



Karbapenem Dirençli Enterobacterales Bakteri İzolatlarında Antibiyotik Duyarlılığı

Ahmet Kazar¹, Erdal Özbek¹, Serkan Kaydaş¹, Selahattin Atmaca¹

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sur/Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 24.07.2024; Revizyon: 04.09.2024; Kabul Tarihi: 06.09.2024

Öz

Amaç: Çalışmada, 2021 yılında laboratuvarımıza gelen farklı klinik ve poliklinik örneklerinden izole edilen karbapenem dirençli Enterobacterales (KDE) üyelerinin antibiyotik direnç durumlarının hastane ve toplumsal kökenli olmalarına göre araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hastanelerimizin Merkez Laboratuvarında 2021 yılında izole edilen 2195 Enterobacterales üyesi bakteriden karbapenem direnci olan 185'i çalışmaya dahil edildi. Tür tanımlanması için Maldi-TOF Biotyper 3,1 (Bruker, Daltonics, ABD) ve Phoenix 100 (BD, ABD) otomatize sistemleri ile yapıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri için Phoenix 100 (BD, ABD) otomatize sistemi kullanıldı. İzole edilen ve etken olarak tanımlanan bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık durumları EUCAST 2020 kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: İzolatların %56,3'ü *E. coli*, %28,7'si *K. pneumoniae* olarak tanımlanmıştır. İzolatların 185'inde (%8,4) karbapenem direnci tespit edilmiştir. *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci %9 iken *E. coli* izolatlarında %4 bulunmuştur. Karbapenem dirençli 185 Enterobacterales izolatında, karbapenemler arasında en yüksek direnç ertapeneme (%94,6) karşı gözlenirken imipeneme %38,2, meropeneme ise %33,7 oranında direnç saptanmıştır. Hastane ve toplum kökenli izolatlarda ertapenem direnci sırasıyla %94,9 ile %93,9, imipenem direnci sırasıyla; %46,7 ve %22,2 meropenem direnci ise %42,9 ve %16,1 olarak tespit edilmiştir. Amikasin, karbapenem dirençli Enterobacterales izolatlarında en yüksek duyarlılık oranına (%80,5) sahip antibiyotik olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen veriler ile literatür sonuçlarıyla büyük oranda benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda aminoglikozid grubu antibiyotiklerin etkinliği nedeniyle, KDE enfeksiyonu şüphesinde ampirik tedavide kullanılacak antibiyotik kombinasyonlarında aminoglikozid grubu antibiyotiklere yer verilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Enterobacterales, Karbapenem direnci, Antibiyotik duyarlılığı

DOI: 10.5798/dicletip.1552632

Yazışma Adresi / Correspondence: Ahmet Kazar, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sur/Diyarbakır, Türkiye e-mail: yahmet2112@gmail.com

Antibiotic Susceptibility in Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bacteria Isolates

Abstract

Objective: The study aimed to investigate the antibiotic resistance status of carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) members isolated from different clinical and outpatient clinic samples that came to our laboratory in 2021, according to their hospital and origin.

Methods: Of the 2195 Enterobacterales member bacteria isolated in the Central Laboratory of our hospitals in 2021, 185 with carbapenem resistance were included in the study. 185 with carbapenem resistance were included in the study. Species identification was performed with Maldi-TOF Biotyper 3,1 (Bruker, Daltonics, USA) and Phoenix 100 (BD, USA) automated systems, Phoenix 100 (BD, USA) automated system was used for antibiotic susceptibility testing.

The antimicrobial susceptibility status of the bacteria isolated and identified as causative agents was evaluated according to EUCAST 2020 criteria.

Results: 56,3% of the isolates were identified as *E. coli* and 28.7% as *K. pneumoniae*, Carbapenem resistance was detected in 185 (8.4%) of the isolates. While carbapenem resistance was 9% in *K. pneumoniae* isolates, it was 4% in *E. coli* isolates. In 185 carbapenem-resistant Enterobacterales isolates, the highest resistance among carbapenems was observed against ertapenem (94.6%), while resistance was detected at a rate of 38.2% to imipenem and 33.7% to meropenem, in hospital and community-acquired isolates, ertapenem resistance and imipenem resistance were 94.9% and 93.9%, respectively; Meropenem resistance was found to be 46.7% and 22.2%, and 42.9 and 16.1%, Amikacin was determined to be the antibiotic with the highest sensitivity rate (80.5%) in carbapenem-resistant Enterobacterales isolates.

Conclusion: It has been determined that the data obtained in this study are largely similar to the literature results. In our study, due to the effectiveness of aminoglycoside group antibiotics, it was thought that it would be appropriate to include aminoglycoside group antibiotics in antibiotic combinations to be used in empirical treatment in suspected CRE infection.

Keywords: Enterobacterales, Carbapenem resistance, Antibiotic Susceptibility.

GİRİŞ

Enterobacterales grubu bakteriler, tıbbi anlamda önemli yaygın olarak enfeksiyonlara neden olan farklı türdeki bakterilerden oluşan geniş bir gruptur. Enterobacterales üyesi olan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* gibi bakteriler insanda mikrobiyota üyesi olup fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilirler. Bunun yanı sıra, yine bu grup içerisinde tanımlanan *Salmonella serotip typhi*, *Shigella* türleri, *Yersinia pestis* gibi bakteriler ise insanda her bulaşta enfeksiyon etkeni olarak tanımlanır¹.

Enterobacterales üyeleri, fakültatif anaerop, ortak somatik antijene sahip olan, sporsuz, glukozu parçalayan, nitratı indirgeyen, katalaz-pozitif ve oksidaz negatif, orta büyüklükte Gram-negatif basillerdir. Bu gruptaki bakteriler

kanlı agar gibi seçici olmayan ve Mac Conkey agar gibi seçici besi yerlerinde hızlı ürerler¹.

Karbapenemler, beta-laktam antibiyotik grubunda yer alan geniş spektrumlu ve en etkili antibiyotiklerdir. Bu grupta yer alan imipenem ve meropenem, nazokomiyal etkenler olarak tanımlanan *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* ve GSBL üreten diğer mikroorganizmalarla ilişkili ciddi enfeksiyonların tedavisinde etkindir. Ertapenem ise Gram-pozitif ve Gram-negatif aerobik ve anaerobik bakterilere karşı etkili olmasına karşın, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerine karşı sınırlı bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte ertapenem GSBL ve/veya AmpC tipi beta-laktamaz üreten birçok Enterobacterales üyesine karşı oldukça etkili bir antibiyotiktir².

Karbapenemleri diğer beta-laktam gruplarından ayıran özelliği beta-laktam halkasındaki 4. pozisyonunda sulfon yerine karbon içermeleridir². Karbapenem direnci; bakterinin doripenem, imipenem, meropenem veya ertapenemden herhangi birine dirençli olması ile tanımlanmaktadır. Karbapenem Dirençli Enterobacterales (KDE) türleri, tedavisi zor, ciddi mortalite ile seyreden hastalıklara neden olmaktadır. KDE'ler son yıllarda, dünya genelinde hem toplum kaynaklı hem de hastane ilişkili enfeksiyon etkeni olarak artan sıklıkta bildirilmektedir³. Bu durum ciddi bir halk sağlığı sorununa yol açmakta ve yeni antibiyotiklerin üretilmesi ihtiyacı doğurmaktadır. Karbapenemler özellikle GSBL (geniş spektrumlu beta-laktamaz) üreten izolatların tedavisinde kullanılmaktadır. Karbapenem direnci genellikle karbapenemaz üretiminden kaynaklanmaktadır, buna ek olarak direnç gelişiminde effluks pompası, impermeabilite, AmpC veya GSBL üretimi gibi mekanizmalarda yer almaktadır⁴.

Bu çalışmada, 2021 yılında laboratuvarımıza gelen farklı klinik ve poliklinik örneklerinden izole edilen KDE üyelerinin antibiyotik direnç durumlarının hastane ve kökenli olmalarına göre araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Hastanelerimizin Merkez Laboratuvarında 2021 yılında izole edilen Enterobacterales üyesi bakteri izolatlarından (toplam 2195 izolat) karbapenem direnci olan 185'i çalışmaya dahil edildi. Klinik örnekler Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) rehberlerindeki önerileri esas alınarak, gelen örnek türüne göre %5 koyun kanlı agar, Eozin Metilen Blue agar ve gelen örnek türüne göre çikolata agar besiyerine ekildi. Ekimi yapılan örnekler;

etüvde 37 °C türüne göre 18-96 saat inkübe edildi ve her gün değerlendirildi. Tür tanımlanması için Maldi-TOF Biotyper (Bruker, Daltonics, ABD) ve Phoenix 100 (BD, ABD) otomatize sistemleri kullanıldı. Antibiyotik duyarlılık testleri için Phoenix 100 (BD, ABD) otomatize sistemi kullanıldı. İzole edilen ve etken olarak tanımlanan bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık durumları EUCAST 2020 kriterlerine göre değerlendirildi.

Bu araştırma, yerel etik kurulu'ndan 28/02/2023 tarihli ve 105 sayılı etik kurul onayı ile yürütülmüştür.

BULGULAR

Gelen örneklerden toplamda 2195 Enterobacterales üyesi bakteri izolatının tür düzeyinde tanımlaması yapıldı. 2195 izolattan 1235'i (%56,3) *Escherichia coli*, 631'i (%28,7) *Klebsiella pneumoniae spp pneumoniae* olarak tanımlandı.

İzolatların 185'inde (%8,4) karbapenem direnci saptandı. KDE'ler arasında *Klebsiella* cinsi (%34,1) en sık izole edilen cins olarak saptandı. Tür düzeyinde ise en sık *K. pneumoniae* (%29,2), ikinci sıklıkta ise *E. coli* (%24,3) tanımlandı. Diğer türler ise sırasıyla *Enterobacter ssp.* (%16,2), *Serratia spp.* (%7,6), *Providencia spp.* (%2,2), *Cedecea spp.* (%3,2), *Citrobacter spp.* (%2,7) olarak saptandı (Tablo I). *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*'nin hastane ve toplum kökenli ayırımı Tablo II'de verilmiştir. Tür düzeyinde en sık tanımlanmış olan *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatları arasında, karbapenemlere en yüksek direnç oranı (%9,9) hastane kökenli *K. pneumoniae* izolatlarında saptandı (Tablo II).

Tablo I: Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Üyelerinin Cinslerine Göre Dağılımı

Mikroorganizma (n-%)	İzolat sayısı (185) *
<i>Klebsiella spp.</i> (63-%34,1)	<i>pneumoniae</i> 54 (%29,2)
	<i>oxytoca</i> 5 (%2,7)
	<i>aerogenes</i> 4 (%2,2)
<i>E. coli</i> (45-%24,3)	45 (%24,3)
<i>Enterobacter spp.</i> (30-%16,2)	<i>asburiae</i> 2 (%1,1)
	<i>cloacea</i> 26 (%14,1)
	<i>gergovie</i> 1 (%0,5)
	<i>hormaechi</i> 1 (%0,5)
<i>Serratiae spp.</i> (14-%7,6)	<i>marcescens</i> 11 (%5,9)
	<i>plymuthiae</i> 3 (%1,6)
<i>Providenciae spp.</i> (4-%2,2)	<i>rettgeri</i> 1 (%0,5)
	<i>rustigianii</i> 1 (%0,5)
	<i>stuartii</i> 2 (%1,1)
<i>Cedecea spp.</i> (6-%3,2)	<i>davisae</i> 1 (%0,5)
	<i>lapagei</i> 3 (%1,6)
	<i>neteri</i> 2 (%1,1)
<i>Citrobacter spp.</i> (5-%2,7)	<i>brakii</i> 2 (%1,1)
	<i>freundii</i> 1 (%0,5)
	<i>koseri</i> 2 (%1,1)
Diğerleri (18-%9,7)	<i>Hafniae alvei</i> 1 (%0,5)
	<i>Morganella morganii</i> 7 (%3,8)
	<i>Pantoea agglomerans</i> 3 (%1,6)
	<i>Proteus mirabilis</i> 7 (%3,8)

Not: 2021 yılında 2195 tane örnekte enterobacteriaceae üyeleri izole edildi. *İzolatların 120'si klinik 65'i poliklinikten gelen örneklerden elde edilmiştir

Karbapenem grubu antibiyotikler arasında en sık ertapeneme karşı direnç tespit edildi. KDE izolatlarında, ertapenem direnci hastane kökenli izolatlarda %94,9, toplum kökenlilerde %93,9 oranında bulunurken, imipenem direnci sırasıyla; %46,7 ve %22,2 meropenem direnci ise %42,9 ve %16,1 olarak tespit edilmiştir. KDE izolatlarında (orta duyarlı bulunanlar dahil olmak üzere) en yüksek duyarlılık oranı (%80,5) amikasin için saptandı. Ayrıca izolatların %65,9'u gentamisine, %61,5'i tobramisine ve %68,5'i sulfametoksazol-trimetoprim duyarlı bulunmuştur. Karbapenem dirençli (KD) *E. coli* izolatlarında aminoglikozid grubu antibiyotiklerden amikasine %11,1, gentamisine %20, tobramisine %24,1 oranında direnç saptamışken aynı antibiyotiklere karşı *K. pneumoniae* izolatlarındaki direnç oranı %22,2, %33,3, ve %41,9 olarak bulunmuştur KDE izolatlarında duyarlılığı test edilen antibiyotiklerin hastane ve toplum kökenlilere göre duyarlılık ve direnç dağılımı Tablo III'te, en sık izole edilen türlerden; *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatların duyarlılık durumları sırasıyla Tablo IV ve Tablo V'te yer almaktadır.

Tablo II: *E. coli* ve *K. pneumoniae* İzolatlarının Klinik ve Poliklinik Örnek Sayılarına Göre Dağılımı

Mikroorganizma	Klinik		Poliklinik		Tüm örnekler	
	Karbapenem Dirençli İzolat	İzolat Sayısı	Karbapenem Dirençli İzolat	İzolat Sayısı	Karbapenem Dirençli İzolat	İzolat Sayısı
<i>E. coli</i>	26 (%4,8)	622	24 (%3,9)	613	50 (%4)	1235
<i>K. pneumoniae</i>	44 (%9,9)	446	13 (%7)	185	54 (%9)	631

Tablo III: Antibiyotik Duyarlık Sonuçlarının Klinik ve Polikliniklere Göre Dağılımı

Antibiyotik	R		S		I		TOPLAM	
	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik
ETP	113 (%94,9)	61 (%93,9)	6 (%5,04)	4 (%6,15)	0 (%0)	0 (%0)	119	65
İMP	50 (%46,7)	14 (%22,2)	57 (%53,4)	44 (%69,8)	6 (%5,61)	5 (%7,9)	107	63
MEM	51(%42,9)	10 (%16,1)	48 (%40,3)	36 (%58)	20 (%16,8)	16 (%25,8)	119	62
AM	107 (%89,2)	57 (%87,7)	13 (%10,8)	8 (%12,3)	0 (%0)	0 (%0)	120	65
TZP	64 (%53,3)	10 (%15,4)	52 (%43,3)	51 (%78,5)	4 (%3,3)	4 (%6,15)	120	65
SAM	63 (%91,3)	8 (%80)	6 (%8,7)	2 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	69	10
AMC	89 (%77,4)	44 (%70,9)	26 (%22,6)	18 (%29,3)	0 (%0)	0 (%0)	115	62
FEP	50 (%71,4)	6 (%50)	13 (%18,6)	4 (%33,3)	7 (%10)	2 (%16,7)	70	12
CFM	43 (%86)	36 (%69,2)	7 (%14)	16 (%30,8)	0 (%0)	0 (%0)	50	52
CAZ	85 (%77,9)	32 (%74,4)	16 (%14,7)	7 (%16,3)	8 (%7,3)	4 (%9,3)	109	43
CXM	32 (%86,5)	6 (%60)	5 (%13,5)	2 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	37	10
CRO	87 (%72,5)	31 (%48,4)	27 (%22,5)	31 (%48,4)	6 (%5)	2 (%3,1)	120	64
AN	33 (%27,5)	3 (%4,6)	75 (%62,5)	59 (%90,8)	12 (%10)	3 (%4,6)	120	65
GN	48 (%43,6)	15 (%20)	68 (%61,9)	57 (%76)	4 (%3,6)	3 (%4)	110	75
NN	26 (%50,9)	14 (%26,42)	25 (%49)	38 (%71,7)	0 (%0)	1 (%1,9)	51	53
CİP	60 (%50,4)	23 (%35,4)	51 (%42,9)	33 (%50,8)	8 (%6,7)	9 (%13,9)	119	65
LEV	60 (%50,9)	24 (%37,5)	53 (%44,9)	35 (%54,7)	5 (%4,2)	5 (%7,8)	118	64
FF	18 (%34,6)	15 (%27,3)	34 (%65,4)	40 (%72,7)	0 (%0)	0 (%0)	52	55
SXT	36 (%30,3)	22 (%33,9)	80 (%67,2)	42 (%64,6)	3 (%2,5)	1 (%1,5)	119	65

Kısaltmalar: R: Dirençli, S: Duyarlı, I: Orta Duyarlı (Yüksek Dozda Duyarlı), ETP: Ertapenem; İMP: İmipenem, MEM: Meropenem, AM: Ampisilin, TZP: Piperasilin-Tazobactam, SAM: Ampisilin-Sulbactam, AMC: Amoksisilin-Klavunat, FEP: Sefepim, CFM: Sefiksim, CAZ: Seftazidim, CXM: Sefuruksim, CRO: Seftriakson, AN: Amikasin, GN: Gentamisin, NN: Tobramisin, CİP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, FF: Fosfomisin, SXT: Sulfametoksazol-Trimetoprim

Tablo IV: Karbapenem Dirençli *E. coli* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Dağılımları

Antibiyotik	R		S		I		TOPLAM	
	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik
ETP	22 (%95,7)	21 (%100)	1 (%4,4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	23	21
İMP	4 (%21,1)	1 (%4,6)	18 (%94,7)	20 (%90,9)	0 (%0)	1 (%4,6)	19	22
MEM	4 (%19,1)	3 (%15)	14 (%66,7)	14 (%70)	4 (%19,1)	3 (%15)	21	20
AM	19 (%90,5)	15 (%68,2)	4 (%19,1)	7 (%32,8)	0 (%0)	0 (%0)	21	22
TZP	6 (%26,1)	1 (%4,55)	16 (%69,6)	19 (%86,4)	1 (%4,4)	2 (%9,9)	23	22
SAM	12 (%92,3)	1 (%33,3)	1 (%7,7)	2 (%66,7)	0 (%0)	0 (%0)	13	3
AMC	14 (%63,6)	12 (%60)	8 (%36,4)	8 (%40)	0 (%0)	0 (%0)	22	20
FEP	7 (%53,9)	3 (%75)	6 (%46,2)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	13	4
CFM	7 (%70)	13 (%68,4)	3 (%30)	6 (%31,6)	0 (%0)	0 (%0)	10	19
CAZ	14 (%70)	6 (%85,7)	6 (%30)	1 (%14,3)	0 (%0)	0 (%0)	20	7
CXM	9 (%90)	2 (%66,7)	1 (%10)	1 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	10	3
CRO	14 (%60,9)	8 (%36,4)	9 (%39,1)	14 (%63,6)	0 (%0)	0 (%0)	23	22
AN	4 (%17,4)	1 (%4,6)	17 (%73,9)	20 (%90,9)	2 (%8,7)	1 (%4,6)	23	22
GN	6 (%26,1)	3 (%13,6)	17 (%73,9)	18 (%81,8)	0 (%0)	1 (%4,6)	23	22
NN	4 (%40)	3 (%15,8)	6 (%60)	15 (%78,9)	0 (%0)	1 (%5,3)	10	19
CİP	8 (%34,8)	5 (%22,7)	12 (%52,2)	12 (%54,6)	3 (%13)	5 (%22,7)	23	22
LEV	8 (%34,8)	5 (%22,7)	12 (%52,2)	14 (%63,6)	3 (%13)	3 (%13,6)	23	22
FF	3 (%27,3)	1 (%5,3)	8 (%72,7)	18 (%97,7)	0 (%0)	0 (%0)	11	19
SXT	4 (%17,4)	6 (%27,3)	19 (%82,6)	16 (%72,7)	0 (%0)	0 (%0)	23	22

Kısaltmalar: R: Dirençli, S: Duyarlı, I: Orta Duyarlı (Yüksek Dozda Duyarlı), ETP: Ertapenem; İMP: İmipenem, MEM: Meropenem, AM: Ampisilin, TZP: Piperasilin-Tazobactam, SAM: Ampisilin-Sulbactam, AMC: Amoksisilin-Klavunat, FEP: Sefepim, CFM: Sefiksim, CAZ: Seftazidim, CXM: Sefuruksim, CRO: Seftriakson, AN: Amikasin, GN: Gentamisin, NN: Tobramisin, CİP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, FF: Fosfomisin, SXT: Sulfametoksazol-Trimetoprim

Tablo V: Karbapenem Dirençli *K. pneumoniae* İzolatlarının Antimikrobiyal Direnç Dağılımları

Antibiyotik	R		S		I		TOPLAM	
	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik	Klinik	Poliklinik
ETP	41 (%97,6)	11 (%100)	1 (%2,4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	42	11
İMP	22 (%58,4)	2 (%18,2)	18 (%42,9)	9 (%81,8)	2 (%4,8)	0 (%0)	42	11
MEM	27 (%62,8)	1 (%9,1)	11 (%25,8)	6 (%54,5)	5 (%11,6)	4 (%36,4)	43	11
AM	42 (%97,7)	11 (%100)	1 (%2,3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	43	11
TZP	27 (%62,8)	2 (%18,2)	14 (%32,6)	9 (%81,8)	2 (%4,7)	0 (%0)	43	11
SAM	23 (%95,8)	0 (%0)	1 (%4,2)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	24	0
AMC	31 (%77,5)	6 (%54,6)	9 (%22,5)	5 (%45,5)	0 (%0)	0 (%0)	40	11
FEP	15 (%62,5)	0 (%0)	5 (%20,8)	0 (%0)	4 (%16,7)	0 (%0)	24	0
CFM	16 (%84,2)	4 (%36,7)	3 (%15,8)	7 (%63,6)	0 (%0)	0 (%0)	19	11
CAZ	28 (%71,8)	3 (%75)	5 (%12,8)	0 (%0)	6 (%15,4)	1 (%25)	39	4
CXM	19 (%82,6)	0 (%0)	4 (%17,4)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	23	0
CRO	28 (%65,1)	3 (%27,8)	9 (%20,9)	8 (%72,7)	6 (%13,9)	0 (%0)	43	11
AN	11 (%25,6)	1 (%9,1)	25 (%58,1)	10 (%90,9)	7 (%16,3)	0 (%0)	43	11
GN	17 (%39,5)	1 (%9,1)	24 (%55,8)	10 (%90,9)	2 (%4,7)	0 (%0)	43	11
NN	11 (%55)	2 (%18,2)	9 (%45)	9 (%91,8)	0 (%0)	0 (%0)	20	11
CİP	27 (%62,8)	4 (%36,7)	15 (%34,9)	7 (%63,6)	1 (%2,3)	0 (%0)	43	11
LEV	27 (%62,8)	4 (%36,7)	14 (%32,6)	7 (%63,6)	1 (%2,3)	0 (%0)	43	11
FF	8 (%38,1)	1 (%9,1)	13 (%61,9)	10 (%90,9)	0 (%0)	0 (%0)	21	11
SXT	19 (%45,2)	3 (%27,3)	21 (%50)	8 (%72,7)	2 (%4,8)	0 (%0)	42	11

Kısaltmalar: R: Dirençli, S: Duyarlı, I: Orta Duyarlı (Yüksek Dozda Duyarlı), ETP: Ertapenem, İMP: İmipenem, MEM: Meropenem, AM: Ampisilin, TZP: Piperasilin-Tazobactam, SAM: Ampisilin-Sulbactam, AMC: Amoksasilin-Klavunat, FEP: Sefepim, CFM: Sefiksım, CAZ: Sefitazidim, CXM: Sefuruksım, CRO: Seftriakson, AN: Amikasin, GN: Gentamisin, NN: Tobramisin, CİP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, FF: Fosfomisin, SXT: Sulfametoksazol-Trimetoprim

TARTIŞMA

Enterobacterales grubu bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda etken izolatlardaki çoklu ilaç direnci tedavide zorluklara neden olmaktadır. 2013 yılında Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention) KDE'yi acil antimikrobiyal direnç tehdidi olarak bildirmiş⁵. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılında yayımladığı raporda, KDE'lere karşı tedavide acilen yeni antibiyotiklere ihtiyaç duyulan bakteriler listesinde yer vermiştir.

Karbapenemler, GSBL üreten dirençli Gram-negatif bakterilerin tedavisinde sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdendir. Son yıllarda başta *K. pneumoniae* olmak üzere Enterobacterales ailesinde artan oranda karbapenem direnci bildirilmektedir⁶. Enterobacterales'lerde karbapenem direnci sıklıkla karbapenemaz üretimi ile olmaktadır. Karbapenemaz üretimi ise en sık *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de görülmektedir⁷. KDE enfeksiyonlarının

tedavisinde farklı antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır. Ancak bu durum antibiyoterapiye bağlı ise istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır⁸.

GUH ve ark., 2012-2013 yılları arasındaki ABD'nin 7 eyaletinden topladıkları verilerde KDE insidansını 100.000' de 2,93 bulmuşlardır. Bu çalışmada KDE'ler en çok idrar örneklerinden izole edilmiş ve tür düzeyinde bakıldığında en sık *K. pneumoniae* %58,6 (351/599), 2. sırada ise *E. coli* %14,9 (89/599) enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarında en az bir aminoglikozide duyarlılık %81,7 (470/575), florokinolonlara %25,3 (136/537), piperasilin-tazobaktam %13,2 (68/517) olarak saptanmıştır. Araştırmacılar verileri CDC'nin 2012 yılında ABD de başlattığı "Yükselen Enfeksiyonlar Programından" (EIP) elde etmişlerdir⁹.

Telli M. 2012-2020 yılları arasında kendi hastanesinde enfeksiyon etkeni olarak

tanımlanan 291 (%7,5) *K. pneumoniae* izolatında karbapenem direnci saptanmış, yıllara göre direnç oranının artarak %0,6 dan %14,2 yükseldiğini bildirmiştir⁶.

Dünya Sağlık Örgütü'nün CAESAR 2020 raporuna göre ülkemizde *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnç oranı %25-50 arasındadır. Avrupa genelinde ise direnç sıklığı, %10'dan az (İskandinav ülkeleri, Hollanda) veya %50'den fazla (Ukrayna, Yunanistan) oranlarda değişiklik göstermektedir¹⁰. Bu çalışmada bulmuş olduğumuz direnç oranı (%8,4) CAESAR 2020 raporuna göre daha düşüktür. Bu durumun CAESAR raporunda sadece kan ve beyin omurilik sıvısı gibi invaziv örneklerin bulunmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çaycı ve ark. 2015-2018 yılları arasındaki çalışmalarında Enterobacterales izolatlarında karbapenemlere direnç oranını bu çalışmaya benzer olarak %10'un altında bulmuşlardır. Araştırmacılar KDE oranını %4,59 (518/11,264) bildirmiş, direnç sıklığını 2015 yılında %4,62, 2018 yılında ise %5,79 bulmuşlardır. Çalışmada en sık *Klebsiella* (%71,43) türleri izole edilmiş olup karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında seftriakson ve piperasiline-tazobaktama karşı yüksek oranda (%99,72) direnç saptanmıştır. *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç oranı seftazidim, seftriakson ve piperasiline-tazobaktama (%100) karşı bulunmuştur¹¹.

Ergönül ve ark. tarafından 2016 yapılan ve çok merkezli (7 farklı coğrafi bölge ve 17 üçüncü basamak sağlık merkezi) çalışmada *K. pneumoniae* da karbapenemlere direnç oranı %40, kolistin direnci %6 bulunmuş iken *E. coli* izolatlarında ise karbapenem direnci %6,4 olarak bulunmuştur¹².

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi 2021 yılı "(EARS-Net)- Yıllık Epidemiyolojik Raporu" raporunda, katılımcı merkezlerdeki *K.*

pneumoniae izolatlarında karbapenemlere 2017-2021 yılları arası direnç oranları izlenmiştir. Direnç oranları 2017'den 2018'e değişmeden kalırken, 2019 da %8, 2020'de %31, 2021'de ise %20 arttığı gözlenmiştir¹³.

2018 yılında Kahramanmaraş'ta yapılan bir çalışmada, *K. pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci %33,8, *E. coli* izolatlarında %16,1 oranında bulunmuştur. Dirençli *E. coli* izolatları, %57,5 oranında imipeneme, %93 oranında ertapeneme, %66,6 meropeneme dirençli bulunmuş, kolistine dirençli *E. coli* izolatı tespit edilmemiştir. *K. pneumoniae* izolatları %55,7 oranında imipeneme, %69,4 ertapeneme, %77,8 oranında meropeneme ve %2 oranında kolistine dirençli tespit edilmiştir¹⁴.

2018 yılında Nepal'de yapılan bir çalışmada KDE oranı %27 (348/1055) bulunmuştur. Bu çalışmada karbapenem direnci en sık *K. pneumoniae* izolatlarında, ikinci sıklıkta ise *E. coli* izolatlarında saptanmıştır. Çalışmada KDE izolatlarının tümü kolistin, polimiksin B ve tigesikline duyarlı bulunmuştur¹⁵.

2018 yılında Ankara'da idrar kültürler sonuçlarının incelendiği bir çalışmada, en sık izole edilen mikroorganizmalar; *E. coli* ve *Klebsiella spp.* olarak bildirilmiştir. Kliniklerden gelen örneklerde saptanan *E. coli* ve *Klebsiella spp.* izolatlarında antibiyotik duyarlılıkları poliklinik örneklerinden izole edilenlerden daha düşük saptanmıştır. Poliklinik örneklerinde saptanan izolatlarda, duyarlılığın en yüksek olduğu antibiyotikler; nitrofurantoin ve fosfomisin, duyarlılığın en düşük olduğu antibiyotikler ise amoksisilin-klavunat, trimetoprim-sulfametoksazol ve siprofloksasin olduğu belirlenmiştir. Parenteral ajanlardan en etkilileri piperasiline-tazobaktam, karbapenemler ve aminoglikozidler olduğu saptanmıştır¹⁶.

2020 yılında Kuzey İran'da yapılan bir çalışmada KDE oranı %11 (297/2.645 olarak

bulunmuştur. Bakteri türlerine göre karbapenem direnç oranları, *E. coli* izolatlarında %31, *Citrobacter freundii* izolatlarında %21,9, *K. pneumoniae* izolatlarında %16,2, *Enterobacter spp.* izolatlarında %14,5 ve *Proteus spp.* izolatlarında %7,7 ve diğer türlerde ise %8,7 olarak saptanmıştır. Bu türlerde en yüksek direnç, ampisilin (%81,1) ve sefaleksim (%80,9), en yüksek duyarlılık ise nalidiksik asit (%65) ve amikasin (%59,2) karşı tespit edilmiştir¹⁷.

2020 yılında Ankara'da yapılan ve bir çalışmada, laboratuvara gelen örneklerin %3,1'inde (717/22.786) Enterobacterales türleri izole edilmiştir. Araştırmada *E. coli* (%44,7) en sık izole edilen tür iken, *Klebsiella* türleri (%33,1) ikinci sıklıkta yer almıştır. İzole edilen diğer edilen diğer sırasıyla *Enterobacter spp.* (%11,7), *Serratia marcescens* (%4,8) ve *Proteus spp.* (%3,9) olmuştur. Karbapenem direnci *E. coli*'de %3,1, *Klebsiella spp.*' de %35,4 ve *Enterobacter spp.*' de %10,7 oranında bulunmuştur. Karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* ve *E. coli* izolatlarında etkili antimikrobialler tigesiklin, amikasin ve meropenem bulunmuş, diğer antimikrobiallerde yüksek direnç oranları saptanmıştır¹⁸.

2021 yılında Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (USHİESA) raporunda Türkiye'de sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların enfeksiyon türüne göre etken dağılımında Enterobacterales ailesi tüm enfeksiyonların %37,1'inden sorumlu bulunmuştur. *Klebsiella spp.* %21,5, *E. coli* %8,8, *Enterobacter spp.* %2,8, *Proteus spp.* %1,5, *Serratia spp.* %1,6, *Citrobacter spp.* %0,3, diğer Enterobacterales'ler %0,6 oranında etken olarak raporlanmıştır. Raporunda, *K. pneumoniae*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlardan, pnömoni olgularında; kolistine %40,4 (en düşük), gentamisine %61,6, amikasin %62, üriner sistem enfeksiyonlarında; kolistine %35,7 (en düşük), gentamisine %52,9, amikasin %53, kan

dolaşımı enfeksiyonlarında; kolistine %35,8 (en düşük), gentamisine %52,6, amikasin %48,1, cerrahi alan enfeksiyonlarında; kolistine %21,1 (en düşük), amikasin %38,4, imipenem %39,6 oranında direnç olduğu saptanmıştır. Aynı raporda, *E. coli*'nin etken olduğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda ise, pnömoni olgularında; imipenem %17,6 (en düşük), netilmisine %20, amikasin %20,1, meropenem %22,6, üriner sistem enfeksiyonlarında; imipenem %9,2, meropenem %11,4, kolistine %13, amikasin %16, kan dolaşımı enfeksiyonlarında; imipenem %11, meropenem %11,4, amikasin %12,7, cerrahi alan enfeksiyonlarında; meropenem %2,2, imipenem %2,7, amikasin %9,7 oranında direnç bildirilmiştir¹⁹.

2023 Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı raporunda, 2021 verilerine göre *E. coli*'de florokinolonlara direnç oranlarını genellikle Kuzey ve Batı Avrupa bölgelerinde en düşük, güney ve doğu bölgelerine en yüksek oranlarda bildirilmiştir. 45 ülkeden 2'sinde (Finlandiya ve Norveç) %10'un altında, 17 ülkede %25 ve üzerinde, 4 ülkede (Kıbrıs, Kuzey Makedonya, Rusya ve Türkiye) ise %50 ve üzerinde antimikrobiyal direnç bildirilmiştir. Karbapenem dirençli *E. coli*'nin izolatlarının ortaya çıkmasının, ciddi derecede endişe verici olduğu belirtilmiştir. 44 ülkeden 8'inde %1 ve üzerinde karbapenem dirençli *E. coli* raporlanmıştır. Karbapenem direnci *K. pneumoniae* izolatlarında *E. coli* izolatlarından çok daha sık raporlanmıştır. 14 ülkede %1'in altında, 15 ülkede %25 veya üzerinde, 8 ülkede %50 veya üzerinde karbapenem direnci bildirilmiştir. Türkiye karbapenem direnci bakımından %25 üstü-%50 altındaki grupta yer almıştır²⁰.

Bu çalışmada, KDE oranımız ile bu izolatların diğer antibiyotiklere direnç oranları literatüre benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda karbapenemler arasında en yüksek direnç oranı

ertapenemde karşı (%94,6) bulunmuş olup, KDE izolatlarımız aminoglikozid grubunda yer alan antibiyotiklerden amikasin %80,5, gentamisine %65,9 oranında duyarlı saptanmıştır. Literatürde KDE izolatlarında sulfametoksazol-trimetoprim duyarlılığı farklı duyarlılık oranları bildirilmektedir¹⁸⁻²⁰. Bu çalışmada saptamış olduğumuz %68,5 duyarlılık oranı bazı kaynaklar ile uyumlu iken bazıları ile uyumsuz görünmektedir. Bu durumun bölgesel olarak sulfometoksazol-trimetoprimin tedavide kullanım sıklığına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Günümüzde KDE tedavisinin, enfeksiyonun bölgesi ve hastaya ait diğer klinik durumlara göre düzenlenmesi önerilmektedir. Örneğin, komplike olmayan sistit tedavisinde, nitrofurantoin, trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin veya levofloksasin tercih edilmesi önerilirken, komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde duyarlı oldukları gösterilmişse trimetoprim-sulfametoksazol, siprofloksasin veya levofloksasin, bu antibiyotiklere direnç durumunda ise yeni beta-laktam kombinasyonlardan seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol gibi antibiyotikler ile bunlara alternatif olarak da aminoglikozid grubu antibiyotikler önerilmektedir. Bununla birlikte KDE enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik duyarlılık sonuçları esas alınmalı, verilecek ilaç veya ilaç kombinasyonları buna göre belirlenmelidir. Karbapenamaz testlerin yapılabildiği merkezlerde hangi tip karbapenamaz üretiminin olduğunun saptanması ve tedavide kullanılacak karbapenemlerin buna göre seçilmesi önerilmektedir²¹.

Bu çalışmada karbapenemlerden ertapenem direnci hastane kökenli izolatlarda (%94,9) ve toplum kökenlilerde (%93,9) benzer oranlarda bulunurken, direnç oranları imipenem ve meropenem için hastane kökenli izolatlarda

belirgin olarak daha yüksek (imipenem için, hastane kökenlilerde %46,7 ve toplum kökenlilerde %22,2, meropenem için aynı sıra ile %42,9 ve %16,1) bulunmuştur. Bu durumun hastanenin kapalı ortamında dirençli izolatların seçilimi ve yayılımına bağlı olduğu düşünülmüştür.

SONUÇ

KDE ile gelişen enfeksiyonlar insan sağlığı açısından gittikçe artan bir tehdit oluşturmaktadır. Bu çalışmada elde edilen veriler, literatüre büyük oranda benzerlik göstermektedir. Verilerimiz ışığında, kurumumuzda KDE enfeksiyonu şüphesinde ampirik tedavide kullanılacak antibiyotik kombinasyonlarında aminoglikozid grubu antibiyotiklere yer verilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Antibiyotik direnç gelişimini yavaşlatılması için, uygun antibiyotik seçimi ve akılcı antibiyotik kullanımı önemlidir. Sağlık kurumlarının öznel antibiyotik yönetim programlarının geliştirmeli bu amaçla, kümülatif antibiyogram verilerin düzenli olarak değerlendirmelidir. Ayrıca direnç verilerinin ulusal ve uluslararası sürveyans ağlarına bildirilmesi ve bilimsel ortamlarda paylaşılmasının önemli olduğu düşünülmüştür.

Not: Çalışmamız 7.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 4. Ulusal Viroloji Günleri kongresinde e-poster olarak sunulmuştur.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, yerel etik kurulu'ndan 28/02/2023 tarihli ve 105 sayılı etik kurul onayı ile yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

Declaration of Conflicting Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: No financial support was received from any institution for the study.

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, (Us DA, Başustaoğlu A.: çev. edlr.). Murray Rosenthal Pfaller Tıbbi Mikrobiyoloji. Yedinci Baskı. Ankara. Pelikan Kitabevi, 2016:258.
2. Mülazımoğlu L. 1986'dan Günümüze Karbapenemler. ANKEM Derg 2010;24(Ek 2):33-5.
3. Eser F, Yılmaz GR, Güner R. ve ark. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonları: Risk Faktörleri. Akdeniz Tıp Dergisi 2018; 2:144-155.
4. Kılıç Ü, Demiray T, Altındış M. Karbapenem Üreten Enterobacteriaceae İzolatlarının Saptanmasında Fenotipik ve Genotipik Özellikler. ANKEM Derg 2016; 30(2):62-75.
5. CDC, Antibiotic resistance threats in the United States,2013, Centers for Disease Control and Prevention,http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats2013_508.pdf
6. Telli M. Klebsiella pneumoniae Klinik İzolatlarında, 2012-2020 Yılları Arasında Karbapenem Direnç Oranlarındaki Değişimin ve Direnç Genlerinin Araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2022; 52(2):95-102.
7. Gülmez D, Woodford N, Palepou MF, et al. Carbapenem-resistant E. coli and Klebsiella pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents, 2008 Jun; 31(6):523-6.
8. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections, Emerg Infect Dis. 2014 Jul; 20(7):1170-5.
9. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 us Communities, 2012-2013. Journal of the American Medical Association; 314(14): 1479-87.
10. European Centre for Disease Prevention and Control, Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net)- Annual Epidemiological Report 2019, Stockholm: ECDC; 2020,
11. Çaycı TY, Bıyık İ, Çınar C, Birinci A. Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae İzolatlarının 2015-2018 Yılları Arasındaki Antibiyotik Direnci. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2020; 50(3):134-40.
12. Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, et al. Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-Related Infections Study Group, Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality, J Hosp Infect 2016 Dec;94(4):381-5.
13. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi AB/AEA'da antimikrobiyal direnç (EARS-Net)- Yıllık Epidemiyolojik Raporu 2021, Stockholm: ECDC; 2022.
14. Orak F, Ateş S. Enterobacteriaceae ve karbapenem direnç; tıpta inovasyon ve renovasyon mozaığı 2018;227-240(B9).
15. Pokharel K, Dawadi BR, Bhatt CP, Gupte S, Jha B. Resistance Pattern of Carbapenem on Enterobacteriaceae. J Nepal Med Assoc 2018; 56(214):931-5.
16. Karamanlioğlu D, Aysert Yıldız P, Kaya M, Sarı N. İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Enterik Bakterilerde Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamaz Oluşturma Sıklığı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Klimik Dergisi 2019; 32(3):233-9.
17. Mirzaei B, Babaei R, Bazgir ZN, et al. Prevalence of Enterobacteriaceae spp, and its multidrug-resistant rates in clinical isolates: A two-center cross-sectional study. Mol Biol Rep 2021 Jan ;48(1):665-75.
18. Atik TK, Uzun B. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Enterobacteriaceae Türlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının Araştırılması. ANKEM Derg 2020; 34(2):33-40.
19. T,C, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı; ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı (USHİESA) etken dağılımı ve antibiyotik direnç raporu 2021; Haziran 2022/ANKARA.
20. Dünya Sağlık Örgütü- Avrupa Bölgesi; 2023 Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı-2021 verileri; ECDC PDF ISBN 978-92-9498-612-2 ISSN 2363-2666
21. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clinical Infectious Diseases 2023; ciad428, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad428>.