



İkili Karbapenem Tedavisinin *Klebsiella pneumoniae* Bakteremisi Olan Hastalarda Klinik Sonuçlara Etkisinin Araştırılması

Investigation of the Effect of Double Carbapenem Therapy on Clinical Outcomes in Patients with *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Ebru ATALAY^(ID), Mehmet Serhat BİRENGEL^(ID), Güle ÇINAR^(ID), İsmail BALIK^(ID)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Atalay E, Birengel MS, Çınar G, Balık İ. İkili karbapenem tedavisinin *Klebsiella pneumoniae* bakteremisi olan hastalarda klinik sonuçlara etkisinin araştırılması. FLORA 2022;27(2):296-304.

ÖZ

Giriş: Karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae*'ların (KR-Kp) neden olduğu enfeksiyonlar, yüksek mortalite oranı ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle dünya çapında ortaya çıkan ciddi bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada KR-Kp bakteremisi olan hastalarda ikili karbapenem tedavisinin (İKT) mortalite ve diğer klinik sonuçlara etkisini saptamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Ocak 2018 ve Aralık 2019 tarihleri arasında kan kültüründe KR-Kp üremesi olan, yoğun bakım üniteleri ve diğer servislerde takip edilen, 28'i İKT ve 83'ü diğer antibiyotiklerle tedavi verilen 111 bakteremik hasta incelemeye alınmıştır. Hastalara ait demografik bilgiler ve risk faktörleri, hastane bilgi yönetim sistemi, klinik izlem ve epikriz notları retrospektif olarak incelenerek not edilmiştir. İncelenen hastalarda KR-Kp enfeksiyonu tedavileri sonrası mortaliteyi ve diğer klinik sonuçları etkileyen faktörler değerlendirilmiştir.

Bulgular: İstatistiksel inceleme sonucunda tek değişkenli analizlerde 28 günlük mortalite oranları, Charlson komorbidite indeksinin yüksekliği, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) ve Pitt bakteremi skorlarının yüksek olması (sırasıyla $p=0.010$, $p<0.001$ ve $p=0.001$); hipertansiyon (HT), kronik böbrek hastalığı (KBH), serebrovasküler olay (SVO) öyküsü (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.023$, $p=0.024$), total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı ($p=0.001$) ve meropenem minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerinin 32 mg/L üzerinde olması ($p=0.007$) ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda 28 ve 60 günlük mortalite İKT grubunda diğer gruba göre daha düşük olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (%50-%57.1 vs. %59-%65.1; $p=0.539$ ve $p=0.600$). Her iki tedavi grubunun beşinci gün klinik yanıtı, diğer tedavi grubunda İKT grubuna göre daha düşük oranda bulunmuştur, fakat istatistiksel anlamlı fark yoktur. İKT kullanan hastaların hiçbirinde ilaç ilişkili yan etki bildirilmemiştir.

Sonuç: Çalışmamız, KR-Kp için İKT kullanımına ilişkin hâlihazırda mevcut olan literatürü temel almaktadır. Ek olarak, karşılaştırmalı bir kolun kullanılması, bu tedavinin etkinliğini ölçmemizi sağlamıştır. KR-Kp'nin neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisi için son derece sınırlı terapötik seçenekler karşısında, bu yeni ve görünüşte etkili olan terapötik yaklaşımın düşünülmesi ve daha fazla araştırmayı hak ettiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: İkili karbapenem tedavisi; Karbapenemaz; *Klebsiella pneumoniae*

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Double Carbapenem Therapy on Clinical Outcomes in Patients with *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

Ebru ATALAY, Mehmet Serhat BİRENGEL, Güle ÇINAR, İsmail BALIK

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

Introduction: Infections caused by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp), is a serious health problem worldwide because of limited treatment options and high mortality rate. In this study, it was aimed to determine the effect of dual carbapenem therapy (DCT) on mortality and other clinical outcomes in patients with CR-Kp bacteremia.

Materials and Methods: Between January 2018 and December 2019, 111 bacteremic patients with CR-Kp growth in their blood culture, followed in the intensive care units and other services, 28 treated with ICT and 83 with other antibiotics were included in the study. From hospital information management system, discharge notes and clinical follow-up notes, these demographic information and risk factors were recorded retrospectively. The factors affecting mortality and other clinical outcomes after CR-Kp infection treatments were evaluated in the patients examined.

Results: As a result of statistical analysis, in univariate analysis; higher Charlson Comorbidity Index, high SOFA and Pitt bacteremia scores ($p=0.010$, $p<0.001$ ve $p=0.001$, respectively); history of hypertension, chronic renal disease or cerebrovascular accident ($p=0.001$, $p=0.023$, $p=0.024$, respectively); totally parenteral nutrition (TPN) use ($p=0.001$) and meropenem MIC values >32 mg/L ($p=0.007$), were associated with 28-day mortality rates. In our study, 28 and 60 day mortality rates were lower in the DCT group compared to the other group, but no statistically significant difference was found between the groups (50%-57.1% vs. 59%-65.1%; $p=0.539$ and $p=0.600$). The 5th day clinical response of both treatment groups was lower in the other treatment group than in the DCT group, but the statistical difference was not significant. No drug-related side effects were reported in any of the patients using DCT.

Conclusion: Our study builds upon the already available literature on utilization of DCT for CR-Kp. Additionally, use of a comparative arm allows us to quantify the effectiveness of this therapy. We believe that in the face of extremely limited therapeutic options for the treatment of CR-Kp bloodstream infections, this novel and seemingly effective therapeutic approach warrants consideration and further investigation.

Key Words: Double carbapenem therapy; Carbapenemase; *Klebsiella pneumoniae*

GİRİŞ

Karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae* KR-Kp'nin neden olduğu infeksiyonlar, artan insidans, sınırlı sayıda mevcut olan tedavi seçenekleri, yüksek oranda tedavi başarısızlığı ve yüksek mortalite nedeniyle dünya çapında bir tehdit olarak ortaya çıkmaktadır^[1]. Ülkemizdeki karbapenem direnci ilk kez 2001 yılında *Klebsiella pneumoniae* 11978 kökeninin bildirilmesiyle başlamış olup takip eden yıllarda MBL (Metallo-beta-laktamaz), KPC (*K. pneumoniae* karbapenemaz) ve özellikle OXA (Oksasilinaz) karbapenemazları artan hızla bildirilmeye devam etmiş, direnç oranlarının yıllar içinde arttığı tespit edilmiştir^[2,3].

Günümüzde KR-Kp ile ilişkili infeksiyonların optimal antibiyotik tedavisi açıkça tanımlanma-

mıştır. Polimiksinler, tigesiklin ve aminoglikozitler yaygın olarak ikili veya üçlü tedavi olarak kullanılmaktadır^[4-6]. Mevcut tedavilerin ikili karbapenem ile doğrudan karşılaştırıldığı kanıt değeri yüksek bir çalışma olmamasına rağmen, etkinlik ve toksisite profilleri ile ilgili temel kaygılar ve dirençlerin ortaya çıkması bu antibiyotiklerin kullanımlarını sınırlandırmaktadır^[7]. Yüksek mortalite sebebi olan bu etkene yönelik optimal tedavi seçeneğinin olmaması, yeni çıkan beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonlu terapötiklerin bir kısmının bu çalışmanın yapıldığı dönemde ülkemizde bulunmaması veya diğer ülkelerdeki gibi kullanımının kısıtlı olması, ayrıca tedavi sırasında hızla ortaya çıkan dirençle ilişkilendirilmeleri nedeniyle eski antibiyotiklerle kombinasyon seçeneği gündeme gelmiştir^[8].

Ülkemizde artan antibiyotik direnç oranları göz önüne alındığında, yan etki profili diğer antimikrobiyallere göre daha güvenli, uzun yıllardır kullanılan ve bildiğimiz antibiyotiklerle kombinasyon tedavisi hem maliyet etkin hem de kurtarıcı bir tedavi stratejisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada kan kültürlerinde KR-Kp üremesi olan hastaların tedavisinde ikili karbapenem tedavilerinin (İKT) klinik sonuçlar üzerine etkisi incelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ocak 2018 ve Aralık 2019 tarihleri arasında yoğun bakım üniteleri ve diğer servislerde yatarak tedavi görmekte olan 18 yaş ve üzeri, kan kültürlerinde KR-Kp izole edilen hastalar alındı. Kan kültüründen izole edilen Kp suşlarının karbapenemaz üretimini anlamak için öncelikle karbapenemaz tarama testi yapıldı; meropenem MİK değerinin 0.12 µg/mL'den büyük veya 10 µg'lık meropenem disk kullanılan disk difüzyon yönteminde zon çapının 28 mm'den küçük olmasıyla duyarlılık kaybı fark edilen suşlar, doğrulama testi olarak "karbapenem inaktivasyon yöntemi" (CIM: Carbapenem inactivation method) ile test edildi, etkinliğini kaybetmiş meropenem diskinin saptanmasıyla KR-Kp doğrulandı. Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak kontrol ve vaka gruplarındaki 28 günlük mortalite karşılaştırıldı, bu hedef doğrultusunda literatür verileri göz önüne alınarak ikili karbapenem dışı antibiyotiklerle tedavi edilen hasta grubundaki mortalite oranı %50, İKT verilen hasta grubundaki hedeflenen mortalite oranı %20 olarak ele alındı. Mortalite hedefleri doğrultusunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulabilmek için %80 güç, 0.05 hata payı ve 0.8 etki büyüklüğü ile çalışmaya alınması gereken minimum örneklem sayısı; erta-penem içeren ikili karbapenem tedavisi alan (İKT grubu) 28 hasta, diğer antibiyotik kombinasyonu (kolistin, tigesiklin, fosfomisin vs.) alan gruptan 83 olmak üzere 111 olarak saptanarak çalışma pulasyonu belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve kullanılan tedavi rejimlerine ait bilgiler retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak, hasta dosyaları ve epikrizleri taranarak elde edildi.

Hastalara ait demografik özellikler (yaş, cinsiyet), komorbid durumlar KKH (kronik kalp hastalığı), DM (diyabetes mellitus), HT (hipertansiyon),

KAH (kronik akciğer hastalığı), KKcH (kronik karaciğer hastalığı), KBH (kronik böbrek hastalığı), SVO (serebrovasküler olay), malignite varlığı, immunsupresif ilaç (kemoterapi vb.) kullanım durumu, HIV (human immunodeficiency virüs) pozitifliği, hospitalize edildiği bölüm ve Charlson komorbidite indeksi bilgileri, hastaların hastaneye kabulündeki APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) skorları ve infeksiyon kliniğinin başlangıcında hastalık ciddiyeti SOFA ve Pitt bakteriyemi skorları ile kaydedildi. Enfeksiyon öncesi hastanede kalış süresi, infeksyondan 72 saat öncesi infeksiyon için risk faktörleri (mekanik ventilasyon varlığı, santral venöz katater varlığı, total paranteral nutrisyon kullanımı, nazogastrik tüp varlığı), infeksiyon öncesi 90 gün içinde infeksiyon için risk faktörleri (yoğun bakım ünitesi yatışı, hospitalizasyon öyküsü, üriner katater kullanımı, cerrahi öyküsü) ve 48 saatten uzun süreli antibiyotik kullanımı sorgulandı, KR-Kp karbapenem MİK değerleri ile sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle kolistin duyarlılığı kaydedildi.

Sonuç parametrelerinde bakılan 28 günlük ve 60 günlük mortalite hasta formuna kaydedildi. Hastanın başlanılan tedavi sonrası beşinci günde ateş yanıtı alınması, SOFA skorunda azalma saptanması klinik düzelme ve akut faz reaktanlarında azalma olması "beşinci günde tedaviye cevap" olarak değerlendirildi; yedi günden uzun süreli kültürde üreme olması, klinik yanıtı olmaması nedeniyle antibiyotik değişim gerekliliğinin olması veya mortalite "klinik başarısızlık" olarak kabul edildi; klinik ve/veya mikrobiyolojik yanıtın sonraki 30 gün içinde KR-Kp bakteriyemisinin nüksetmesi "relaps" olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise

Fisher's exact test, Fisher-Freeman-Halton test ve Continuity (Yates) düzeltilmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Belirtilen tarihler arasında kan kültüründe KR-Kp üremesi olan 128 adet hasta saptandı. Klinik bilgilerine ulaşılamaması gibi nedenlerle 17 hasta çalışma dışı bırakıldı; inceleme, 28'i (%25.2) "ikili karbapenem tedavi-İKT" grubu ve 83'ü (%78.4) "diğer tedavileri alan" grup olmak üzere iki grupta toplam 111 hastada yapıldı.

Hastalara ait demografi ve komorbidite verilerine göre vakaların 69'u (%62.2) erkek, 42'si

(%37.8) kadın olup yaş ortalamaları İKT grubunda 57.6, diğer tedavileri alan grupta 60.3 olarak bulundu. Hastaların hastaneye yatışlarının ortalama 27. gününde bakteremik oldukları (İKT grubunda ortalama 24. gün, diğer tedavileri alan grupta ortalama 27. gün), üremelerin %47.7'sinin ise kateter kaynaklı olduğu saptandı (Tablo 1).

Bütün hastalarda klinik değerlendirme yapılarak indeks KR-Kp üreme gününden 72 saat ve 90 gün önceki enfeksiyon risk faktörleri incelendi. Hasta grupları arasında APACHE II, SOFA ve Pitt bakteremi skorları arasında fark yoktu, hastalık ciddiyeti (sepsis, septik şok vs.)

Tablo 1. KR-Kp* enfeksiyonu olan hastalara ait demografi ve komorbidite verileri (n= 111)

	İKT alan grup	Diğer tedavileri alan grup	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Yaş	57.61 ± 19.98	60.31 ± 15.63	0.518
Charlson komorbidite indeksi	5.18 ± 3.39 (5)	4.71 ± 3.12 (4)	0.525
İndeks üreme günü	32.07 ± 29.24 (24)	38.54 ± 41.37 (27)	0.799
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	19 (%67.9)	50 (%60.2)	0.622
Kadın	9 (%32.1)	33 (%39.8)	
Üreme Yeri			
Kateter	14 (%50)	39 (%47)	0.954
Kan	14 (%50)	44 (%53)	
Hastalıklar			
KKH	9 (%32.1)	26 (%31.3)	1.000
DM	10 (%35.7)	29 (%34.9)	1.000
HT	10 (%35.7)	29 (%34.9)	1.000
KAH	8 (%28.6)	6 (%7.2)	0.007
KKcH	6 (%21.4)	7 (%8.4)	0.070
KBH	5 (%17.9)	7 (%8.4)	0.150
Malignite	6 (%21.4)	20 (%24.1)	0.976
İmmüsupresyon	1 (%3.6)	11 (%13.3)	0.289
Periferik damar hastalığı	1 (%3.6)	3 (%3.6)	1.000
Demans	0 (%)	6 (%7.2)	0.334
SVO	2 (%7.1)	13 (%15.7)	0.210
Konnektif doku hastalığı	0 (%)	1 (%1.2)	1.000
Peptik ülser	1 (%3.6)	0 (%)	0.252
Lösemi/lenfoma	4 (%14.3)	12 (%14.5)	0.626

KR-Kp*: Karbapenemaz üreten *Klebsiella pneumoniae*. İKT: İkili karbapenem tedavisi. KKH: Kronik kalp hastalığı, DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Kronik akciğer hastalığı, KKcH: Kronik karaciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 2. KR-Kp infeksiyonu nedeni ile takip edilen hastaların klinik değerlendirme ve kolistin direnç durumu

	İKT alan grup	Diğer tedavileri alan grup	p
	Ortalama	Ortalama	
APACHE II skoru	15.46	15.34	0.726
SOFA skoru	7.86	8.45	0.440
Pitt bakteremi skoru	3.25	4.25	0.154
Karbapenem tedavi süresi (gün)	10.5	16	0.025
Ölüm zamanı (gün)	15.5	10.5	0.174
Kolistin direnci* (%)	18 (%64.3)	51 (%62.2)	1.000

*Kolistin direnci bakılmış olan 110 hastada değerlendirme yapılmıştır. İKT: İkili karbapenem tedavisi, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II, SOFA: Sequential organ failure assessment.

açısından grupların birbirine benzer olduğu görüldü (Tablo 2). İndeks üreme gününden 72 saat önce; olguların %61.3'ünde mekanik ventilatör kullanımı, %66.7'sinde santral kateter varlığı, %24.3'ünde TPN (total parenteral nütrisyon) desteği, %43.2'sinde nazogastrik sonda (NG) ile beslenme ve %41.4'ünde yoğun bakım yatışı mevcuttu. İndeks üreme gününden 90 gün önce ise olguların %77.5'inde hospitalizasyon öyküsü, %64'ünde üriner kateter kullanımı, %49.5'inde cerrahi öyküsü ve %82.9'unda antibiyotik kullanımı mevcuttu, her iki değerlendirme gününe göre risk faktörleri gruplar arasında benzerdi.

İKT alan grubun başlangıçtaki ortalama CRP değeri 123 mg/L, prokalsitonin değeri 2 ng/mL, diğer tedavileri alan grubun ise sırasıyla 117 mg/L ve 2.5 ng/mL bulundu. Gruplar arasında başlangıç, 48. saat ve 14. gün medyan CRP ve prokalsitonin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Ortalama karbapenem tedavi süresi İKT grubunda 10.5 gün, diğer tedavileri alan grupta 16 gündü. İKT grubunun karbapenem tedavi süresi değerleri, diğer tedavileri alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0.025$). Mortal seyreden 88 hasta incelendiğinde ölüm zamanının üreme gününden itibaren ortalama 11. gün (0-210 gün) olduğu görüldü. Ortalama ölüm zamanı İKT grubunda üremeden itibaren 15.5. gün ile diğer tedavileri alan gruba göre (10.5 gün) daha uzundu, ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı. Üreyen etkenlerin kolistin direnç oranları tüm olgularda %62.7 (İKT grubunda %64.3, diğer tedavi grubunda %62.2) bulundu (Tablo 2).

İKT grubunda üreyen etkenlerin karbapenem dirençleri bakıldığında %67.8'inde imipenem MİK'i >32 mg/L, %78.2'sinde meropenem MİK'i >32 mg/L olarak saptandı. Diğer tedavileri alan grupta ise bu oranlar sırasıyla imipenem için %69.8, meropenem %66.2 olarak saptandı.

Antibiyotik uygulamaları değerlendirildiğinde, İKT grubunda %78.5 oranında ertapenem + meropenem kombinasyonunun kullanıldığı ve vakaların %71.4'ünde ertapenemin üreme gününden itibaren üçüncü gün ve sonrasında diğer karbapenemin yanına eklendiği görüldü. Diğer tedavileri alan grupta KR-Kp'ye yönelik en sık kullanılan antibiyotikler karbapenemler (%89) olup bunu sırasıyla kolistin (%51.8), tigesiklin (%44.5), aminoglikozid (%19.2), fosfomisin (%18), piperasilin/tazobaktam (%12), trimetoprim/sulfametoksazol (%8.4), sefalosporin (%8.4) ve kinolon (%6) kullanımı izlemekteydi. Bu grupta en sık kombine edilen antibiyotikler karbapenem ve kolistini (%48.1). Diğer tedavileri alan grupta monoterapi sadece 9 (%10.8) hastada tercih edilirken hastaların çoğunluğunda (%80.2) çoklu tedavi kullanıldığı görüldü. Ertapenemin tedaviye sadece üç hastada (%10.7) üreme gününde başlandığı, ağırlıklı olarak (%57) üremeden sonraki üç ile altıncı günler arasında kombine edildiği gözlemlendi. Bu bağlamda İKT alan hastalarda çoklu tedaviye en sık eklenen antibiyotik kolistini (%53.5).

Gruplar arasındaki sonuç parametreleri incelendiğinde tüm KR-Kp infeksiyonu olan hastaların %86.3'ünde tedavi başarısızlığı izlendi. Tüm hastalarda 28 günlük mortalite oranı %56.8, 60 günlük mortalite ise %63.1 bulundu. Beşinci gün-

Tablo 3. İKT ve diğer tedavileri alan hastaların klinik sonuçları

	İKT alan grubu	Diğer tedavileri alan grup	p
	Ortalama	Ortalama	
28. gün mortalite, n (%)	14 (%50)	49 (%59)	0.539
60. gün mortalite, n (%)	16 (%57.1)	54 (%65.1)	0.600
5.gün klinik yanıt, n (%)	14 (%50)	33 (%39.8)	0.467
Klinik başarısızlık, n (%)	23 (%82.1)	73 (%88)	0.313
Relaps (%)	9 (%32.1)	20 (%24.1)	0.556

Tablo 4. KR-Kp infeksiyonu olan hastalarda 28 günlük mortalite ilişkili risk faktörleri (n= 111)

	Mortalite			Çok değişkenli analiz		
	Var	Yok	p	OR	%95 CI	p
Charlson komorbidite indeksi	5.48 ± 3.29 (5)	3.98 ± 2.85 (4)	0.010			
Pitt bakteremi skoru	4.86 ± 3.09 (5)	2.88 ± 2.2 (3)	0.001			
SOFA skoru	10.19 ± 4.26 (10)	5.81 ± 3.31 (6)	0.001	1.384	1.168-1.641	<0.001
HT n (%)	31 (%79.5)	8 (%20.5)	0.001	0.260	0.066-1.022	0.054
SVO n (%)	4 (%26.7)	11 (%73.3)	0.024			
Total parenteral nütrisyon kullanımı n (%)	23 (%85.2)	4 (%14.8)	0.001	0.130	0.025-0.663	0.014
Meropenem MİK> 32 mg/L	46 (%62.2)	28 (%37.8)	0.007	0.156	0.029-0.827	0.029

TPN: Total parenteral nütrisyon, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

de klinik yanıt İKT grubunda %50, diğer tedavileri alan grupta %39.8 bulundu. Tüm olguların %26.1'inde relaps saptandı. Tüm parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tüm gruplar değerlendirildiğinde 28 günlük mortalite, Charlson komorbidite indeksinin yüksekliği, üreme gününde hesaplanan SOFA ve Pitt skorlarının yüksek bulunması, HT, KBH, SVO öyküsü, üremeden 72 saat öncesine kadar TPN kullanımı ve meropenem MİK değerinin >32 mg/L üzerinde olması ile ilişkili bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda ise SOFA skoru yüksekliği, HT, KBH, üremeden 72 saat öncesine kadar TPN kullanımı ve meropenem MİK değerinin >32 mg/L üzerinde olması KR-Kp infeksiyonlarında mortalite için bağımsız birer risk faktörü olduğu saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Antimikrobiyal direncin önemli sağlık sorunlarından biri olduğu bu dönemde, KR-Kp infeksiyonları tüm dünyaya dinamik bir süreç içerisinde

de yayılmakta ve yeni bir küresel sağlık tehdidi oluşturmaktadır. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün insan sağlığını tehdit eden etkenleri yayınladığı raporda öncelik listesinde en üst sıralarda yer almaktadır [9]. DSÖ CAESAR 2018 yılı raporuna göre Türkiye'de kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinden izole edilen *K. pneumoniae* izolatlarında ertapenem direnci %43, imipenem/meropenem direnci %38 olarak bildirilmiştir [10]. Antibiyotik direnci sıklığında meydana gelen artış dünya çapında antibiyotiklerin (yaygın ve uygunsuz şekilde) artmış kullanımı ile sonuçlanmaktadır. Bu patojenle ilişkili infeksiyonlar aynı zamanda artmış mortalite, uzamış hastane ve yoğun bakım yatışları ve artmış maliyetlerle ilişkilendirilmektedir [11].

Literatür gözden geçirildiğinde; KR-Kp bakteriyemisi ile ilişkili mortalite oranlarının %40 ile %70 arasında saptandığı görülmektedir [12-14]. Yaş, mekanik ventilasyon, malignite, kalp hastalığı ve yoğun bakım ünitesinde kalma KR-Kp infeksiyonlarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş

tur^[15]. Çalışmamızda da literatürle benzer olarak tüm hasta gruplarında 28 günlük mortalite oranı %56.8, 60 günlük mortalite oranı %63 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda İKT dışı tedavi alan hastalar incelendiğinde tedavi de en sık karbapenemlerin tercih edildiği görülmektedir (%89). Çalışmamızda 111 hastanın kan kültürü izolatları incelendiğinde karbapenemlerin (imipenem + meropenem) %86.4'ünde MİK değerleri >32 mg/L saptanmıştır. Özellikle KPC üreten *Enterobacterales*, karbapenemlere yüksek direnç göstermesinin yanında eş zamanlı olarak aminoglikozitlere, tigesikline, fosfomisin ve kolistine de direnç gösterebilmektedir. Bu da elimizdeki tedavi seçeneklerini oldukça sınırlı hale getirmektedir. Artan direnç oranları yeni geliştirilen etkili antibiyotiklerin olmayışı ve kimi zaman elimizde mikroorganizmanın duyarlı olduğu seçenek kalmaması nedeniyle farklı tedavi seçenekleri araştırılmış ve çalışılmıştır^[16]. KR-Kp infeksiyonlarının tedavisinde son seçenek tedavi alternatifi olan kolistin kullanılmaktadır. Kolistin, polimiksin grubu eski bir antibiyotik olup, daha önceki yıllarda nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkilerinden dolayı kullanımı tercih edilmemiştir. Ancak günümüzde kolistin, karbapenem dirençli gram negatif etkenlerin tedavisi için tigesiklin ile birlikte tek tedavi alternatifi olarak artan oranda kullanılmaktadır. Kolistin kullanımının yaygınlaşması ile kolistin direnci artan oranda bildirilmeye başlamıştır. Kolistine karşı direnç günümüzde önemli klinik sorunların başında gelmektedir. Ülkemizde yapılan 81 *K. pneumoniae* izolatında sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle kolistine duyarlılığın araştırıldığı çalışmada, test edilen izolatların %39.5'inde (n= 32) kolistin direnci saptanmıştır^[17]. Çalışmamızda izolatların %62.7'sinde (69/110) kolistin direnci saptanmıştır. Bu durum kolistin dışı tedavi seçeneklerinin ilerleyen zamanlarda daha da önem kazanacağını göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda İKT rejimleri ertapenem + meropenem ve ertapenem + doripenem içermektedir. Ertapenem günlük 1-2 gr dozunda, meropenem ve doripenem 8 saatte bir yüksek dozda (2 gr) uzatılmış infüzyonla ertapenemden bir saat sonra uygulanmıştır. Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmında (%78.5) ertapenem + meropenem kombinasyonu kullanılmıştır. Hasta-

ların 20 (%71.4)'sinde ertapenemin üreme gününden itibaren üçüncü gün ve sonrasında diğer karbapenemin yanına eklendiği görülmektedir. Bu durumun indeks kültürün mikrobiyolojik identifikasyonu görüldükten sonra tedavi seçiminde İKT'nin akla geldiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda 28 günlük mortalite oranı diğer tedavileri alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük oranda saptanmıştır (%50 vs %59). İKT ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir kısmında bakteriyemili olmayan farklı odaklarda KR-Kp üremiş hastalar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamıza hastanemizde İKT kullanan kısıtlı sayıdaki bakteriyemili hastalar dahil edilebilmiştir, örneklem büyüklüğünün artırılması ve bakteriyemili olmayan hastalarda da İKT'nin etkinliğinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda ertapenem tedavisinin diğer karbapenemlerden bir saat önce verilip verilmediği kesin bilinmemektedir. Meropenemin uzun infüzyonla verilmesi özellikle çoklu intravenöz tedavi alan hastalarda her zaman mümkün olamamaktadır. Bu durumların mortaliteye etkisi ayrıntılı değerlendirilememiştir. Bu durumların literatüre oranla çalışmamızda İKT grubunun mortalite oranının daha yüksek çıkması ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çoklu in vitro ve in vivo çalışmalar, KPC üreten *Enterobacteriaceae*'ye karşı ertapenem bazlı İKT ile sinerjistik aktivite kanıtını göstermiştir. Bununla birlikte, Ambler B ve D karbapenemazlarına karşı İKT ile sinerji kanıtı tutarsızdır ve karbapenemlerin optimum kombinasyonu bilinmemektedir^[18]. Merkezimizde üreyen etkenlere yönelik rutin moleküler inceleme yapılmamaktadır. Üreyen etkenlerdeki KPC üretim oranı net bilinmediği için tedavi başarısızlığındaki etkisi göz önüne alınmalıdır. Özellikle ciddi seyirli hastalarda üreyen KR-Kp'nin moleküler incelemesi yapılarak hangi gruptan karbapenemaz üretimi olduğunun tespiti tedavi seçimi konusunda yol gösterici olacaktır. Aynı zamanda geleneksel antimikrobiyal duyarlılık raporlarının artık bilgi verici olmadığı bir çağda, in vitro sinerji çalışmaları yapmanın, tedavi kararlarını yönlendirmek ve seçilen kombinasyonun potansiyel klinik etkinliğini öngörmek için ek bir araç olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda İKT grubundan 13 (%46.4) hastanın tedavisine üreme saatinden 24 saatten fazla

geçmemiş olmak üzere İKT ile birlikte kolistin eklenmiş olduğu görülmüştür. Ancak tedaviye kolistin eklenen ve eklenmeyen hastalar arasında 28. günde mortalite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastaların üreme günündeki median CRP değeri (mg/L), İKT grubunda 123.5, diğer tedavileri alan grupta 117 bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Üremeden 14 gün sonra bakılan median CRP değerleri sırasıyla 66.5 ve 69 bulunmuştur. İki grup için SOFA ve Pitt skorları benzer aralıkta olup, hastalık ciddiyeti (sepsis, septik sok vs.) açısından birbirine benzer gruplar olduğu görülmüştür. Beşinci günde alınan klinik ve laboratuvar yanıtı İKT grubunda %50, diğer tedavileri alan grupta %39.8 oranında bulunmuştur. İKT’de tedavi sırasında ertapenemin bir intihar substratı olarak hareket ederek ilk inokulum yoğunluğunu azaltması ve böylece diğer karbapenemin azaltılmış ve yönetilebilir bir yoğunluğa karşı daha hızlı ve başarılı aktivitesini ifade etmesine izin vermesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi retrospektif olmasıdır. İkinci olarak merkezimizde üreyen etkenlere yönelik rutin moleküler inceleme yapılmamaktadır. Bu sebeple üreyen etkenlerdeki karbapenemaz sınıfı net bilinmediği için tedavi başarısızlığındaki etkisi göz önüne alınamamıştır. Üçüncü olarak ertapenem tedavisinin diğer karbapenemlerden bir saat önce verilip verilmediği kesin bilinmemektedir. Meropenemin uzun infuzyonla verilmesi özellikle çoklu intravenöz tedavi alan hastalarda her zaman mümkün olamamaktadır. Bu durumların mortaliteye etkisi ayrıntılı değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamız, KR-Kp için İKT kullanımına ilişkin halihazırda mevcut olan literatürü temel almaktadır. Ek olarak, karşılaştırmalı bir kolun kullanılması, bu tedavinin etkinliğini ölçmemizi sağlamıştır. KR-Kp nin neden olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarının tedavisi için son derece sınırlı terapötik seçenekler karşısında, bu yeni ve görünüşte etkili olan terapötik yaklaşımının düşünülmesi ve daha fazla araştırmayı hak etmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülmüş ve kabul almış bir tez çalışmasıdır (Tarih: 22.01.2021).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: EA, MSB, GÇ

Analiz/Yorum: EA, MSB, İB

Veri sağlama: EA, GÇ

Yazım: EA, MSB, GÇ

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MSB, GÇ, İB

Onaylama: MSB, İB

KAYNAKLAR

1. Mashni O, Nazer L, Le J. Critical review of double-carbapenem therapy for the treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Pharmacother* 2019;53(1):70-81. <https://doi.org/10.1177/1060028018790573>
2. Karakullukçu A, Borsa BA, Kuşku MA, Bakır E, Taner Z, Özalp VC, et al. Investigation of isepamicin, chloramphenicol and minocycline sensitivity in carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Klinik Derg* 2018;31(1):50-5. <https://doi.org/10.5152/kd.2018.13>
3. Tümtürk A, Tezer Tekçe AY, Şanal L. Nozokomiyal enfeksiyon etkeni gram negatif bakterilerde karbapenem direnç oranları: Üçüncü basamak bir hastaneden retrospektif bir çalışma. *Ortadoğu Tıp Derg* 2019;11(4):422-6. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.516673>
4. Karaikos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant gram-negative pathogens: Current and emerging therapeutic approaches. *Expert opinion on pharmacotherapy*. *Informa Healthcare* 2014;(15):135-70. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.914172>
5. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(7):726-34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30228-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1)
6. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Dikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology and Infection*. *Blackwell Publishing Ltd* 2014;(20):862-72. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12697>

7. Giacobbe DR, Del Bono V, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Bassetti M, et al. Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Results from a multicenter case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(12):1106.e1-1106.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.001>
8. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Clinical infectious diseases : An official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(12):1615-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw636>
9. Shrivastava S, Shrivastava P, Ramasamy J. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *J Med Society* 2018;32(1):76. https://doi.org/10.4103/jms.jms_25_17
10. CDC. Facility Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Update-CRE Toolkit. 2015.
11. De Pascale G, Martucci G, Montini L, Panarello G, Cutuli SL, Di Carlo D, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: A two-center, matched case-control study. *Critical Care* 2017;21(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1769-z>
12. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(7):726-34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30228-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1)
13. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrobial Chemother* 2015;70(7):2133-43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
14. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):943-50. <https://doi.org/10.1093/cid/cis588>
15. Eser F, Yılmaz Gr, Güner Hr, Tufan Koçak Z, Güven T, Açık-göz Zc, et al. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae enfeksiyonları: Risk faktörleri. *Akdeniz Tıp Derg* 2018;4(2):144-51. <https://doi.org/10.17954/amj.2018.133>
16. Ayhan M. New Therapeutic options for treatment of multi-drug resistant gram-negative microorganisms. *J Ankara Uni Faculty of Med* 2020;73(2):96-101. <https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2020.92408>
17. Koçak CÖ, Hazirolan G, Kayıtlı O, Özkul C, Üniversitesi H, Fakültesi E, et al. Karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* klinik izolatlarında kolistin direnci kolistin resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates *Türk Mikrobiyoloji Cem Derg* 2019;49(1):17-23.
18. White BP, Patel S, Tsui J, Chastain DB Adding double carbapenem therapy to the armamentarium against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Infect Dis Taylor and Francis Ltd*; 2019;51:161-7. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1527470>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mehmet Serhat BİRENGEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: serhatbirengel@gmail.com