

## Yatan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik direnç oranları: 2011-2015 verileri

### Extended spectrum beta-lactamase production and antibiotic resistance rates in of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* isolated from hospitalized patients: data of 2011-2015

Nilüfer SAYGILI-PEKİNTÜRK<sup>1</sup>, Alper AĞÜNEŞ<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler önemli bir seçenektir. Bu antibiyotiklere karşı direnç sağlayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. GSBL oluşturan suşlarla hastane enfeksiyonu epidemileri oluşabilmekte ve bu suşlar genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide sorunlar yaşanabilmektedir. Etkenlerin ve antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi, ampirik tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının dört buçuk yıllık süreçte GSBL oluşturma ve antibiyotik direnç durumlarının yıllar içindeki değişiminin saptanması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Hastanemizde yatan hastalardan, 01 Ocak 2011 - 30 Haziran 2015 tarihleri arasında, mikrobiyoloji laboratuvarına kültür-antibiyoqram çalışması yapılmak üzere gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarına ait veriler kayıtlardan geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında, antibiyotik duyarlılıklarının ve GSBL

#### ABSTRACT

**Objective:** Third and fourth generation cephalosporins are important options for the treatment of infections with *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.*. Extended spectrum beta-lactamases (ESBL) which provides resistance to these antibiotics, are very common all over the world. These ESBL producing species can make epidemics of hospital infection and the treatment of these infections may be hard thus these species have usually multiple drug resistance. It's important to know the agents and their antibiotic resistance to guide the empirical treatment. In this study it's aimed to detect ESBL production and antibiotic resistance patterns of *E. coli* and *Klebsiella spp.* species which are isolated from hospitalized patients of our hospital for four and a half years period.

**Methods:** The data of *E. coli* and *Klebsiella spp.* isolated from various samples of hospitalized patients which are sent to our microbiology laboratory for culture and antibiogram tests between 1 January 2011 and 30 June 2015, are analyzed records retrospectively. Vitek 2 (bioMérieux, France) fully automatized system is used to identify bacteria

<sup>1</sup>Manisa Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Manisa



İletişim / Corresponding Author : Nilüfer SAYGILI-PEKİNTÜRK

Ataşehir Mah. Cehar Dudayev Bulvarı Karya Evleri C Blok Ardıç No: 16 Çiğli İzmir - Türkiye

Tel : +90 505 811 44 55

E-posta / E-mail : npekinturk@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.02.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.66933

Saygılı-Pekintürk N, Akgüneş A. Yatan hastalardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi ve antibiyotik direnç oranları: 2011-2015 verileri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 221-228

üretimini belirlenmesinde Vitek 2 (bioMerieux, Fransa) tam otomatize sistem kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 804 *E. coli* ve 315 *Klebsiella spp.* suşu dahil edilmiştir. Ortalama *E. coli*'de %47, *Klebsiella spp.*'de %45 GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. *E. coli*'lerde GSBL pozitifliği 2013 yılında 2012'ye göre azalmış, sonraki yıllarda değişiklik göstermemiştir. GSBL pozitif *Klebsiella spp.* suşu oranı ilk yıllarda değişmemiş, 2014-2015 yılları arasında ise %51'den %22'ye düşmüştür. *E. coli*'ye en etkili antibiyotikler olan kolistin ve karbapenemlere direnç oranları %1-%3 seviyelerindedir. *E. coli*'ye en etkili üçüncü antibiyotik olan amikasin direnç oranı 2011 yılında %24 iken giderek düşmüş ve 2015 yılında %6 olmuştur. Kolistin ve amikasin *Klebsiella spp.* için *E. coli*'ye oranla oldukça yüksek direnç oranları göstermelerine rağmen en etkili antibiyotiklerdir. *Klebsiella* bakterisinin karbapenemlere karşı %50'ler seviyesine ulaşan yüksek direnç oranları dikkat çekicidir.

**Sonuç:** Hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* için antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile tedavi edilmeye çalışılan bu suşlarla oluşan enfeksiyonlar endişe vericidir ve acil müdahale gerektirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** *Escherichia coli*, *Klebsiella*, antibiyotik direnci

and to detect antibiotic susceptibility and ESBL production.

**Results:** Totally 804 *E. coli* ve 315 *Klebsiella spp.* strains are included in the study. As an average 47% *E. coli* and 45% *Klebsiella spp.* strains were detected positivity ESBL. The ESBL positivity of *E. coli* is decreased in 2013 respect to 2012 and no change has been occurred following years. The ratio of ESBL positive *Klebsiella spp.* strains didn't change for first years, but it decreased from 51% to 22% between 2014 and 2015. Resistance ratio to colistin and carbapenems which are the most effective antibiotics to *E. coli* is about 1-3%. The resistance ratio to amikacin the third most effective antibiotic to *E. coli* was 24% in 2011 and decreased by years to 6% at 2015. Colistin and amikacin are the most effective antibiotics to *Klebsiella spp.* although they show very high resistance rates compare to *E. coli*. The high resistance ratios of carbapenems to *Klebsiella spp.* which are reached to 50% levels attract attention.

**Conclusion:** In our hospital, antibiotic resistance is an important problem for *E. coli* and *Klebsiella spp.* isolated from hospitalized patients. Infections by these strains which are tried to be treated by antibiotic combinations, are worrying and must be handled urgently.

**Key Words:** *Escherichia coli*, *Klebsiella*, antibiotic resistance

## GİRİŞ

Gram negatif enterik bakteriler giderek artan direnç sorunu nedeniyle klinik uygulamalarda hekimleri zora sokan güncel etkenlerdir. Bu bakterilerle oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek olan üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere karşı direnç sağlayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL), tüm dünyada yaygın olarak bulunmakta ve en sık hastanede

yatmakta olan hastalardan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarında saptanmaktadır (1).

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların temel özelliği dar ve geniş spektrumlu sefalosporinleri, penisilinleri ve monobaktamları (aztreonam) hidrolize ederek inaktive etmeleri ve sefamisinler (sefoksitin, sefotetan) ile karbapenemleri inaktive

etmemeleridir. Oluşan mutasyonlar sonucunda gelişen aminoasit modifikasyonları ile yeni GSBL'ler oluşmaktadır. Bir klinik izolatta aynı anda birden çok GSBL enzimi bulunabilmektedir. GSBL'ler klonal yayılım veya konjugatif plazmid transferi ile diğer mikroorganizmalara direnci aktarabilmektedirler (2). GSBL oluşturan suşlarla hastane enfeksiyonu epidemileri oluşabilmekte ve bu suşlar genellikle çoklu ilaç direncine sahip olduklarından tedavide sorunlar yaşanabilmektedir (3). Etkenlerin ve antibiyotik duyarlılık durumlarının bilinmesi, ampirik tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir (2).

Bu çalışmada, hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının 01 Ocak 2011 ve 30 Haziran 2015 tarihleri arasında GSBL oluşturma ve antibiyotik direnç durumlarının yıllar içerisindeki değişiminin saptanması amaçlanmıştır.

#### GEREÇ ve YÖNTEM

Manisa Devlet Hastanesi servislerinde yatan hastalardan, 01 Ocak 2011 ve 30 Haziran 2015 tarihleri arasında, mikrobiyoloji laboratuvarına kültür-antibiyoqram çalışması yapılmak üzere gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarına ait veriler geriye dönük olarak laboratuvar kayıtlarından elde edilmiştir. Bakterilerin tanımlanmasında, antibiyotik duyarlılıklarının ve GSBL üretiminin belirlenmesinde Vitek 2 (bioMérieux, Fransa) tam otomatize sistem kullanılmıştır. Bakteri tanımlanmasında, Vitek 2 GN (kolorimetrik) kartı, antibiyotik duyarlılık testlerinde ve GSBL tespitinde ise ilk iki yıl AST-N091 kartı, Kasım 2012'den itibaren ise AST-N261 kartı kullanılmıştır. Bu kartlarda sefepim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz), sefotaksim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz), seftazidim (klavulanik asitli ve klavulanik asitsiz) olmak üzere altı kuyucuktaki antibiyotik konsantrasyonları değerlendirilerek sonuç verilmektedir (4). Otomatize sistem gerektiğinde firma tarafından Klinik Laboratuvar ve Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI) kriterlerine göre

revize edildiğinden suşların GSBL üretimi o sırada geçerli CLSI kriterlerine göre belirlenmiş, kaydedilmiş ve sonuçlar bu kayıtlardan çıkarılmıştır. Çalışma verilerinin değerlendirildiği süreçte tanımlama ve antibiyoqram iç kalite kontrol çalışmaları haftada bir *E. coli* ATCC 25922 ve *S. aureus* ATCC 29213 suşları ile yapılmıştır. Dış kalite kontrol çalışmalarında ise yıllara göre değişmekle birlikte Tıbbi Laboratuvar Değerlendirme (Medical Laboratory Evaluation, MLE) veya Amerikan Patologlar Koleji (College of American Pathologists, CAP) programlarına katılım ile sağlanmıştır. Bir hastadan izole edilen ilk suş çalışmaya dahil edilmiş, tekrarlayan suşlar dikkate alınmamıştır. Orta derecede duyarlılık gösteren suşlar dirençli kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi ki kare testi ile değerlendirilmiş,  $p < 0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

#### BULGULAR

01 Ocak 2011 ve 30 Haziran 2015 tarihleri arasında çalışmaya, toplam 804 *E. coli* ve 315 *Klebsiella* spp. suşu dahil edilmiştir. *Klebsiella* spp. suşlarının 293'ü *K. pneumoniae*, 21'i *K. oxytoca* ve biri *K. ozanea* olarak tespit edilmiştir. *E. coli*'lerin %23'ü, *Klebsiella* spp.'lerin %45'i yoğun bakımlarda yatan hastalardan izole edilmiştir. Dört *E. coli* ve iki *Klebsiella* spp. suşunda GSBL değerlendirilmemiştir. Toplamda *E. coli*'de %47, *Klebsiella* spp.'de %45 GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. GSBL oluşturma sayı ve oranları Tablo 1'de verilmiştir.

*E. coli*'lerde yıllara göre GSBL pozitifliği anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ( $p = 0,21$ ). *Klebsiella* spp. için GSBL pozitifliğinde yıllara göre anlamlı fark bulunmuş, farklılığın 2015 yılından kaynaklandığı ve diğer yıllara göre pozitiflik oranının anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir ( $p = 0,004$ ).

Tablo 2'de *E. coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının GSBL oranları ve antibiyotik direnç durumlarının yıllar içindeki değişimi görülmektedir.

Tablo 1. *E. coli* ve *Klebsiella spp.* için yıllara göre GSBL pozitiflik oranları

YIL	<i>E. coli</i>			<i>Klebsiella spp.</i>		
	n	GSBL (+)	%	n	GSBL (+)	%
2011	102	51	50	51	29	57
2012	196	105	54	66	35	53
2013	196	84	43	69	30	43
2014	179	79	44	81	41	51
2015	127	58	46	46	10	22
<b>Toplam</b>	<b>800</b>	<b>377</b>	<b>47</b>	<b>313</b>	<b>145</b>	<b>45</b>

Tablo 2. *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının yıllar içindeki değişimi

Antibiyotik	<i>E. coli</i> (%)							<i>Klebsiella spp.</i> (%)						
	2011	2012	2013	2014	2015	Ortalama	Standart sapma	2011	2012	2013	2014	2015	Ortalama	Standart sapma
Ampisilin	78	74	71	73	77	75	2,9	100	100	100	100	100	100	0,0
Amoksisilin-Klavulonik asit	64	45	37	47	45	48	9,9	57	49	41	57	66	54	9,4
Amikasin	24	15	7	10	6	12	7,4	8	18	7	41	37	22	16,0
Ertapenem	0	2	1	3	1	1	1,1	6	11	6	38	52	23	21,1
Gentamisin	44	46	28	30	29	35	8,8	41	24	20	47	46	36	12,7
İmipenem	0	0	1	3	2	1	1,3	2	7	0	38	50	19	23,0
Kolistin	-	0	1	1	0	1	0,6	-	4	0	6	35	11	16,0
Levofloksasin	58	52	-	-	-	55	4,2	55	43	-	-	-	49	8,5
Meropenem	0	0	1	2	1	1	0,8	4	6	1	38	48	19	21,9
Pipersilin-Tazobaktam	19	15	11	20	15	16	3,6	51	34	20	48	59	42	15,4
Sefepim	15	15	11	16	21	16	3,6	37	22	10	47	61	35	20,1
Sefoxitin	19	19	15	21	21	19	2,4	41	15	10	42	55	33	19,2
Seftazidim	33	34	24	29	31	30	4,0	53	45	31	49	63	48	11,7
Seftriakson	49	52	42	47	47	47	3,6	59	52	47	57	68	57	7,9
Sefuroksim	58	57	46	51	48	52	5,3	63	55	52	60	70	60	7,0
Siprofloksasin	-	50	45	50	54	50	3,7	-	48	24	52	58	46	14,9
Trimetoprim-Sulfametoksazol	59	55	46	45	54	52	6,1	59	31	27	56	63	47	16,9

--:Antibiyotik direnç yok.

*E. coli*'ye en etkili antibiyotikler olan kolistin ve karbapenemlere direnç oranları %1-%3 seviyelerindedir. Amikasin direnç oranı 2011 yılında %24 iken giderek düşmüş ve 2015 yılında %6 olmuştur (p= 0,000). Bu nedenle, *E. coli*'ye en etkili antibiyotikler arasında yer almaktadır. Gentamisin direncinde de yıllar içinde azalma (p=0,021) görülmekle birlikte, ortalama direnç %35 olarak tespit edilmiştir.

Kolistin ve amikasin, *E. coli*'ye oranla oldukça yüksek direnç oranlarına rağmen *Klebsiella spp.*'ye en etkili antibiyotikler olarak görülmektedir. *Klebsiella spp.*'lerde değerlendirilmeye başlandığı 2012 yılında kolistine 23 suşun sadece biri (%4) dirençli tespit edilmişken, sonraki yıllarda direnç oranı hızla artmış, 2014'de %6'ya, 2015'de ise %35'e ulaşmıştır. *Klebsiella spp.*'ler için amikasin direnci de yıllar içinde giderek artmış (p=0,000) ve 2015 yılında %37 seviyesine ulaşmıştır. GSBL olumlu suşların tedavisinde öncelikli tercih edilen karbapenemlerde %50'ler seviyesine ulaşan yüksek direnç oranları dikkat çekicidir. 2011 yılında 51 suştan sadece biri her üç karbapeneme (imipenem, meropenem ve ertapenem) de dirençli (%2) olduğu tespit edilmişken, 2014 yılında 81 *Klebsiella spp.*'den 31'i (%38), 2015 yılında ise bu üç karbapenemin birlikte değerlendirildiği 40 suşun 18'i (%45) her üç karbapeneme de dirençli bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Enzimatik direnç içinde önemli bir fenotip gösteren GSBL'ler özellikle *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu enzim ailesi değişik direnç genotiplerini içeren büyük plazmidler aracılığıyla taşındıkları için çoklu dirence neden olur ve suşlar arasında kolayca yayılabilir. Klinik olarak da önemli enzimlerdir; zira varlıklarının gösterilmesi tedavide kısıtlılığa yol açar. Bu nedenle, hastanelerde GSBL salgılayan bakterilerin sıklığının düzenli olarak izlenmesi ve yayılımının önlenmesi gerekmektedir (5).

Bu zamana kadar çeşitli çalışmalarla bildirilen GSBL üreten *E. coli* ve *Klebsiella* türlerinin sıklığı; suşların izole edildikleri örneklerle, hastaların ayaktan ya da yatan olmasına, yatan hastaların servislerine, etkenin hastane enfeksiyonu etkeni olup olmamasına ve çalışmanın yapıldığı yıllara göre farklılık göstermektedir. Ülkemizden

bildirilen verilere göre yatan hasta örneklerinden izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'de GSBL oranları sırasıyla %20-44 ve %24-64 arasında değişmektedir (1, 5-8). Söz konusu suşlar hastane enfeksiyon etkenleri olarak izole edildiğinde oranlar hayli yükselip *E. coli* için %80'ler, *Klebsiella spp.* %90'lar seviyelerine çıkmaktadır (9).

İnvazif izolatlar (kan kültürü ve beyin omurilik sıvısı kültürü izolatları) ait verilerin toplandığı Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) verilerine göre ülkemizde 2013'de GSBL olumluluğu *E. coli*'lerde %44,9, *K. pneumoniae*'larda ise %49,9 olarak belirlenmiştir (10).

SENTRY antimikrobiyal sürveyans programı verilerine göre, pnömoni nedeniyle hastanede yatan hasta örneklerinden izole edilen *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL pozitiflik oranları Amerika Birleşik Devletleri için %19,5, Avrupa ve Akdeniz bölgesi için ise %35,1 olarak tespit edilmiştir (11). Avrupa antimikrobiyal direnç sürveyans ağı (EARS-Net) verilerine bakıldığında, invazif *E. coli* izolatlarında 2011 yılında %9,6 üçüncü kuşak sefalosporin direnci Avrupa ortalamasının, 2014'de %12'ye yükseldiği görülmektedir. İnvazif *K. pneumoniae* izolatlarında ise üçüncü kuşak sefalosporin direnci Avrupa ortalaması 2011'de %24,5'den, 2014'te %27,4'e yükselmiş, direncin geniş bir yayılım gösterdiği; İzlanda'da en düşük (2014 verileri %3,6), Romanya, Yunanistan ve Slovakya'da en yüksek değerlere (2014 verileri sırasıyla %66,5, %67,6 ve %70,8) ulaştığı tespit edilmiştir (12).

Çalışmamızda yıllara göre *E. coli*'lerde GSBL pozitifliği anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (p=0,21). *Klebsiella spp.*'de ise yıllara göre GSBL pozitifliği istatistiksel anlamlı olarak farklıdır (p=0,004). Bu farkın 2015 yılındaki azalmadan kaynaklandığı görülmektedir. 2015 yılında %22'ye düşen GSBL oranı ilk bakışta sevindirici gibi görünse de, beta-laktam antibiyotik direnç oranları tek tek incelendiğinde gözlenen %50-60'lar seviyesindeki yüksek direnç oranları cihazın okuduğu GSBL oranının gerçeği yansıtmadığını düşündürmektedir. Nitekim cihazın fenotipik direnç açıklamalarında, 22 *Klebsiella spp.* suşu için "karbapenemaz (+ veya- ESBL)" şeklinde açıklama bulunmaktadır. Bu suşların hepsi tüm beta-laktam antibiyotiklere ve ertapeneme dirençlidir ve GSBL test sonucu "negatif" olarak bildirilmektedir. Yapılan

çalışmalarda, otomatize sistemlerin karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarındaki GSBL direncini saptamada düşük duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (13, 14). Karatuna ve ark.'nın Vitek 2'nin tümü imipenem ve/veya meropenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarındaki karbapenemaz ve GSBL aktivite performansını değerlendirdikleri çalışmasında; cihazı karbapenemaz uyarı sisteminde başarılı, GSBL aktivitesini tanımlama konusunda ise yetersiz bulduklarını bildirmişlerdir (15). Otomatize sistem GSBL sonuçları tarama sonuçlarıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, Vitek 2 otomatize sistemin *E. coli* ve *K. pneumoniae* için GSBL tespit duyarlılığı %86-98 aralığında, özgüllüğü de %78-99 aralığında bildirilmiştir (16, 17). Ancak önceki yıllara oranla, çalışılan suşların direnç profili hariç cihaz ve yöntemde başka bir değişiklik bulunmamaktadır. Bu nedenle, 2015 yılındaki ani düşüşün otomatize sistemin karbapenem dirençli suşlarda GSBL tespitindeki başarısızlığına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* suşlarında GSBL olumluluk oranları ülkemizden aynı grup hastalarda tespit edilen oranlarla benzerlik göstermektedir. 01 Ocak 2011 ve 30 Haziran 2015 tarihleri arasında her iki türde de GSBL pozitiflik oranlarının artmamış olması sevindiricidir. Ancak özellikle karbapenem direnci bulunan suşlarda otomatize sistemin GSBL aktivitesini tanımlamada yetersiz olduğu, bunun yanında ek bir test ile GSBL durumunun araştırılmasının epidemiyolojik açıdan yararlı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamız verilerine göre her iki bakteriye en etkili antibiyotik kolistindir. *E. coli* için direnç oranları oldukça düşük (%0-1) bulunsa da, *Klebsiella spp.*'ler söz konusu olduğunda 2012'deki %4 direnç, 2015'de %35'e yükselmiştir. Bradford ve ark. 19.719 adet *Enterobacteriaceae spp.* izolatından %1,6'sında kolistin direnci tespit etmişlerdir (18). Ancak karbapenemaz olumlu 482 suşta bu oran %12'ye çıkmıştır. İlacın artan kullanımı nedeniyle kaçınılmaz olarak çoklu dirençli Gram negatif bakterilerde kolistine direnç giderek artmaktadır. Yunanistan, Güney Kore ve Amerika Birleşik Devletleri gibi birçok ülkedeki hastanelerde mono-multiklonal kolistin dirençli karbapenemaz üreten *K. pneumoniae*'lara bağlı salgınlar tanımlanmıştır (19). Yunanistan'da 2007 yılında yapılan bir çalışmada, çoklu ilaç direnci

bulunan patojenlerle enfeksiyon nedeniyle kolistin kullanılan yoğun bakım hastalarında, kolistine dirençli *K. pneumoniae* ile bronşiyal ve bağırsak kolonizasyon oranı %37 olarak saptanmıştır (20). Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* suşlarında da İtalya'da %43, Türkiye'de %2,7 kolistin direnci bildirilmiştir (21, 22). Yine İtalya'dan bildirilen bir çalışmada, karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* suşlarında kolistin direncinin 2010-2013 yılları arasında %11'den %27'ye yükseldiği belirtilmiştir (23). 2015 yılındaki kolistin dirençli 15 suşun üçü orta duyarlı (MIK -Minium İnhibisyon Konsantrasyonu-: 4 µg/mL) olup, dirençli olarak kabul edilmiştir. Bu suşların 11'i (%73) yoğun bakımlardan soyutlanmıştır. İzole edildikleri örneklerin onu (%67) idrar, dördü (%27) endotrakeal aspirat, biri (%6) ise kan kültürüdür. Suşların biri hariç tümü her üç karbapenem dirençlidir. Çeşitli ülkelerden farklı oranlar bildirilse de *Klebsiella spp.*'ye artan kolistin direnci, özellikle karbapenem dirençli suşlarda son seçenek antibiyotiklerden biri olduğu göz önünde bulundurulursa endişe verici boyutlarda olduğu görülmektedir.

Çalışmamız verilerine göre *E. coli*'lere en etkili ikinci antibiyotik grubu olan karbapenemlere düşük direnç oranları (%1-2) sevindiricidir. UAMDSS'nin 2013 verilerine göre invazif *E. coli*'lerde imipenem direnç %1,8, meropenem %3,9 direnç oranları tespit edilmiştir (10). Bununla beraber *Klebsiella spp.*'ler için durum pek parlak görünmemektedir. GSBL olumlu *Klebsiella spp.* suşlarında karbapenemlerin artan kullanımına bağlı olarak direnç oranları son yıllarda giderek artmıştır. Çalışmamız sonuçlarına göre karbapenem dirençli *Klebsiella spp.* (KDK) oranı 2011 yılında %2-6 iken, 2015 yılında %50'lere ulaşmıştır. İlk karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (KDKP) izolatının bildirildiği 2001 yılından bu yana pek çok ülkeden (İsrail, Çin, Yunanistan, Porto Riko, Kolombiya, Fransa, İspanya, Almanya ve Suudi Arabistan gibi) KDKP salgınları bildirilmiştir (24). 2014 yılında Avrupa'da invazif KDKP oranı ortalama %7,3 olmakla beraber ülkeler arasında büyük oran farklılıkları bulunmaktadır. Örneğin Estonya, Finlandiya, İzlanda gibi kuzey ülkelerinde direnç bildirilmezken, Romanya, İtalya ve Yunanistan gibi güney ülkelerinde çok yüksek direnç oranları (sırasıyla %31,5, %32,9 ve %62,3) belirtilmektedir (12).

UAMDS's'nin 2013 verilerine göre ülkemizde invazif *Klebsiella* izolatlarına ortalama direnç imipenem için %16, meropenem için ise %15,4 görülmektedir (10). Çalışmamızın aynı yıl verilerine bakıldığında; hastanemizin yatan hastalarında KDK oranlarının (%0-6) ülke ortalamalarının oldukça altında bulunduğu, ancak 2014 ve 2015 yıllarında ise hastanemiz KDK oranının hızla arttığı (%38-52) görülmektedir. KDK gelişimi ile daha önce karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporin tedavisi alınması arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (25). Karbapenemlere duyarlı suşların tedavisinde karbapenemlerin monoterapi olarak kullanılmaması ve KDK suşları tespit edildiğinde acil enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gerekliliği görülmektedir.

Amikasin *E. coli*'lere en etkili üçüncü, *Klebsiella spp.*'lere ise ikinci antibiyotiktir. Hastanemizde, amikasin direnci yıllar içinde *E. coli*'lerde (ortalama %12) azalmış ( $p=0,000$ ), *Klebsiella spp.*'ler (ortalama %22) ise tersine artmıştır ( $p=0,000$ ). Diğer taraftan diğer bir aminoglikozit olan gentamisine her iki türde de, amikasin göre daha yüksek direnç oranları gözlenmektedir.

Kinolonlara karşı direncin ise *E. coli* (ortalama %50-55) ve *Klebsiella spp.* (ortalama %46-49) için oldukça yüksek oranlara ulaştığı gözlenmektedir. Aynı şekilde trimetoprim-sulfametoksazol direnci de her iki tür bakteriyi için yüksektir.

Piperasilin-tazobaktam, sefepim ve sefoksitin düşük direnç oranları (sırayla ortalama %16, %16 ve %19) ile *E. coli* tedavisinde, hastanemiz yatan

hastalarında kullanılacak alternatif ilaçlardan olduğu görülmektedir. Ancak değerlendirmeye alınan diğer antibiyotiklerden ampisilin, amoksisilin-klavulonik asit ve diğer sefalosporinlere yüksek direnç oranları bulunmaktadır. *Klebsiella spp.*'lerin ise beta-laktamaz inhibitörü kombine bileşikler ve tüm sefalosporinlere 2015 yılında yüksek direnç oranları gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; geriye dönük otomatik sistem verilerinin değerlendirildiği bir çalışma olması nedeniyle karbapenem dirençli, GSBL olumsuz suşlarda GSBL doğrulama testleri yapılamamıştır. Bunun yanında devlet hastanesi şartlarında fiziksel ve finansal kısıtlılıklar nedeniyle suşların moleküler düzeyde beta-laktamaz ve karbapenemaz tiplerinin tayini ve salgın araştırması için suşlar arası genetik yakınlık tespitinin yapılamaması olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında yer almıştır.

Sonuç olarak; hastanemizde yatan hastalardan izole edilen *E. coli* ve *Klebsiella spp.* türleri için antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile tedavi edilmeye çalışılan bu suşlarla oluşan enfeksiyonlar endişe vericidir ve acil müdahale gerektirmektedir. Hastane içi yayılımın engellenmesi için suşların kısa zamanda tespiti, bu suşları taşıyan hastaların tek kişilik odalara alınması, katı temas izolasyonu, el hijyeni ve diğer enfeksiyon kontrol önlemlerine yönelik eğitimlerin tekrarlanarak uyumun artırılması, ampirik tedavide antibiyotiklerin kombine şekilde kullanılmasının tercih edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Al-Muhtaseb M, Kaygusuz A. Kan kültürlerinden izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) sıklığı. ANKEM Derg, 2008; 22 (4): 175-82.
2. Akyar I, Kocagöz S, Kocagöz T, Sarıgüzel Sar N, Gültekin M, Ercis S ve ark. Beş yılda izole edilen 15434 *Escherichia coli* ve 3178 *Klebsiella spp.* suşunda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin yıllara, kliniklere ve örnek türlerine dağılımı. ANKEM, 2010; 24 (1): 34-41.
3. Ağca H. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarının genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretimleri ve antibiyotik duyarlılık oranları. DEÜ Tıp Fak Derg, 2011; 25 (3): 169-73.
4. Mehli M, Zer Y, Gayyurhan E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterobacteriaceae suşlarında GSBL oluşturmanın ÇDST ve Vitek 2 yöntemleri ile araştırılması. ANKEM, 2007; 21 (2): 71-5.
5. Baykal A, Çöplü N, Şimşek H, Esen B, Gür D. Kan izolatu *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, KPC tip karbapenemaz ve plazmid aracılı AmpC beta-laktamaz varlığının araştırılması. Mikrobiyol Bul, 2012; 46 (2): 159-69.
6. Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analyses of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures from Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. Turk J Med Sci, 2011; 41 (3): 557-64.

7. Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Kan kültürlerinden izole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul, 2008; 42: 131-6.
8. Uyanık MH, Hancı H, Yazgı H, Karameşe M. Kan kültürlerinden soyutlanan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında GSBL sıklığı ve ertapenem dahil çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. Ankem, 2010; 24 (2): 86-91.
9. Karahocagil MH, Yaman G, Gökteş U, Sünnetçioğlu M, Çıkman A, Bilici A ve ark. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. Van Tıp Derg, 2011; 18 (1): 27-32.
10. Anonymous. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Surveyans Sistemi, 2013 Yılı Yıllık Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı, Ankara. <http://uamds.thsk.gov.tr> Erişim tarihi: 20.01.2016.
11. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with *pneumoniae* in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. Int J Antimicrob Agents, 2014; 43 (4): 328-34.
12. Anonymous. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European antimicrobial resistance surveillance network (EARS-Net) 2014. Stockholm: ECDC; 2015. Erişim Tarihi: 05.12.2015. Available from: [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu).
13. Endimiani A, Perez F, Bajaksouzian S, Windau AR, Good CE, Choudhary Y et al. Evaluation of updated interpretative criteria for categorising *Klebsiella pneumoniae* with reduced carbapenem susceptibility. J Clin Microbiol, 2010; 48 (12): 4417-25.
14. Dağlar D, Öngün G. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) ve tanı yöntemleri. İnönü Üni Sağ Bil Derg, 2012; 1: 1-19.
15. Karatuna O, Altınkanat G, Söyletir G. Performance of Vitek 2 for the detection of carbapenemase and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase activity in selected *Klebsiella pneumoniae* isolates and evaluation of different methods (Abstract). 20th ECCMID. April, 10-13, Vienna-Austria. 2010.
16. Spanu T, Sanguinetti M, Tumbarello M, D'Inzeo T, Fiori B, Posteraro B et al. Evaluation of the new Vitek 2 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) for rapid detection of ESBL production in Enterobacteriaceae isolates. J Clin Microbiol, 2006; 44 (9): 3257-62.
17. Wiegand I, Heinrich KG, Dietrich M, Stürenburg E, Seifert H. Detection of extended-spectrum beta-lactamases among Enterobacteriaceae by use of semiautomated microbiology systems and manual detection procedures. J Clin Microbiol, 2007; 45 (4): 1167-74.
18. Bradford PA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Wise MG, Hackel M, Sahm DF. Colistin-resistant Enterobacteriaceae: correlation of beta-lactamase production and colistin resistance among isolates from a global surveillance program. Antimicrobiol Agents Chemother, Doi: 10.1128/AAC.01870-15; Accepted manuscript posted online 14 December 2015.
19. Mammina C, Bonura C, Bernardo F Di, Aleo A, Fasciana T, Sodano C et al. Ongoing spread of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in different wards of an acute general hospital, Italy, June to December 2011. Euro Surveill. 2012; 17(33): pii=20248. Erişim tarihi: 05.01.2016. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20248>.
20. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou P, Koratzanis E, Galani E, Papadomichelakis E. colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. J Antimicrob Chemother, 2007; 59: 786-90.
21. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S et al. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. Euro Surveill, 2014; 19 (42): pii=20939. Erişim tarihi: 05.01.2016. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20939>.
22. Iraz M, Düzgün AÖ, Sandallı C, Doymaz MZ, Akkoyunlu Y, Saral A et al. Distribution of  $\beta$ -lactamase genes among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Turkey. Ann Lab Med, 2015; 35: 595-601.
23. Tumbarello M, Viale P, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Viscoli C. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study-author's response. J Antimicrob Chemother, doi: 10.1093/jac/dkv200 First published online: 13 July 2015.
24. Saidel-Odes L, Borer A. Limiting and controlling carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Infectand Drug Resist, 2014; 7: 9-14.
25. Candevir Ulu A, Kurtaran B, İnal AS, Kömür S, Kibar F, Yapıcı Çiçekdemir H et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a serious threat in ICUs. Med Sci Monit, 2015; 21: 219-24.