

# Karbapeneme Dirençli *Enterobacteriaceae* İzolatlarının 2015-2018 Yılları Arasındaki Antibiyotik Direnci

## *Antimicrobial Resistance of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolates Between the Years of 2015-2018*

Yeliz Tanrıverdi Çaycı<sup>®</sup>, İlnur Bıyık<sup>®</sup>, Canberk Çınar<sup>®</sup>, Asuman Birinci<sup>®</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

### Öz

**Amaç:** Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen *Enterobacteriaceae* izolatları belirlenip, bu ajanlara karşı oldukça etkili olan karbapenemlere karşı oluşan 3 yıllık süre içindeki antibiyotik direnç değişimi bulmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Laboratuvara 2015-2018 yılları arasında gönderilmiş olan klinik örneklerden izole edilmiş toplam 11.264 *Enterobacteriaceae* üyesi izole edilmiştir. Klinik örneklerin %5 koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekimi yapılmıştır. Bakteri türlerinin tanımlanmasında Vitek MS (BioMérieux, Fransa) ve bakterilerin antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde Vitek2 (BioMérieux, Fransa) Compact otomatize sistemleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya, 13 Haziran 2015 ve 13 Haziran 2018 yılları arasında gönderilmiş olan klinik örnekler retrospektif olarak değerlendirilerek elde ettiğimiz toplam 11.264 *Enterobacteriaceae* üyesinden 518 (%4.59)'inin karbapenem dirençli izolat olduğu belirlenmiş ve yıllara göre dağılımı belirlenmiştir. 2015'te direnç oranı %4.62, 2018'de ise bu oran %5.79'dur. İzolatların gönderildiği kliniklere ve örnek türlerine göre dağılımına bakıldığında, en yüksek sıklığın %71.62 ile Dâhiliye Servisinde ve %52.32 ile idrar örneklerinde olduğu belirlenmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızda, karbapenem direncinin en sık olarak *Klebsiella* türlerinde olduğu saptanmıştır. Karbapenem dirençli izolatlarda amikasin direncinin yüksek olduğu görülmüştür. Direnç durumunun hastanelerde aktif sürveyansla takip edilmesi uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi açısından önem göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** *Enterobacteriaceae*, karbapenem, direnç

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the changes in carbapenem resistance of *Enterobacteriaceae* isolated from the samples sent to Ondokuz Mayıs University Hospital Medical Microbiology Laboratory in a 3-year period.

**Method:** A total of 11264 *Enterobacteriaceae* strains isolated from the clinical samples sent to the laboratory between 2015-2018 were assessed. Clinical specimens were grown on 5% sheep blood agar and EMB agar media. Vitek MS (BioMérieux, France) automated system was used for the identification of bacterial species and Vitek2 Compact (BioMérieux, France) automated system for the determination of antibiotic susceptibility of bacteria.

**Results:** Growth of different clinical specimens sent between 13 June 2015 and 13 June 2018 were evaluated retrospectively. Of the 11264 *Enterobacteriaceae* isolates, 518 (4.59%) were found to be carbapenem resistant. It was determined that the frequency of resistance was 4.62% in 2015 and 5.79% in 2018. When the distribution of the isolates according to the clinics and sample types was examined, the highest rate was identified in the internal medicine department with 71.62% and in urine samples with 52.32%.

**Conclusion:** In our study carbapenem resistance was mostly identified in *Klebsiella* species. Amikacin susceptibility was found to be higher in carbapenem-resistant isolates. It is important to monitor the resistance status with active surveillance in hospitals in order to determine the appropriate treatment option.

**Keywords:** *Enterobacteriaceae*, carbapenem, resistance

**Alındığı tarih / Received:**  
22.01.2019 / 22.January.2019

**Kabul tarihi / Accepted:**  
24.08.2019 / 24.August.2019

**Yayın tarihi / Publication date:**  
30.09.2020 / 30.September.2020

### ORCID Kayıtları

Y. T. Çaycı 0000-0002-9251-1953  
İ. Bıyık 0000-0002-3247-883X  
C. Çınar 0000-0002-8355-7749  
A. Birinci 0000-0002-8653-4710

✉ yeliztanriverdi@gmail.com

**Atf:** Tanrıverdi Çaycı Y, Bıyık İ, Çınar C, Birinci A. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının 2015-2018 yılları arasındaki antibiyotik direnci. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2020;50(3):134-40.

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

## GİRİŞ

Gram-negatif bakterilerdeki antibiyotik direncinin zaman geçtikçe artış gösterdiği ve bu nedenle tedavide kullanılacak antibiyotik seçeneklerinin birkaç grupta sınırlandırıldığı belirlenmiştir. Tedavi seçeneklerinin azalmasına yol açtığı için içsel direnç ve çoklu ilaç direnci *Enterobacteriaceae* nedenli enfeksiyonları önemli bir sorun hâline gelmiştir<sup>(1,2)</sup>. *Enterobacteriaceae*, insan ve hayvanların bağırsak florası ve klinik örneklerden patojen olarak sıkça izole edilen heterojen bir bakteri ailesidir<sup>(3)</sup>. *Enterobacteriaceae* üyeleri ve benzer bakteriler ile gelişen enfeksiyonların tedavisi, bakterinin antibiyotik duyarlılığına göre planlanmalıdır. Genel olarak çok sayıda antimikrobiyal ilaç (Örn. bazı penisilin ve sefalosporinler, aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklinler, kinolonlar ve sülfanomidler) potansiyel olarak etkilidir. Özgül seçim, genellikle antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına bağlıdır<sup>(4)</sup>.

Karbapenemler (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) genişlemiş spektrumlu betalaktamaz (GSBL) üreten mikroorganizmalar için oldukça etkili, sıklıkla başvuru birinci seçenek antibiyotiklerdir. Ancak, yıllar içerisinde GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların artmasına paralel olarak karbapenemlerin sıklıkla kullanılması beraberinde karbapenem direnç oranlarında artışa neden olmuştur<sup>(5-7)</sup>.

Karbapenem antibiyotikleri betalaktamlar içerisinde, bakterisidal, etkisi hızlı ortaya çıkan geniş antibakteriyel spektrumlarıyla aerob ve anaeroplardan oluşan enfeksiyonlarda yaygın kullanılırlar. Bu grup, penisilin bağlayan proteinlere kuvvetli bağlandığı için yapısı ve boyutlarından dolayı porin kanallarından geçerek bakteri hücrelerine geçişleri çok iyidir<sup>(8,9)</sup>. Karbapenemaz pozitif bakterilerde, karbapenemler, penisilinler, sefalosporinlere direnç gelişmesi ile beraber, aminoglikozid ve kinolon direncini kodlayan genler de taşıyabilmektedir<sup>(10)</sup>.

*Enterobacteriaceae* üyelerinde karbapenem direnci-

ne neden olan en önemli mekanizma karbapenemleri hidroliz eden bir karbapenemaz üretimidir. Ancak, son yıllarda karbapenemlerin tedavide dış membran proteinlerinde (OMP) meydana gelen nokta mutasyonlarının neden olduğu karbapenem direncinde de artma gösterilmektedir. Özellikle *E. coli*'de OmpF ve OmpC, *K. pneumoniae*'de OmpK35 ve OmpK36 porinlerinde meydana gelen mutasyonların karbapenem direncinde önemli olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, yapılan çalışmalarda GSBL veya AmpC beta laktamazların aşırı üretimine ilaveten OMP'lerde mutasyon meydana gelmesinin yüksek düzey karbapenem direncine yol açtığı gösterilmiştir<sup>(11-13)</sup>.

Karbapenem direnci *Enterobacteriaceae* üyelerinde çoğunlukla karbapenemaz özelliği olan beta-laktamaz üretimiyle gelişmektedir. Karbapenemazlar, karbapenemlerin hidrolizine yol açar, bunun sonucunda karbapenem minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri yükselir. Karbapenem direncinde, diğer mekanizmalar sınırlı olup, bunlar dışa atım pompalarında aktivasyon, impermeabilite ve buna eşlik eden AmpC veya GSBL üretimidir<sup>(1)</sup>.

Karbapenem direnci *Enterobacteriaceae* üyelerinde ender olmasına rağmen, son zamanlarda karbapenem dirençli veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ile gelişen enfeksiyonlar önem kazanmaya başlamıştır<sup>(14-16)</sup>. Çeşitli karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) türlerinin, epidemiyolojik özellikleri bölgeler arasında değişse de dünya üzerinde gittikçe artan bir dağılım göstermektedir. Karbapenemaz oluşturan bu bakterilere bağlı enfeksiyonların nasıl tedavi edilecekleri büyük ölçüde belirsiz olmakla birlikte, mortaliteleri yüksektir<sup>(17)</sup>.

Çalışmamızda farklı klinik örneklerden izole edilen *Enterobacteriaceae* suşlarında karbapenem grubu antibiyotiklere karşı 3 yıllık süre içindeki direnç değişiminin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji

Laboratuvarı'na 2015-2018 arasında gönderilmiş olan klinik örneklerden izole edilmiş toplam 11.264 *Enterobacteriaceae* üyesi değerlendirilmiştir. Klinik örneklerin %5 koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekimi yapılmıştır. Ekimi yapılan örnekler, 37°C 24 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir. Bakteri türlerinin tanımlanmasında Vitek MS (BioMérieux, Fransa) ve bakterilerin antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde Vitek2 Kompakt (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemleri kullanılmıştır. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesinde EUCAST kriterleri kullanılmıştır. Bu araştırma Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen toplam 11.264

*Enterobacteriaceae* üyesinden 518 (%4.59)'inin karbapenem dirençli olduğu belirlenmiş ve en sık görülen cinsin %71.43 ile *Klebsiella* spp.'olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Elde ettiğimiz verilere göre karbapenem direncinin yıllara göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuş olup, 2015'te direnç sıklığının %4.62 (n=107), 2018'de ise bu sıklığın %5.79 (n=92) olduğu belirlenmiştir. En çok izole edilen (Tablo 1) cins olan *Klebsiella* spp.'nin karbapenem direncinin yıllara göre dağılımında ise 2018 yılında, 2017 yılına göre %6.34'lük bir artış olduğu ve diğer yıllarda ise küçük oranlarda azalmanın meydana geldiği belirlenmiştir (Tablo 3).

İzolatların gönderildiği kliniklere göre dağılımına bakıldığında, %71.62 dâhili ve %14.48 cerrahi kliniklerinden gönderilmiş oldukları gözlenmiştir (Tablo 4).

**Tablo 1.** Çalışmaya dâhil edilen *Enterobacteriaceae* üyelerinin dağılımı.

Bakteriler	n (%)
<i>Klebsiella</i> spp.	370 (71.43)
<i>Enterobacter</i> spp.	17 (3.28)
<i>Proteus</i> spp.	9 (1.74)
<i>Escherichia coli</i>	8 (1.54)
<i>Serratia</i> spp.	6 (1.16)
Diğer	108 (20.84)
Toplam	518 (4.59)

**Tablo 4.** Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerinin kliniklere dağılımı.

Klinikler	n (%)
Dâhili Klinikler	371 (71.62)
Cerrahi Klinikler	75 (14.48)
Yoğun Bakım Klinikleri	38 (7.34)
Pediyatri Klinikleri	34 (6.56)
Toplam	518 (4.59)

**Tablo 2.** *Enterobacteriaceae* (n=11264) üyelerinde karbapenem direncinin yıllara göre dağılımı.

Yıllık	İmipenem n (%)	Meropenem n (%)	Ertapenem n (%)	Toplam
2015	103 (4.44)	107 (4.62)	254 (10.97)	2315
2016	158 (4.30)	176 (4.79)	333 (9.08)	3667
2017	103 (2.78)	143 (3.87)	348 (9.41)	3695
2018	58 (3.65)	92 (5.79)	185 (11.65)	1587

**Tablo 3.** *Klebsiella* spp.'de (2865) karbapenem direncinin yıllara göre dağılımı.

Yıllık	İmipenem n (%)	Meropenem n (%)	Ertapenem n (%)	Toplam
2015	92 (14.28)	101 (15.68)	210 (32.60)	644
2016	102 (11.53)	135 (15.27)	222 (25.11)	884
2017	40 (4.31)	75 (8.08)	235 (25.32)	928
2018	25 (6.11)	59 (14.42)	125 (30.56)	409

**Tablo 5. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerinin örnek türüne dağılımı.**

Örnek türü	n (%)
İdrar	271 (52.32)
Kan	96 (18.53)
Solunum yolu	68 (13.13)
Yara kültürü	36 (6.95)
Steril vücut sıvısı	33 (6.37)
Abse	9 (1.74)
Sürüntü	4 (0.74)
BOS	1 (0.19)
Toplam	518 (4.59)

Bu izolatların örneklere göre dağılımına bakıldığında en sık %52.32 ile idrar ve %18.34 ile kan örneklerinden izole edildikleri belirlenmiştir (Tablo 5).

Çalışmadaki karbapenem dirençli *K. pneumoniae* izolatlarında en yüksek direnç oranları seftriakson ve piperasilin-tazobaktama (%99.72) karşı saptanmıştır. *Enterobacter* spp. izolatlarında ise seftriakson (%100) direnci en yüksek oranda saptanırken, *E. coli* izolatlarında en yüksek direnç oranı ise seftazidim, seftriakson ve piperasilin tazobaktama (%100) karşı saptanmıştır (Tablo 6). *Serratia* spp. ve *Enterobacter* spp. izolatları amoksisilin-klavulonik asite karşı doğal dirençlidirler<sup>(1)</sup>.

## TARTIŞMA

Gram-negatif bakterilerde çoklu antimikrobiyal ajanlara direnç, tedavide zorluklara yol açmaktadır. Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

(Centers for Disease Control and Prevention, CDC) kısa süre önce KDE acil antimikrobiyal direnç tehdidi olarak belirlemiştir<sup>(18)</sup>. Ayrıca bu antibiyotikler 2000 sonlarına kadar Gram-negatif bakterilerin tedavisinde direnç ve geniş spektrum avantajlarıyla kullanılmışlardır<sup>(19)</sup>. KDE yakın zamana kadar az görülürken son zamanlarda karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* ile gelişen enfeksiyonların önemi artmıştır<sup>(14,15,20)</sup>. Karbapenem direncini artıran çeşitli beta-laktamazlar ilk olarak karbapeneme dirençli *Serratia marcescens* ve *P.aeruginosa*'da tanımlanmış olup, sonra diğer Gram-negatif basillere yayılım göstermiştir<sup>(21)</sup>. Fakat 1996'dan beri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'dan yapılan bildirimlerden enterik Gram-negatif bakterilerde metallo-beta-laktamaz (MBL) ve *K. pneumoniae* karbapenemaz (KPC) aracılı karbapenem direncinin görüldüğü ve dünyada yayılmaya başladığını belirlemişlerdir<sup>(14)</sup>. Karbapenem direnci ülkemizdeki ilk kez 2001'de *K. pneumoniae* 11.978 kökeninin bildirilmesi ile ortaya çıkmış olup, takip eden çalışmalarda, MBL (VIM, IMP, NDM-1), KPC ve özellikle OXA karbapenemazları artmaya devam etmiştir<sup>(22,23)</sup>. Avrupa ülkelerinde ise karbapenemaz sorunu, MBL'ların varlığı ile başlamakla birlikte, ülkemizden köken alan OXA-48 karbapenemaz endemik hâle gelmiştir<sup>(24)</sup>.

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* suşları, mortalitesi yüksek, yoğun ve çeşitli kombine antibiyoterapiyle tedavi edilmeye çalışılan enfeksiyonlara neden olmaktadır<sup>(25,26)</sup>. Yapılan çalışmalar sonucunda, karbapenemaz üretimi enterik bakterilerden

**Tablo 6. Farklı klinik örneklerden izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının antibiyotiklere direnç dağılımı.**

Antibiyotikler	<i>Klebsiella</i> spp. (N=370) n (%)	<i>Enterobacter</i> spp. (N=17) n (%)	<i>Proteus</i> spp. (N=9) n (%)	<i>Escherichia coli</i> (N=8) n (%)	<i>Serratia</i> spp. (N=6) n (%)	Diğer (N=108) n (%)
Amikasin	104 (28.10)	10 (58.82)	3 (33.33)	2 (25)	1 (16.66)	13 (12.03)
Amoksisilin klavulanat	189 (51.08)	17 (100)	3 (33.33)	3 (37.5)	6 (83.33)	36 (33.33)
Seftazidim	364 (98.37)	15 (88.23)	9 (100)	8 (100)	5 (83.33)	108 (100)
Gentamisin	189 (51.08)	14 (82.35)	3 (33.33)	5 (62.5)	3 (50)	5 (4.62)
Piperasilin/Tazobaktam	369 (99.72)	7 (41.17)	7 (77.77)	8 (100)	6 (100)	98 (90.74)
Sefepim	299 (80.81)	11 (64.70)	7 (77.77)	6 (75)	4 (66.66)	27 (25)
Seftriakson	369 (99.72)	17 (100)	9 (100)	8 (100)	5 (83.33)	106 (98.14)

Diğer: *Citrobacter* spp., *Hafnia alvei*, *Pantoea agglomerans*, *Pantoea dispersa*, *Pantoea* spp., *Providencia rettgeri*, *Providencia* spp., *Providencia stuartii*, *Raoultella ornitholytica*, *Raoultella planticola*, *Raoultella terrigena*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella* group, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella* spp., *Shigella sonnei*, *Morganella* spp.

en sık *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de görüldüğü saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Gupta ve ark.'nın<sup>(27)</sup>, yaptıkları bir çalışmada, 2006-2007 yılları arasındaki karbapenem direnç oranının *K. pneumoniae* izolatlarında %10.6 ve *E. coli* izolatlarında ise %4.0 olduğunu ulusal sağlık güvenliği ağına (NHSN) rapor etmişlerdir. Wiener-Well ve ark.'nın<sup>(28)</sup> İsrail'deki bir hastanede yatan hastalarla yaptıkları bir çalışmada, %5.4'lük bir karbapenem dirençli *K. pneumoniae* taşıma oranını bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, 11.264 *Enterobacteriaceae* izolatlarından en sık %71.43 (n=370) ile *Klebsiella* spp.'lerinin izole edildiği ve karbapenem dirençli *Klebsiella* spp.'lerinin direnç oranının ise %12.91 (n=370) olduğu belirlenmiştir.

Kaygusuz ve ark.'nın<sup>(29)</sup> (2001), yaptıkları bir çalışmada, amoksisilin/klavulanata direnç oranının *E. coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp.ve *Klebsiella* spp.'de %21.5, %18.8, %27.5 ve %17.1 olduğu çalışmamızda ise sırasıyla %50, %33.33, %52.94, %51.08 olduğu görülmüştür.

Kizirgil ve ark.'nın<sup>(30)</sup> 2005'de ve Yetkin ve ark.'nın<sup>(31)</sup> 2006'da, karbapenem olarak yalnızca meropenemi kullanarak yaptığı çalışmaların sonuçlarına göre, etkili antibiyotiklerin meropenem olduğu saptanmıştır. Kuzucu ve ark.'nın<sup>(20)</sup> 2011'de yaptıkları çalışmada, GSBL pozitif *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'nin imipenem ve meropenem duyarlılığını %99.3, ertapenem duyarlılığını %98.6 olduğunu belirlemişlerdir. Castanheira ve ark.<sup>(32)</sup> *Enterobacteriaceae* ile yaptıkları çalışmada, KDE oranının %2.2 (n=97) olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızdaki karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* oranının ise %4.59 (n=518) olarak bulunmuştur.

Karakullukçu ve ark.'nın<sup>(33)</sup> 2018'de yaptıkları bir çalışmada, yatan hastalardan elde edilen 3.323 rektal sürüntü örneğinde izole edilen KDE'lere yönelik alternatif tedavi seçeneklerini (isepamisin, minosiklin ve kloramfenikol duyarlılıkları) değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, toplam 84 KDE'nin 80 (%95.2)'i isepamisine, 77 (%91.6)'si kloramfenikole ve 14 (%16.6)'ü minosikline duyarlı olduğunu saptamıştır.

KDE'lere bağlı enfeksiyonların tedavisinde isepamisin (duyarlılık oranı %95.2) ve kloramfenikol (duyarlılık oranı %91.6) gündeme gelebilecek antibiyotikler olabilmektedir<sup>(33)</sup>. Över ve ark.<sup>(34)</sup> farklı kliniklerden toplanan 696 Gram-negatif enterik bakteride, isepamisinin %70.3 duyarlılık oranıyla en etkili aminoglikozid olduğunu saptamışlardır. Ancak ülkemizde isepamisinin bulunmaması önemli kısıtlılıklardan biri olmaktadır<sup>(33)</sup>.

Enterik bakterilerde artan karbapenem direnci, eski bir tedavi seçeneği olan polimiksinleri (kolistin ve polimiksin B) neredeyse tek seçenek hâline getirmiştir<sup>(35)</sup>. Ayrıca tedavide diğer bir seçenekte tigesiklidir. Fakat tigesiklinin bakteriyemiyle seyreden enfeksiyonların tedavisinde yeri bulunmamaktadır. Benzer şekilde, kolistinin önemli yan etkilerinin olması ve bakterilerde kolistin direncine neden olan *mcr-1* gen mutasyonunun bildirilmesi, kolistinin KDE enfeksiyonlarındaki kullanımını kısıtlamaktadır. Yine *Morganella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp. ve *Serratia* türlerinin kolistine doğal dirençli olması da bu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanımını kısıtlamaktadır<sup>(1,35-37)</sup>. Polimiksin B ise, geçmişte nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle kullanılmayan bu grup, artan karbapenem direnci nedeniyle yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Fakat polimiksinlerin MİK değerlerinin yükselişi son yıllarda dikkat çekerek, KDE enfeksiyonlarının tedavisinde yeni antibiyotik rejimlerine gereksinim duyulmaktadır<sup>(35)</sup>. Son yapılan çalışmalardan biri olan Toptan ve Altındış'ın<sup>(38)</sup> çalışmasında, meropenem-vaborbaktam kombinasyonunun karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerine etkili, klinik olarak komplike idrar yolu enfeksiyonu/pyelonefrite karşı etkinliği kanıtlanmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni üzerine çalışmaları devam eden geniş spektrumlu bir antibiyotiktir ve özellikle karbapenemlere dirençli bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlardaki başarısı, bu hasta grubunda kolistin gibi yan etkileri çok olan ve son çare olarak kullanılan antibiyotiklere tedavi alternatifi olması yönünden oldukça önemlidir<sup>(38)</sup>. Ayrıca karbapenem dirençli izolatlarla etkili olduğu bildirilen seftazidim-avibaktam, yaşamı tehdit eden

KDE enfeksiyonlarının tedavisi için ufukta görünen çözümlerden birisi olabilir<sup>(39)</sup>. Direnç mekanizmalarının araştırılması, antibiyotik duyarlılık raporu için gerekli görülmesi de halk sağlığı ve enfeksiyonların kontrolü açısından önem kazanmıştır<sup>(40)</sup>.

Çalışmamızda, karbapenem dirençli suşların diğer antibiyotiklere direnç oranını incelediğimizde, kolistin karbapenem dirençli suşlarda oldukça etkili olduğu; yine aminoglyozidlerden özellikle amikasinin de daha etkili olduğu bulunmuştur. Karbapenem direncinin giderek yaygınlaşması nedeniyle aktif sürveyans ile karbapenem ve diğer antimikrobiyalere direnç oranının takip edilmesinin tedavi modalitelerinin belirlenmesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. EUCAST uzman kuralları. [https://www.tmconline.org/userfiles/file/EUCAST\_Uzman\_Kurallari\_Surum\_3\_1.pdf] (Erişim tarihi: 01 Nisan 2018)
2. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1791-8. https://doi.org/10.3201/eid1710.110655
3. Kılıç Ü, Demiray T, Altındış M. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının saptanmasında fenotipik ve genotipik metotlar. *Ankem Derg*. 2016;30(2):62-75. https://doi.org/10.5222/ankem.2016.062
4. Levinson W. Tıbbi mikrobiyoloji ve immünoloji. Şener B, Esen B. (Çev.Editörleri). Güneş Kitabevi; 2018.
5. Gür D, Hasçelik G, Aydın N, et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J Chemother*. 2009;21(4):383-9. https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.4.383
6. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol*. 2010;300(6):371-9. https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.005
7. Altınkanat Gelmez G, Söyletir G. Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*'larda mutant engelleme konsantrasyonunun saptanması. *Experimed*. 2018;8(1):1-6. https://doi.org/10.26650/experimed.2018.377256
8. Köseoğlu Eser Ö, Altun Uludağ H, Ergin A, Boral B, Şener B, Hasçelik G. İnvazif enfeksiyonlara neden olan GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenem direnci. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(1):59-69. https://doi.org/10.5578/mb.7181
9. Paterson DL. Resistance in Gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*. *Am J Infect Control*. 2006;34(5Suppl1):S64-73. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.238
10. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis*. 2005;5:24. https://doi.org/10.1186/1471-2334-5-24
11. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32(6):534-7. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.012
12. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm. *Trends Mol Med*. 2012;18(5):263-72. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2012.03.003
13. Song W, Suh B, Choi JY, et al. In vivo selection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* by OmpK36 loss during meropenem treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;65(4):447-9. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.08.010
14. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(2):184-6. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x
15. Pillai DR, Melano R, Rawte P, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(5):827-9. https://doi.org/10.3201/eid1505.081536
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(9):165-70.
17. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment options for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2:ofv050. https://doi.org/10.1093/ofid/ofv050
18. 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-threats-2013-508.pdf [Erişim tarihi: 10 Nisan 2018]
19. Yamazhan T. Karbapenemazlar: Tedavi yaklaşımları. *Ankem Derg*. 2014;28(Ek 2):E77-80.
20. Kuzucu Ç, Yetkin F, Görgeç S, Ersoy Y. Genişlemiş



- spektrumlu beta-laktamaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. suşlarının ertapenem ve diğer karbapenemlere karşı duyarlılıklarının araştırılması. Mikrobiyol Bul. 2011;45(1):28-35.
21. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med. 2005;352(4):380-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041359>
  22. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. 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>
  23. Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(8):2950-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.01672-07>
  24. Gülmez D, Woodford N, Palepou MFI, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. Int J Antimicrob Agents. 2008;31(6):523-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.01.017>
  25. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* infections. Emerg Infect Dis. 2014;20(7):1170-5. <https://doi.org/10.3201/eid2007.121004>
  26. Nabarro LE, Veeraraghavan B. Combination therapy for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: increasing evidence, unanswered questions, potential solutions. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(12):2307-11. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2486-7>
  27. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis. 2011;53(1):60-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cir202>
  28. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. J Hosp Infect. 2010;74(4):344-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.07.022>
  29. Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kökenli üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram-negatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç. Ankem Derg. 2001;15(4):753-759.
  30. Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Şenol FF, Aşçı Toraman Z. Kan kültürü örneklerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten enterik basillerin prevalansı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Infeksiyon Derg. 2005;19(1):111-4.
  31. Yetkin G, Kuzucu Ç, Çalışkan A, Ay S. Kan kültürlerinde üreyen *Escherichia coli*'lerin antibiyotik duyarlılıkları, GSBL oranları ve hastane birimlerine göre dağılımı. İnönü Üniv Tıp Fak Derg. 2006;13(3):147-50.
  32. Castanheira M, Davis AP, Mendes RE, Serio AW, Krause KM, Flamm RK. In vitro activity of plazomicin against Gram-Negative and Gram-Positive isolates collected from United States hospitals and comparative activity of aminoglycosides against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and isolates carrying carbapenemase genes. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(8):00313-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00313-18>
  33. Karakullukçu A, Borsa BA, Kuşkucu MA, ve ark. Karbapeneme dirençli enterik bakterilerde isepamisin, kloramfenikol ve minosiklin duyarlılığının araştırılması. Klimik Derg. 2018;31(1):50-5. <https://doi.org/10.5152/kd.2018.13>
  34. Över U, Gür D, Ünal S, et al. The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey. Clin Microbiol Infect. 2001;7(9):470-8. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00284.x>
  35. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S, Doumith M, Zhang J, Woodford N. What remains against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomicin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. Int J Antimicrob Agents. 2011;37(5):415-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.01.012>
  36. Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century-a clinical super-challenge. N Engl J Med. 2009;360(5):439-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0804651>
  37. Du H, Chen L, Tang YW, Kreiswirth BN. Emergence of the mcr-1 colistin resistance gene in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):287-8. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00056-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00056-6)
  38. Toptan H, Altındaş, M. Bir ilaç monografi: Meropenem-Vaborbaktam. J Biotechnol & Strategic Health Res. 2018;2(1):50-7.
  39. Shirley M. Ceftazidime-avibactam: A review in the treatment of serious Gram-negative bacterial infections. Drugs. 2018;78(6):675-92. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0902-x>
  40. Kılıç Ü, Demiray T, Altındaş M. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının saptanmasında fenotipik ve genotipik metotlar. Ankem Derg. 2016;30(2):62-75. <https://doi.org/10.5222/ankem.2016.062>