

Bir Üniversite Hastanesinde Bazı Karbapenem Dirençli Enterobacterales Türlerinde Direnç Enzimlerinin ve Klonal İlişkilerinin Belirlenmesi

Determining the Resistance Enzymes and Clonal Diversity of Various Carbapenem-Resistant Enterobacterales strains in a Tertiary Care Hospital

Murat Telli*, Ayşe Çoban*

* Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Atf/Cite as: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bir üniversite hastanesinde bazı karbapenem dirençli enterobacterales türlerinde direnç enzimlerinin ve klonal ilişkilerinin belirlenmesi. Turk Mikrobiyol Cemiyet Derg. 2024;54(3):201-207.

ÖZ

Amaç: Antibiyotiklere dirençli bakteriler, halk sağlığı için önemli bir küresel tehdittir. Çalışmamız, hastanemizde izole edilen *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* ve *Proteus mirabilis* bakteri türlerindeki karbapenem dirençli suşlardaki karbapenemaz enzim tiplerini ve klonal ilişkiyi göstermeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: 2015 ile 2022 yılları arasında elde edilen karbapenem dirençli suşları çalışmamıza aldık. Direnç genleri KPC, NDM, OXA-48, VIM ve IMP'yi araştırmak için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanılmıştır. Klonal ilişkileri bulmak için "Enterobacterial repetitive intergenic consensus" (ERIC) PZR yapılmıştır.

Bulgular: 31 karbapenem dirençli *E. coli* (KDEsc) suşu, 43 karbapenem dirençli *E. cloacae* (KDEnt) suşu ve 21 karbapenem dirençli *P. mirabilis* (KDPro) suşu bulunmuştur. KDEsc suşların 16'sı (%52), NDM genini, 5'i (%16) OXA-48 genini, 3'ü (%10) KPC genini, 2'si (%6) hem NDM hem de OXA-48 genlerini ve birer suş IMP, VIM ve NDM+KPC+OXA-48 direnç genlerini taşıyordu. KDEnt suşları arasında, 39'u (%91) NDM genini, 2'si (%5) VIM genini ve birer suş IMP ve VIM+OXA-48 direnç genlerini taşıyordu. KDPro suşlarında, 17'si (%81) OXA-48 genini taşıyordu ve 4'ü (%19) NDM direnç genlerini taşıyordu. KDEsc suşlarında, 31 suşun 21 farklı klona ait olduğu, 43 KDEnt suşlarının yedi farklı klona ait olduğu ve 21 KDPro suşu arasında beş farklı klona ait olduğu ve bu suşların %71' nin bir klona ait olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız, *E. coli*, *E. cloacae* ve *P. mirabilis* enterik bakterilerinde, karbapenem dirençli suşların artan prevalansını vurgulamaktadır. Bu suşların izlenmesi, tedavilerin belirlenmesi ve epidemiyolojik verilerin elde edilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Enterobacterales, karbapenemaz, Karbapenem-dirençli *Escherichia coli*, Karbapenem-dirençli *Enterobacter cloacae*, Karbapenem-dirençli *Proteus mirabilis*

ABSTRACT

Objective: Antibiotic-resistant bacteria are major global threats to public health. Our study aims to demonstrate the carbapenemase enzymes responsible for the resistance and the clonal relationship among carbapenem-resistant strains of *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, and *Proteus mirabilis* isolated in our hospital.

Methods: We included carbapenem-resistant strains that were obtained between 2015 and 2022. The polymerase chain reaction (PCR) method was used to investigate resistance genes KPC, NDM, OXA-48, VIM, and IMP. "Enterobacterial repetitive intergenic consensus" (ERIC) PCR was performed to find clonal relationships.

Results: We identified 31 strains of carbapenem-resistant *E. coli* (CREsc), 43 strains of carbapenem-resistant *E. cloacae* (CREnt), and 21 strains of carbapenem-resistant *P. mirabilis* (CRPro). Of these strains, 16 of the CREsc strains (52%) carried the NDM gene, 5 (16%) carried the OXA-48 gene, 3 (10%) carried the KPC gene, 2 (6%) carried both NDM and OXA-48 genes, and one strain each carried the IMP, VIM, and NDM+KPC+OXA-48 resistance genes. Among CREnt strains, 39 (91%) carried the NDM gene, 2 (5%) carried the VIM gene, and one strain each carried the IMP and VIM+OXA-48 resistance genes. In CRPro strains, 17 (81%) carried the OXA-48 gene, and 4 (19%) carried the NDM resistance genes. We found 21 different clones among 31 CREsc strains, seven different clones in 43 CREnt strains, and five different clones in 21 CRPro strains.

Conclusion: Our study highlights the increasing prevalence of carbapenem-resistant strains in other enteric bacteria. Monitoring these strains is crucial for determining treatments and obtaining epidemiological data.

Keywords: Enterobacterales, carbapenemase, carbapenem-resistant *Escherichia coli*, carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*, carbapenem-resistant *Proteus mirabilis*

Alındığı tarih / Received:

28.03.2024 / 28.March.2024

Kabul tarihi / Accepted:

11.06.2024 / 11.June.2024

Yayın tarihi / Publication date:

20.09.2024 / 20.September.2024

ORCID Kayıtları

M. Telli 0000-0003-2648-881X

A. Çoban 0000-0003-1349-1243

✉ mutelli@hotmail.com

GİRİŞ

Antibiyotiklere dirençli bakteriler, halk sağlığı için önemli bir küresel tehdittir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antimikrobiyal dirençten kaynaklanan ölümlerin, bu eğilim devam ederse kalp hastalığı, kanser ve diyabet gibi diğer hastalıklardan kaynaklanan ölümleri aşacağını öngörmektedir. DSÖ, karbapenem-dirençli Enterobacterales'leri (KDE) yeni antibiyotikler geliştirmek için kritik öncelik grubu olarak belirlemiştir. Bu bakteriler, kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve karın içi enfeksiyonlar da dahil olmak üzere ciddi ve hayati tehlike oluşturabilen enfeksiyonlara neden olabilirler⁽¹⁾.

Enterobacterales'ler içinde karbapenemlere direnç en sık *Klebsiella pneumoniae*'de görülmektedir ancak direnç oranı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Daha az sıklıkla, *Escherichia coli* ve diğer Enterobacterales türlerinde de (*Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* ve *Serratia marcescens* gibi) görülmektedir⁽²⁻⁶⁾. Daha önce hastanemizde yapılan bir çalışmada, *K. pneumoniae* suşlarında karbapenemlere direnç oranının 2012 ile 2020 yılları arasında %7.5 olduğu bulunmuştur⁽⁷⁾.

Enterobacterales'lerde karbapenem direncine üç temel mekanizma yol açmaktadır: beta-laktamaz enzim üretimi, porin kaybı ve efflux pompası mekanizmasıdır. Karbapenem direncine en yaygın neden olan mekanizma, beta-laktamaz enzimleri üretimidir. Ambler sınıflandırmasına göre, bu enzimler dört gruba ayrılmış olup, A, B ve D grupları ana enzimleri içermektedir. Bu enzimler arasında, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM), OXA-48, Verona integron-encoded Metallo-Beta-Lactamase (VIM) ve Imipenemase-type Metallo-Beta-Lactamase (IMP) karbapenemazlar yaygındır, ancak dünya çapında yaygınlıkları değişebilir⁽⁸⁾.

Çalışmamızın amacı, hastanemizde izole edilen, karbapeneme dirençli *E. coli*, *E. cloacae* ve *P. mirabilis* suşlarında, karbapenem direncinden sorumlu olan KPC, NDM, OXA-48, VIM ve IMP karbapenemaz

enzimlerinin oranını ve dirençli suşlar arasındaki klonal ilişkiyi göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2024/59-08 sayılı onaylanmıştır.

Bakteri Seçimi: Araştırmamıza, 2015 ve 2022 yılları arasında hastanemizin Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden elde edilen, karbapeneme dirençli *E. coli*, *E. cloacae* ve *P. mirabilis* suşlar dahil edilmiştir. Her hasta için yalnızca ilk ve tek izolat dikkate alınmıştır. İlk izolasyon sonrası suşlar -20°C sıcaklıkta saklanmıştır. Suşların tanımlanması için geleneksel biyokimyasal yöntemler ve tam otomatik bir bakteriyel tanı sistemi (Phoenix, BD, ABD) kullanılmıştır.

Antimikrobiyal duyarlılık testleri: İlk izolasyon sürecinde, antibiyotik duyarlılığını belirlemek için disk difüzyon yöntemi veya tam otomatik bir antibiyotik duyarlılık sistemi (Phoenix, BD, ABD) kullanılmıştır. Bir veya daha fazla karbapeneme dirençli bir suş bulunursa, imipenem ve meropenem için minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK), gradient difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. Duyarlılık sonuçları daha sonra güncel EUCAST kılavuzlarına göre yorumlanmıştır⁽⁹⁾.

Dirençin Genlerinin Belirlenmesi: Karbapeneme dirençli suşlardaki KPC, NDM, OXA-48, VIM ve IMP direnç genleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle araştırılmıştır⁽¹⁰⁻¹³⁾. PZR için gerekli bakteri DNA'sı kaynatma yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Direnç genlerinin araştırılması için kullanılan primer dizileri Tablo 1'de verilmiştir.

Klonal İlişkinin Araştırılması: Türler içinde klonal ilişkileri bulmak için "Enterobacterial repetitive intergenic consensus" (ERIC) PZR yapılmıştır⁽¹⁴⁾. PZR için kullanılan primerler Tablo 1'de verilmiştir. *E. coli* için tek bir primer (ERIC-2) kullanılmıştır⁽¹⁵⁾. Suşlar arasındaki klonal ilişki, Tenover kriterlerine göre görsel olarak değerlendirilmiştir⁽¹⁶⁾.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan primer dizileri

Primer	Primer dizi	bp	Referans
IMP-F	5'-GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC-3'	188	10
IMP-R	5'-CCAAACYACTASGTTATCT-3'		
VIM-F	5'-GATGGTGTGGTGCATA-3'	390	10
VIM-R	5'-CGAATGCGCAGCACCAG-3'		
NDM-F	5'-CCAATATTATGCACCCGGTGC-3'	812	11
NDM-R	5'-ATGCGGGCCGTATGAGTGATTG-3'		
KPC-F	5'-TGCTACTGTATCGCCGTC-3'	900	12
KPC-R	5'-CTCAGTGCTCTACAGAAAACC-3'		
OXA-48 F	5'-TTGGTGGCATCGATTATCGG-3'	743	13
OXA-48 R	5'-GAGCACTCTTTTGTGATGGC-3'		
Eric-1	5'-ATGTAAGCTCCTGGGATTAC-3'	çeşitli	14
Eric-2	5'AAGTAAGTACTGGGGTGAGCG 3'		

BULGULAR

Araştırmamızda, 2015 ile 2022 yılları arasında izole edilen toplam 31 karbapenem- dirençli *E. coli* (KDEsc) suşu, 2018 ile 2022 yılları arasında izole edilen toplam 43 karbapenem-dirençli *E. cloacae* (KDEnt) suşu ve 2019 ile 2022 yılları arasında izole edilen toplam 21 karbapenem-dirençli *P. mirabilis* (KDPro) suşu bulunmuştur.

Escherichia coli suşlarının, dokuzu (%30) poliklinik hastalarından ve 22'si (%70) hastanede yatan hastalardan izole edilmiştir. *E. cloacae* suşlarının, 11'i (%26) poliklinik hastalarından ve 32'si (%74) yatan hastalardan izole edilmiştir. *P. mirabilis* suşlarının, biri (%1) poliklinik hastalarından ve 20'si (%95) izole yatan hastalardan edilmiştir.

Escherichia coli suşlarının, 17'si (%55) idrar, 11'i (%35) kan, biri (%3) solunum, ikisi (%7) yara örneklerinden, *E. cloacae* suşlarının, 26'sı (%61) idrar, yedisi (%16) kan, üçü (%7) solunum, üçü (%7) yara, ikisi (%5) plevral, ikisi (%5) kateter örneklerinden, *P. mirabilis* suşlarının ise yedisi (%33) solunum, altısı (%29) kan, beşi (%24) idrar, ikisi (%10) yara, biri (%10) kateter örneklerinden izole edilmiştir.

KDEsc suşlarının, 31'inden 28'i (%90) imipenem, 27'si (%84) meropenem dirençli bulunmuştur. İmipenem

için $Mik_{50/90}$ değerleri $>32/>32$ mg/L ve meropenem için $>32/>32$ mg/L olarak belirlenmiştir. KDEnt izolatlarının, 43'ünden 41'i (%95) imipenem, 29'u (%67) meropenem dirençli bulunmuştur. İmipenem için $Mik_{50/90}$ değerleri $>32/>32$ mg/L ve meropenem için $>32/>32$ mg/L olarak belirlenmiştir. KDPro suşlarının 21'inden tamamı (%100) imipenem, altısı (%29) meropenem dirençli bulunmuştur. İmipenem için $Mik_{50/90}$ değerleri $>32/>32$ mg/L ve meropenem için $0.5/>32$ mg/L olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

KDEsc suşlarının yıllara göre dağılımı (2015-2022) sırasıyla %10, %3, %3, %13, %10, %0, %16 ve %45 olarak bulunmuştur. 2015'ten önce hiç KDEsc suşu bulunmamıştır. KDEnt suşlarının yıllara göre dağılımı (2018-2022) sırasıyla %5, %2, %11, %40 ve %42 olarak bulunmuştur. 2018'den önce hiç KDEnt suşu bulunmamıştır. KDPro suşlarının yıllara göre dağılımı (2019-2022) sırasıyla %9, %5, %5 ve %81 olarak bulunmuştur. 2019'dan önce hiç KDPro suşu bulunmamıştır (Tablo 3).

Direnç genleri incelendiğinde, KDEsc suşlarının 16'sında (%52) *NDM* geni, beşinde (%16) *OXA-48* geni, üçünde (%10) *KPC* geni, ikisinde (%6) hem *NDM* hem de *OXA-48* genleri ve birer suşta *IMP*, *VIM* ve *NDM+KPC+OXA-48* direnç genlerinin taşıdığı bulunmuştur. İki suşta test edilen direnç genleri bulunmamıştır. KDEnt suşlarının 39'unda (%91) *NDM* geni, ikisinde (%5) *VIM* geni ve birer suşta *IMP* ve *VIM+OXA-48* direnç genlerinin taşıdığı bulunmuştur. KDPro suşlarının 17'sinde (%81) *OXA-48* geni, dördünde (%19) *NDM* direnç genlerini taşıdığı bulunmuştur (Tablo 4).

ERIC-PCR sonuçları analiz edildiğinde, 31 KDEsc suşu arasında 21 farklı klon bulunduğu bulunmuştur.

Tablo 2. Suşların minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) dağılımı

	İmipenem		Meropenem	
	MİK (mg/L)	$Mik_{50/90}$	MİK (mg/L)	$Mik_{50/90}$
<i>Escherichia coli</i>	1->32	>32/>32	0.25->32	>32/>32
<i>Enterobacter cloacae</i>	4->32	>32/>32	0.5->32	>32/>32
<i>Proteus mirabilis</i>	8->32	>32/>32	0.25->32	0.5/>32

Tablo 3. Dirençli suşların yıllara göre dağılımı

Yıl	<i>Escherichia coli</i> (%)	<i>Enterobacter cloacae</i> (%)	<i>Proteus mirabilis</i> (%)
2015	10	0	0
2016	3	0	0
2017	3	0	0
2018	13	5	0
2019	10	2	9
2020	0	11	5
2021	16	40	5
2022	45	42	81

Tablo 4. İncelenen kökenlerde direnç genlerinin dağılımı

Genler	<i>Escherichia coli</i> n (%)	<i>Enterobacter cloacae</i> n (%)	<i>Proteus mirabilis</i> n (%)
NDM	16 (52)	39 (91)	4 (19)
OXA-48	5 (16)	0	17 (81)
KPC	3 (10)	0	0
IMP	1 (3)	1 (2)	0
VIM	1 (3)	2 (5)	0
NDM+OXA-48	2 (6.5)	0	0
VIM+OXA-48	0	1 (2)	0
NDM+OXA-48+KPC	1 (3)	0	0
Hiç biri	2 (6.5)	0	0

Bu klonlardan 17'si tekil ve yalnızca bir suşta (%55) bulunmaktadır, bir klon altı suşta (%19), başka bir klon dört suşta bulunmaktadır ve iki klon ise ikişer suşta bulunmaktadır. 43 KDEnt suşunda yedi farklı klon bulunmuştur. Suşların %78'i bir klonu oluştururken, bir klon dört suşa, bir klon iki suşa ve dört farklı klon ise birer suşa aittir. 21 KDPro suşunda beş farklı klon bulunmuştur. Bu klonlardan 15'i (%71) bir klon içindedir, üç suş bir klon içindedir (%14) ve diğer üç suş ise tekil klonlarda bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, hastanemizde ve dünya genelinde en yaygın karbapenem dirençli Enterobacterales üyesi olan *K. pneumoniae* dışındaki bazı diğer enterik bakterilerde, karbapeneme dirençli suşların artan prevalansını ve yatay gen transferi

yoluyla direncin yayılmasını vurgulamaktadır. Bu çalışmaya, klinik örneklerden izole edilen suşlar dahil edilmiş, kolonizasyon ile etken ajan ayrımı yapılmamıştır. Çalışmamız için hastalardan örnek toplanmamış ve müdahalede bulunulmamıştır.

Karbapenem direnci, aynı tür içinde ve farklı türler arasında gen transferi yoluyla aktarılmaktadır⁽¹⁷⁾. Bu, farklı patojenite ve virülansa sahip bakterilerde direnç gelişmesine yol açar ve tedavide ciddi sorunlar oluşturur. Dünya çapında direnç oranlarının izlenmesi ve direnç mekanizmalarının belirlenmesi bu nedenle hayati öneme sahiptir.

Çoğu ülkede KDEsc baskın olmasada, Avrupa'da KDEsc suşlarının artan oranları bildirilmiştir. Avrupa bölgesi bazı ülkelerde *K. pneumoniae*'den daha yüksek oranlarda (%25'e kadar) KDEsc bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Afrika ülkelerini içeren bir çalışmada, KDEsc, toplam KDE sayısında ikinci en yüksek sıklıkta bildirilmiş ve bazı Afrika ülkelerinde *K. pneumoniae*'den daha yüksek oranlar gözlenmiştir⁽⁵⁾. Japonya'dan bildirilen bir ulusal çalışmada, KDEsc'in KDE'nin baskın türü olduğu rapor edilmiştir⁽⁶⁾. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada ise, KDEsc izolatlarının KDE üyeleri arasında ikinci sıklıkta olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, KDEsc suşlarında en yaygın direnç enziminin OXA-48 olduğu bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Türkiye'den başka bir çalışmada ise üçüncü sıklıkta bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda, hastanemizde 2015'ten sonra KDEsc suşlarının görülmeye başladığı tespit edilmiştir. KDEsc suşlarının tüm dağılımının yıllara göre analiz edildiğinde, 2022'de diğer yıllara kıyasla %45 artış olduğu gözlenmiştir. *KPC*, *NDM* ve *OXA-48* enzim direnç genleri KDEsc suşlarında sıkça gözlenmektedir⁽¹⁾. Avrupa'da en yaygın karbapenemazın *NDM-5* olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾. 36 ülkeyi içeren küresel bir çalışmada, en yaygın enzim tipinin *OXA-48* olduğu, onu *NDM-5*'in takip ettiği rapor edilmiştir. Türkiye'den alınan suşlar da bu çalışmaya dahil edilmiş ve en sık *OXA-48* benzeri enzimlerin bulunduğu görülmüştür⁽²⁾. Çalışmamızda, KDEsc suşlarında en sık *NDM-1* direnç geninin bulunduğu, bunu *OXA-48*'nin izlediği tespit edilmiştir. Çok nadir görülen üç direnç geninin birlikteliği (*NDM+KPC+OXA-48*) bir suşta saptanmıştır. 31 KDEsc suşunun klonal dağılımı analiz edildiğinde, 21 farklı klon bulunduğu belirlenmiştir. Ayrıca, KDEsc suşları arasındaki gen varyasyonlarının diğer KDE suşlarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çoğu suşun hastane içi hastalardan izole edilmesine rağmen, bu bulgular, suşların tek bir kaynaktan yayılmadığını düşündürmüştür.

Son yıllarda, dünya genelinde KDEnt oranlarında artış bildirilmiştir. Enzimler genellikle karbapenem direncinden sorumludur ve dirençten sorumlu enzim tipleri coğrafi olarak değişmektedir. Amerika'da *KPC* daha yaygınken, Avrupa'da *VIM* daha yaygındır. Asya ve Avustralya'da *IMP* ve *NDM* daha sık rapor edilirken, Orta Asya ve Kuzey Afrika'da *OXA-48* daha yaygın olarak bildirilmiştir⁽²¹⁾. Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, CREnt, Enterobacteriaceae'nin üçüncü en yaygın üyesi olarak bulunmuş ve dirençten sorumlu en yaygın enzimin *NDM* olduğu belirlenmiştir⁽²²⁾. Amerika'dan bildirilen bir çalışmada, KDEnt

suşlarının ikinci en sık bulunan tür olduğu ve en sık tanımlanan enzimin *KPC* olduğu rapor edilmiştir⁽²³⁾. Hollanda'da yapılan bir çalışmada, KDEnt suşlarının Enterobacteriales üyeleri arasında üçüncü en sık bulunan tür olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma, tüm KDE suşları arasında en yaygın enzim tipinin *OXA-48* olduğunu tespit etmiştir⁽²⁴⁾. Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, KDEnt'in Enterobacteriales üyeleri arasında üçüncü en sık görülen tür olduğu belirtilmiştir. Bu suşlarda dirençten sorumlu en yaygın enzim *OXA-48* olmuştur⁽¹⁸⁾. Türkiye'den başka bir çalışmada ise, KDE içinde ikinci sıklıkta karbapenem dirençli tür olarak rapor edilmiştir⁽¹⁹⁾. Çalışmamıza göre, 2018'den önce dirençli KDEnt suşlarına rastlanmamıştır. Yıllara göre dirençli suşların dağılımı incelendiğinde, suşların çoğunun 2021 ve 2022'de (%40 ve %42) bulunduğu görülmüştür. En yaygın dirençten sorumlu enzim *NDM* bulunmuştur. Klonal ilişkilerin incelendiğinde, suşların %78'inin bir klonunda olduğu ve suşların çoğunun (%74) hastanede yatmakta olan hastalardan izole edildiği görülmüş, bu da, bu iki yılda klonal yayılımın olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamıza göre, KDPro suşları hastanemizde 2019'dan sonra görülmeye başlamıştır. Ancak, dirençli suşların yıllara göre dağılımına bakıldığında, 2022'de artış olduğu (%81) görülmüştür. Klonal ilişkilerin incelenmesi, %71'inin tek bir klon olduğunu ve bu yılda bir salgın olduğunu göstermiştir. En yaygın dirençten sorumlu enzim *OXA-48* olarak bulunmuştur. Fransa'da yapılan 2012-2014 yıllarını kapsayan bir çalışmada, KDPro oranı %0.1 olarak rapor edilmiştir⁽²⁵⁾. 2016-2022 yıllarını kapsayan bir Japonya çalışmasında ise KDPro oranı %0.6 olarak rapor edilmiştir⁽⁶⁾. Türkiye'den bildirilen bir raporda ise, KDPro oranı %9.39 olarak belirtilmiş ve bu suşlarda yalnızca *OXA-48* direnç geni tanımlanmıştır⁽²⁶⁾. Hollanda'dan bildirilen bir ulusal izleme çalışmasında, KDPro oranının %2 olduğu belirtilmiştir⁽²⁷⁾. Çin'de yapılan pediatrik hasta grubunu içeren bir çalışmada, KDPro oranı %0.2 olarak bildirilmiştir⁽²⁸⁾.

Çalışmamızın kısıtlılıkları şöyledir; ERIC-PZR, klonal ilişkiyi göstermek için kabul edilebilir bir test olmasına rağmen, daha ayırıcı testlerin (örneğin dizi tiplemesi) uygulanamamış olması ve suşlarda kolonizasyon ile etken ajanın ayrılmamış olması çalışmamızın sınırlamaları olarak kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, karbapenem direncinin yayılması Enterobacterales'ler içinde *K. pneumoniae*'de sıkça gözlenmesine rağmen, çalışmamız yatay gen transferi yoluyla diğer enterik bakterilerde karbapeneme dirençli suşların artan prevalansını vurgulamaktadır. Bu suşların izlenmesi, tedavilerin belirlenmesi ve epidemiyolojik verilerin elde edilmesi açısından hayati öneme sahiptir.

Etik Kurul Onayı: Bu araştırma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (26.03.2024 tarih ve 59 sayı) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This research was conducted with the approval of Aydın Adnan Menderes University, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (03.26.2024; 59).

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

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Suay-García, Pérez-Gracia. Present and future of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) infections. *Antibiotics*. 2019;8(3):122. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030122x>
2. Peirano G, Chen L, Nobrega D, et al. Genomic epidemiology of global carbapenemase-producing *Escherichia coli*, 2015–2017. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(5):924-31. <https://doi.org/10.3201/eid2805.212535>
3. Cui X, Zhang H, Du H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Detection and antimicrobial therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1823. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01823>
4. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization; 2023. <https://doi.org/10.2900/63495> (Erişim Tarihi: Mart 2024)
5. Kedişaletşe M, Phumuzile D, Angela D, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales in Africa: A systematic review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;35:297-306. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.10.008>
6. Takei K, Ogawa M, Sakata R, et al. Epidemiological characteristics of carbapenem-resistant Enterobacterales in Japan: A nationwide analysis of data from a Clinical Laboratory Center (2016–2022). *Pathogens*. 2023;12(10):1246. <https://doi.org/10.3390/pathogens12101246>
7. Telli M. *Klebsiella pneumoniae* klinik suşlarında, 2012-2020 yılları arasında karbapenem direnç oranlarındaki değişimin ve direnç genlerinin araştırılması. *Turk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2022;52(2):95-102. <https://doi.org/10.54453/TMCD.2022.05025>
8. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(2):e00047-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00047-19>
9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.1, 2023. [http://www.eucast.org] (Erişim Tarihi: Mart 2024).
10. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, et al. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo-beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;59(2):321-2. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl481>
11. Solé M, Pitart C, Roca I, et al. First description of an *Escherichia coli* strain producing NDM-1 carbapenemase in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4402-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.00642-11>
12. Doyle D, Peirano G, Lascols C, et al. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):3877-80. <https://doi.org/10.1128/JCM.02117-12>
13. Poirel L, Héritier C, Tolün V, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):15-22. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004>

14. Rasschaert G, Houf K, Imberechts H, et al. Comparison of five repetitive-sequence-based PCR typing methods for molecular discrimination of *Salmonella enterica* isolates. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):3615-23. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.8.3615-3623.2005>
15. Meacham KJ, Zhang L, Foxman B, et al. Evaluation of genotyping large numbers of *Escherichia coli* isolates by Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus-PCR. *J Clin Microbiol.* 2003;41(11):5224-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.11.5224-5226.2003>
16. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: Criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995;33(9):2233-9. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.9.2233-2239.1995>
17. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. *Antibiotics.* 2023;12(2):328. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020328>
18. KutluHH,UsE,TekeliA. Bir üniversite hastanesinde 2010-2014 yılları arasında izole edilen Enterobacteriaceae türlerinin karbapenemaz genlerinin araştırılması ve moleküler epidemiyolojisinin belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2018;52(1):1-12. <https://doi.org/10.5578/mb.66156>
19. Tanrıverdi Çaycı Y, Bıyık İ, Çınar C, et al. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae izolatlarının 2015-2018 yılları arasındaki antibiyotik direnci. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* <https://doi.org/10.5222/TMCD.2020.134>
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in *Escherichia coli* isolates carrying bla_{NDM-5} in the European Union/European Economic Area, 2012–2022. Stockholm: ECDC; 2023.
21. Zong Z, Feng Y, McNally A. Carbapenem and colistin resistance in *Enterobacter*: Determinants and clones. *Trend Microbiol.* 2021;29(6):473-6. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.12.009>
22. Han R, Shi Q, Wu S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:314. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00314>
23. Van Duin D, Arias CA, Komarow L, et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): A prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):731-41. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30755-8)
24. Wielders CCH, Schouls LM, Woudt SHS, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacterales in the Netherlands 2017–2019. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01097-9>
25. Dortet L, Cuzon G, Ponties V, et al. Trends in carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, France, 2012 to 2014. *Eurosurveillance.* 2017;22(6):30461. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.6.30461>
26. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0136-2>
27. Van Der Zwaluw K, Witteveen S, Wielders L, et al. Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacterales in the Netherlands; results of the 2014–2018 national laboratory surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1412.e7-12. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.027>
28. Liu YC, Lu CY, Yen TY, et al. Clinical characteristics and outcomes of carbapenem-resistant Enterobacterales bacteremia in pediatric patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023;56(1):84-92. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.09.010>