.2)	163 (72.1)	36 (75)	0.0001* (kk=25.564)
CRO	705 (48.6)	529 (44.2)	176 (68.8)	0.0001* (kk=50.751)	205 (39.5)	70 (41.2)	147 (53.3)	283 (58.1)	0.0001* (kk=40.995)	391 (39.9)	234 (63.9)	80 (74.8)	0.0001* (kk=93.183)
CTX	446 (55.9)	353 (53.2)	93 (69.4)	0.001* (kk=11.929)	111 (45.7)	46 (53.5)	95 (57.2)	194 (64)	0.0001* (kk=18.735)	254 (48.7)	158 (69.3)	34 (70.8)	0.0001* (kk=32.0446)
CAZ	1003 (60.9)	771 (57.4)	232 (76.6)	0.0001* (kk=38.284)	303 (54.6)	98 (53.8)	212 (65.8)	390 (66.3)	0.0001* (kk=23.639)	585 (54.5)	321 (70.7)	97 (80.8)	0.0001* (kk=56.694)
CZA	74 (18.5)	49 (14.7)	25 (36.8)	0.0001* (kk=18.245)	9 (8.1)	3 (7.3)	20 (23.8)	42 (25.5)	0.0001* (kk=18.249)	30 (11.8)	35 (29.9)	9 (30)	0.0001* (kk=20.318)
FEP	327 (42.8)	246 (38.9)	81 (61.4)	0.0001* (kk=22.459)	71 (29.6)	37 (45.1)	67 (43.5)	152 (52.8)	0.0001* (kk=29.048)	163 (32.9)	136 (61)	28 (60.9)	0.0001* (kk=55.962)
CİP	757 (38.9)	561 (34.8)	196 (58.7)	0.0001* (kk=66.109)	144 (21.7)	86 (38.6)	175 (45.9)	352 (52)	0.0001* (kk=139.057)	395 (30.3)	281 (55.6)	81 (59.6)	0.0001* (kk=124.347)
LEV	459 (38.5)	334 (33.9)	125 (60.4)	0.0001* (kk=50.488)	99 (23)	56 (39.4)	107 (46.5)	197 (50.8)	0.0001* (kk=74.861)	240 (29.5)	164 (56.7)	55 (62.5)	0.0001* (kk=89.959)
OFX	407 (28.1)	281 (23.4)	126 (51)	0.0001* (kk=77.618)	89 (17.7)	28 (17)	101 (35.7)	189 (37.8)	0.0001* (kk=68.239)	190 (19.3)	155 (42.9)	62 (58.5)	0.0001* (kk=125.303)
IMP	318 (16)	207 (12.6)	111 (32.5)	0.0001* (kk=83.499)	43 (6.4)	24 (10.5)	86 (21.7)	165 (23.9)	0.0001* (kk=93.240)	128 (9.6)	140 (27)	50 (36.8)	0.0001* (kk=131.589)
MEM	333 (16.8)	211 (12.9)	122 (35.9)	0.0001* (kk=106.388)	46 (6.8)	26 (11.5)	87 (22)	174 (25.4)	0.0001* (kk=93.356)	128 (9.6)	153 (29.8)	52 (38.8)	0.0001* (kk=156.986)
AZM	97 (36.6)	78 (35.6)	19 (41.3)	0.467 (kk=0.53)	22 (23.7)	9 (32.1)	20 (42.6)	46 (47.4)	0.0001* (kk=12.568)	52 (30.4)	36 (47.4)	9 (50)	0.018* (kk=8.015)
SXT	779 (40)	596 (37)	183 (54.6)	0.0001* (kk=36.016)	199 (29.7)	85 (38.1)	164 (42.8)	331 (49.3)	0.0001* (kk=55.536)	439 (33.6)	269 (52.8)	71 (53.8)	0.0001* (kk=67.654)

AK: amikasin, GN: gentamisin, TOB: tobramisin, AMC: amoksisilin/klavulanik asit, SAM: ampisilin/sulbaktam, PRL: piperasilin, TZP: piperasilin/tazobaktam, CZ: sefazolin, KF: sefalotin, CXM: sefuroksim, CRO: seftriakson, CTX: sefotaksim, CAZ: seftazidim, CZA: seftazidim-avibaktam, FEP: sefepim, CİP: siprofloksasin, LEV: levofloksasin, OFX: ofloksasin, IMP: imipenem, MEM: meropenem, AZM: aztreonam, SXT: trimetoprim/sülfametoksazol

TK: Toplum kaynaklı, HK: Hastane kaynaklı, \*p<0.05

İzolatların 1649'u (%82.8) toplum kökenli ve 342'si (%17.2) hastane kökenli olarak değerlendirilmiştir. Hastane ve toplum kökenli olmalarına göre antimikrobiyallere karşı direnç oranları karşılaştırıldığında; aztreonam hariç tüm antimikrobiyallere karşı direncin hastane kökenli örneklerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Aztreonam direncinin, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, oransal olarak hastane kökenli örneklerde toplum kökenlilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 1).

İzolatların 667'sinde (%33.5) ÇİD ve 485'inde (%24.4) YİD saptanmıştır. İzolatların gönderildiği servise göre sırasıyla ÇİD ve YİD oranları poliklinik hasta izolatlarında %24.4 ve %16.3, yataklı servis hasta izolatlarında %49.8 ve %39.2, yoğun bakım hasta izolatlarında %61 ve %47.1 olarak tespit edilmiştir. ÇİD ve YİD oranları, yoğun bakım izolatlarında yataklı servis ve poliklinik izolatlarına göre daha yüksek oranda görülmüştür (p=0.0001) (Tablo 2).

İzolatlarda ÇİD ve YİD oranları, sırasıyla, toplum kökenlilerde %29.2 ve %20.7; hastane kökenlilerde %54.4 ve %42.1 olarak bulunmuştur. Hastane kökenli izolatlarda toplum kökenlilere göre ÇİD ve YİD oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak saptanmıştır (p=0.0001) (Tablo 2).

**Tablo 2.** *Klebsiella pneumoniae* idrar izolatlarında hastaların bulunduğu servislere ve enfeksiyonun toplum kökenli/hastane kökenli olmasına göre çoklu ilaç direnci (ÇİD) ve yaygın ilaç direnci (YİD) oranları [n (%)].

	Toplam	ÇİD Pozitif	p	YİD Pozitif	p
Poliklinik	1337 (67.2)	326 (24.4)	0.0001* (kk=157.892)	218 (16.3)	0.0001* (kk=146.930)
Yataklı servis	518 (26)	258 (49.8)		203 (39.2)	
Yoğun bakım	136 (6.8)	83 (61)		64 (47.1)	
Toplum kökenli	1649 (82.8)	481 (29.2)	0.0001*	341 (20.7)	0.0001*
Hastane kökenli	342 (17.2)	186 (54.4)	(kk=80.851)	144 (42.1)	(kk=70.573)

\*p<0.05

## TARTIŞMA

Çalışmamızda; İYE etkeni olan hastane ve toplum kökenli *K. pneumoniae* izolatlarının antimikrobiyal direnç paternleri değerlendirilmiştir. En yaygın İYE nedenlerinden biri olan *K. pneumoniae*'da antimikrobiyallere karşı artan direnç, sınırlı tedavi seçeneğini beraberinde getirmektedir. Bu da tedavide zorluklara neden olmaktadır<sup>(1)</sup>.

Son yıllarda *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotik direncindeki artış; İYE etkeni diğer patojenlerin antibiyotik direnci artışından daha yüksektir<sup>(2-7)</sup>. Antibiyotik direncindeki bu artış kaygı vericidir. *K. pneumoniae*'da antimikrobiyaller karşı direnç; genişlemiş spektrumlu B-laktamaz, karbapenemaz veya AmpC hedeflerinin değişmesi, porin kaybı ve mutasyonu, efluks pompasının aşırı ekspresyonu, biyofilm oluşumu ve mobil gen elemanlarının yayılımı sonucu meydana gelebilmektedir<sup>(10)</sup>. Çalışmamızda en yüksek direnç oranına sahip antibiyotikler ampisilin/sulbaktam, sefazolin, seftazidim ve en etkili antibiyotikler ise amikasin ve karbapenemler olarak bulunmuştur. Ülkemizde farklı coğrafik bölgelerde yapılan araştırmalarda ve çalışmamızda değerlendirilen antibiyotiklerde en etkin ve en etkisiz olanların benzer olduğu görülmektedir. Bununla beraber direnç oranları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Yakın zamanlı Türkiye'de yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde çalışmamızdaki direnç oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir<sup>(2,4)</sup>. Bunun çalışma popülasyonu farklılıklarından ve yatan hastalarda hastanemizin antibiyotik kullanımı politikalarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda yüksek direnç oranı saptanan antibiyotiklerin çoğunun oral yolla kullanıldığı ve yüksek duyarlılık oranlarına sahip antibiyotiklerin ise intramusküler veya intravenöz kullanımı olan antibiyotikler olduğu dikkati çekmiştir. Oral antibiyotiklere erişimin ve kullanımlarının kolay olması, bu ilaçların daha yaygın olarak tüketilmesine ve hatta suiistimal edilmelerine olanak tanıyabilmektedir. Bu durum, artan direnç gelişimine katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda antimikrobiyallere karşı direnç oranları 46 yaş ve üzerindeki hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Değirmenci ve ark.<sup>(4)</sup> yaptıkları çalışmada 49 yaş ve üzeri hastalardan elde edilen izolatların daha yüksek antibiyotik direnç oranlarına sahip olduğunu raporlamışlardır. Yaş arttıkça antibiyotik direnç oranının artması uygunsuz antibiyotik kullanımına ya da yıllar içerisinde tekrarlayan antibiyotiğe maruziyet sonucu meydana gelmiş olabilir. Türkiye genelinde antibiyotik tüketiminde yıllar içerisinde azalma meydana gelmiştir. Antibiyotik tüketiminde akılcı ilaç kullanımı çalışmaları ile 2011 yılına göre %36 düşüş saptanmıştır<sup>(19)</sup>. Bununla beraber hala antibiyotikler reçetesiz talep edilip uygunsuz şekilde kullanılabilenmekte ve alınabilmektedir<sup>(20)</sup>.

Ampirik tedavi seçeneği belirlemede kümülatif antibiyogram verileri oldukça değerlidir ve kümülatif antibiyogram verileriyle hangi antimikrobiyalin ampirik tedavi için uygun olduğu; antibiyotik duyarlılık yüzdeleri değerlendirilerek (>%90 oranında duyarlılığa sahip antimikrobiyaller) tespit edilebilmektedir<sup>(3)</sup>. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak *K. pneumoniae* üreyen poliklinik hastalarının antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiş; amikasin, gentamisin ve meropenem duyarlılığının %90'ın üzerinde olduğu raporlanmıştır<sup>(17)</sup>. Çalışmamızda 0-18 yaş aralığında antibiyotik duyarlılığı değerlendirildiğinde amikasin (%91), seftazidim-avibaktam (%91.9), meropenem (%93.2) ve imipenemin (%93.6); 19-45 yaş aralığında ise amikasin (%91) ve seftazidim-avibaktamın (%91.9) ampirik tedavi için kullanılabilirliği tespit edilmiştir. Kırk altı yaş ve sonrası kullanılacak ampirik tedavi seçeneği önerilememiştir. Sıfır ile kırk beş yaş aralığında sınırlı ampirik tedavi seçeneği ve 46 yaş ve sonrası ise ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyal ajanın olmaması kaygı vericidir.

Çalışmamızda değerlendirilen tüm antibiyotiklere karşı direnç oranları, yoğun bakım ünitesinden izole edilen izolatlarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Yoğun bakım ünitelerinde diğer bölümlere göre daha fazla antimikrobiyal direncin görülmesi; yoğun bakım hastalarının hastalık yükünün fazla olması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, el hijyeni ve izolasyon önlemlerine uyumun zayıf olması ile ilişkilendirilebilir<sup>(14)</sup>. Birçok araştırmada çalışmamızda da olduğu gibi yoğun bakım ünitelerinde yüksek direnç oranları raporlanmıştır<sup>(4,7,14)</sup>.

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda toplum kaynaklı enfeksiyonlara göre daha yüksek antimikrobiyal direnç oranları görülmektedir<sup>(22)</sup>. Dirençli patojenlerin neden olduğu hastane kaynaklı enfeksiyonlar, hasta ölüm oranının artmasına, hastanede kalma süresinin uzamasına ve tıbbi bakım için ek maliyetlere neden olmaktadır<sup>(14)</sup>.

Seçici antibiyotik baskısı, antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve bakteriler arasında antibiyotik direnç genlerinin konjugasyonel iletimi, ÇİD *K. pneumoniae* izolatlarının ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır<sup>(6)</sup>. ÇİD ve YİD oranları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda izolatların %33.5'inde ÇİD ve %24.4'ünde YİD tespit edilmiştir. Aynı zamanda yoğun bakım izolatlarında ÇİD ve YİD oranları daha yüksektir. Brezilya'da %61.9 ÇİD ve %23.8 YİD, Yunanistan'da ÇİD %32.6 ve YİD %7.7 ve Polonya'da ise ÇİD oranı %79.5 olarak raporlanmıştır<sup>(9,13,15)</sup>. Ayrıca, çoklu ilaca dirençli *K. pneumoniae* izolatları hastane enfeksiyonlarıyla yüksek oranda ilişkilendirilmektedir<sup>(16)</sup>. Benzer şekilde çalışmamızda hastane kökenli izolatlarda toplum kökenli izolatlara göre ÇİD ve YİD oranı daha yüksek olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılığı, retrospektif bir çalışma olması ve bu nedenden dolayı risk faktörlerinin değerlendirilememesidir. Bununla beraber güçlü yönleri ise örneklem sayısının yüksek olması ve 22 antibiyotik verisinin değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak; 0-45 yaş aralığında sınırlı tedavi seçeneğinin olması ve yaş ilerledikçe (46 yaş ve sonrası) ampirik tedavi seçeneğinin olmaması kaygı vericidir. Ampirik ilaç tedavisinin belirlenmesi, akılcı antibiyotik kullanımına katkı sağlayacaktır. Yoğun bakımdan izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında ve toplum kaynaklı izolatlara göre hastane kaynaklı *K. pneumoniae* izolatlarında, ÇİD ve YİD oranı daha yüksek oranda görülmektedir. Antibiyotik direnç profillerinin bilinmesi, enfeksiyon kontrol komitelerinin izlem ve müdahalelerini kolaylaştıracaktır.

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (24.07.2024-E.556353) ile gerçekleştirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by Pamukkale University Non-interventional Clinical Researches Ethics Committee((24.07.2024-E.556353).

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial support:** No financial support was received for the project.

**KAYNAKLAR**

1. Caneiras C, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Community- and hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infections in Portugal: Virulence and antibiotic resistance. *microorganisms*. 2019;7(5):138. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7050138>
2. Cirit OS. Changes in antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms isolated from urine cultures in the last decade. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2023;7(3):213-19.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline-Fourth Edition*. CLSI document M39-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014. Available from: URL: <http://www.standard@clsi.org> (Erişim tarihi:16.08.2024)
4. Değirmenci H, Vural S, Yalçın S. İstanbul'da bir özel hastanede idrar yolu enfeksiyonu bulunan hastalardan izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılık profillerinin belirlenmesi. *IGUSABDER*. 2022;17:426-39. <https://doi.org/10.38079/igusabder.1123454>
5. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
6. Hou XH, Song XY, Ma XB, Zhang SY, Zhang JQ. Molecular characterization of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Braz J Microbiol*. 2015;46(3):759-68. <https://doi.org/10.1590/S1517-838246320140138>
7. Kalyoncu BN, Koçoğlu ME, Özekinci T, et al. İstanbul'da bir şehir hastanesinde izole edilen üriner sistem patojenleri ve antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *ANKEM Derg*. 2023;37(1):18-27. <https://doi.org/10.54962/ankemderg.1283517>
8. Kao CY, Zhang YZ, Bregente CJB, et al. A 24-year longitudinal study of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with bacteraemia and urinary tract infections reveals the association between capsular serotypes, antibiotic resistance, and virulence gene distribution. *Epidemiol Infect*. 2023;151:e155. <https://doi.org/10.1017/S0950268823001486>
9. Kot B, Piechota M, Szweda P, et al. Virulence analysis and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalised patients in Poland. *Sci Rep*. 2023;13(1):4448. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31086-w>
10. Li Y, Kumar S, Zhang L, Wu H, Wu H. Characteristics of antibiotic resistance mechanisms and genes of *Klebsiella pneumoniae*. *Open Med (Wars)*. 2023;18(1):20230707. <https://doi.org/10.1515/med-2023-0707>
11. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
12. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023;12(4):623. <https://doi.org/10.3390/pathogens12040623>
13. Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, Iliaki-Giannakoudaki E, Kasimati A. Antimicrobial resistance trends among *Klebsiella pneumoniae* associated with urinary tract infections in Crete, Greece, 2017-2022. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2024;71(2):121-26. <https://doi.org/10.1556/030.2024.02297>
14. Moustafa NM, Mahmoud FM, Khamsin NWB, et al. Antimicrobial susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolated from intensive and non-intensive care units patients: a one-year retrospective study in a tertiary healthcare hospital, Saudi Arabia. *J Pure Appl Microbiol*. 2023;17(4):2453-66. <https://doi.org/10.22207/JPAM.17.4.43>
15. Nakamura-Silva R, Cerdeira L, Oliveira-Silva M, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective study in Manaus, Brazil. *Arch Microbiol*. 2022;204(4):202. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-02813-0>
16. Russo A, Fusco P, Morrone HL, Trecarichi EM, Torti C. New advances in management and treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(1):41-55. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2151435>

17. Temoçin F, Köse H. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretim oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2018;32(3):79-86 <https://doi.org/10.5222/ankem.2018.1811>
18. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_14.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_14.0_Breakpoint_Tables.pdf) (Erişim tarihi 18.08.2024)
19. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2024 - 2028 Yılı Stratejik Planı. [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/dynamicModulesAttachment/20242028YIStratejikPlan\\_20626b96-61a2-475d-a3b4-c7cf3abb1a4d.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2024/dynamicModulesAttachment/20242028YIStratejikPlan_20626b96-61a2-475d-a3b4-c7cf3abb1a4d.pdf) (Erişim tarihi 16.08.2024)
20. Uçar E, Parlak M, Bayram Y, Güdücüoğlu H, İrden Ş. Van ili serbest eczane çalışanlarının antibiyotik kullanımı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. J Med App Sci. 2022;1(1):16-20.
21. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi 2017 Ankara [İnternet]. [www.ulusal-saglik-hizmeti-iliskili-enf-surveyans-rehberi.pdf](http://www.ulusal-saglik-hizmeti-iliskili-enf-surveyans-rehberi.pdf) (Erişim tarihi: 18.08.2024)
22. Zhang H, Zhang G, Yang Y, et al. Antimicrobial resistance comparison of *Klebsiella pneumoniae* pathogens isolated from intra-abdominal and urinary tract infections in different organs, hospital departments and regions of China between 2014 and 2017. J Microbiol Immunol Infect. 2021;54(4):639-48. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03>