

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin belirlenmesinde kromojenik besiyerleri ve Rapidec Carba NP testin performanslarının değerlendirilmesi

Evaluation of Rapidec Carba NP test and chromogenic media performances for detecting carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

Şerife Altun Demircan¹, Esra Kaya Kılıç¹, Sami Kınıklı¹, Salih Cesur¹, Serap Yağcı², Mihriban Yücel², Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Bedia Dinç²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as / Bu makaleye atf için: Altun Demircan Ş, Kaya Kılıç E, Kınıklı S, et al. Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin belirlenmesinde kromojenik besiyerleri ve Rapidec Carba NP testin performanslarının değerlendirilmesi. J Med Palliat Care 2021; 2(1): 1-6.

ÖZ

Amaç: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (CPE) suşları ülkemizde ve dünyada önemli bir sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyon etkenidir ve saptanmaları güçlük gösterir. Bu çalışmanın amacı; karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerini saptamada yeni bir kromojenik besiyeri olan Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar besiyerleri ile Rapidec Carba NP testin performansının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden (derin trakeal aspirat, kan, idrar vb.) izole edilen ve karbapenem dirençli fenotipik olarak disk difüzyon ve VITEK-2 Compact otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemi ile saptanan 67 *Enterobacteriaceae* suşu (30 *Escherichia coli*, 37 *Klebsiella pneumoniae*) dahil edildi. İzole edilen 67 suşun disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemi ile 28 (%42)'inin karbapenem duyarlı, 39 (%58)'unun ise en az bir karbapenem grubu antibiyotiğe dirençli olduğu saptandı. Suşlar eş zamanlı olarak Chrom ID Carba agar ve OXA-48 besiyerlerine ekildi. Suşlar 37°C'de etüvde 24-72 saat süreyle inkübe edildi. Renk değişimleri 24, 48 ve 72. saatlerde değerlendirildi. İzole edilen suşlarda Rapidec Carba NP testi de çalışılarak kromojenik agar besiyerleri ile performansları karşılaştırıldı. Rapidec Carba NP testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Her iki yöntemin karşılaştırılmasında disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemiyle saptanan karbapenem direnç sonuçları referans olarak kabul edildi.

Bulgular: Toplam 67 izolatin, disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemiyle 28 (%42)'inin karbapenem duyarlı; 39 (%58)'unun ise karbapenem dirençli olduğu belirlendi. Disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemi referans alındığında; Rapidec Carba NP testin uyum oranı %93 (62/67) iken; kromojenik besiyerleri (Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar) ile disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 Compact otomatize yöntemleri arasındaki uyum oranı %75 (50/67) idi. Disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemi referans alındığında kromojenik Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar besiyerleri ile Rapidec Carba NP testi arasındaki uyum oranı %69 (46/67) olarak belirlendi.

Sonuç: Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin saptanmasında fenotipik yöntemlerin performansının değerlendirilmesi için, bu testlerin referans yöntem olan genotipik testlerle karşılaştırıldığı daha fazla sayıda suş içeren in vitro çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Enterobacteriaceae*, karbapenemaz, kromojenik besiyeri, Rapidec Carba NP test

ABSTRACT

Objective: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) strains are important agents of health-care associated infections in both our country and worldwide but their detection is difficult. The aim of this study was to compare Rapidec Carba NP test and new chromogenic media, OXA-48 and Chrom ID Carba agar medium performances for detecting carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae* isolates.

Material and Method: This study was performed in intensive care units (ICU) of a tertiary care training and research hospital. Totally 67 *Enterobacteriaceae* strains (30 *Escherichia coli*, 37 *Klebsiella pneumoniae*) isolated from various cultures including blood, urine and tracheal aspirate of ICU patients were included to the study. Identification and antibiotic susceptibility tests of the isolates were performed using VITEK-2 Compact automated system as well as disc diffusion test. All isolates were inoculated into chromogenic Chrom ID Carba agar and OXA-48 medium simultaneously. They are incubated at 37°C for 24-72 hours. Color changes were evaluated at 24, 48 and 72. hours. Rapidec Carba NP test was also performed for all isolates according to the recommendations of the manufacturer and then its performance was compared with chromogenic media. When comparing the methods, carbapenem resistance values determined by disc diffusion and VITEK-2 automated system were accepted as reference.

Results: Among 67 isolates, 28 (42%) were found carbapenem-sensitive and 39 (58%) carbapenem-resistant by using disc diffusion and VITEK-2 automated systems. When disc diffusion test and VITEK-2 Compact automated systems were accepted as reference, compliance rate between Rapidec Carba NP test and disc diffusion and VITEK-2 automated system was 93% (62/67) while it was 75% (50/67) between chromogenic media (CARBA ID and OXA-48) and disc diffusion and VITEK-2. When chromogenic Chrom ID Carba agar and OXA-48 medium and Rapidec Carba NP test were evaluated together, their compliance rate with disc diffusion and VITEK-2 automated system was 69% (46/67).

Conclusions: In this study we found close to 70% compliance between Chrom ID Carba agar medium, OXA-48 medium and Rapidec Carba NP test results. We believe that the studies involving more isolates should be performed on this subject. Moreover, we think that carbapenem resistance should be confirmed by genotypic tests which are the reference method.

Keywords: *Enterobacteriaceae*, carbapenemase, chromogenic media, Rapidec Carba NP test

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail / E-posta: scesur89@yahoo.com

Received / Geliş: 03.11.2020 **Accepted / Kabul:** 22.12.2020



GİRİŞ

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin neden olduğu enfeksiyonlar Türkiye’de ve tüm dünyada önemli bir sorundur (1-4). Karbapenem direnci; *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde karbapenemaz enzimlerine, dış membran proteinlerinde (OMP) meydana gelen nokta mutasyonlarına, dış atım pompalarında aktivasyona bağlı olarak gelişebilir. *E. coli*’de OmpF ve OmpC, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*)’de OmpK35 ve OmpK36 porinlerinde meydana gelen mutasyonların karbapenem direncinde önemli olduğu belirlenmiştir. Diğer nadir karbapenem direnç mekanizmaları; dışa atım pompalarında aktivasyon, impermeabilite ve buna eşlik eden AmpC veya GSBL üretimidir (5-7).

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* (KÜE) ailesi üyelerinin hem klonal yayılımı hem de plazmid aracılıklı yayılımı, bu bakterilerin görülme sıklığındaki artışa katkıda bulunur. Ambler sınıflandırmasına göre, *Enterobacteriaceae*’de karbapenem direncine neden olan karbapenemazlar 3 gruba ayrılır. Bunlar; Sınıf A (*K. pneumoniae* karbapenemazlar, KPC), Sınıf B (metallo- β -laktamazlar, MBL) Yeni Delhi metalo- β -laktamazlar, NDM, IMP vb.) ve Sınıf D (OXA-48 benzeri karbapenemazlar)’lardan oluşur. KPC üreten KÜE, en yaygın olarak Birleşik Devletler’de görülür. MBL üreten KÜE, en yaygın olarak Hindistan Yarımadası’nın yanı sıra Romanya, Danimarka, İspanya ve Macaristan dahil olmak üzere Avrupadaki belirli ülkelerde sık görülür. OXA-48 benzeri enzim üreten KÜE en sık Türkiye ve çevre ülkelerde görülür (1,8,9).

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin tespitinde fenotipik ve genotipik testler kullanılabilir. Fenotipik testler içerisinde disk-difüzyon yöntemi, E-test, otomatize sistemler, kromojenik besiyerleri, mikrodilüsyon yöntemi gibi yöntemler kullanılabilir. Genotipik yöntemler içerisinde ise polimeraz zincir reaksiyonu ile dirençten sorumlu genler araştırılabilir (1,3,10-12).

Rapidec Carba NP test karbapenemaz üreten bakteri tarafından karbapenem hidrolizinin saptanması esasına dayanan bir testtir. Hidroliz sonucunda besiyeri asidifiye olur bu ise pH indikatöründe renk değişikliği ile sonuçlanır. Rapidec Carba NP test imipenem (karbapenemaz substratı olarak), fenol kırmızısı (pH indikatörü) ve çinko (metallo-karbapenemaz üreten suşların tespiti için) içerir (13,14). Karbapenemaz üreten başlıca bakteriler; *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*’dir (13-15).

Kromojenik besiyerleri, bazı Gram-negatif ve Gram-pozitif mikroorganizmaların besiyerinde oluşturdukları renk değişikliğine göre hızlı tanımlanmasını sağlayan

besiyerleridir. Besiyerinde bulunan kromojenik substratların bakteri enzimleri ile parçalanması sonucu oluşan farklı renklerdeki son ürünler kolonilerin renklerine göre tanımlanmalarını sağlar. Patojen bakterilerin 18-72 saatlik bir inkübasyon sonrasında koloni renklerine göre tanımlanması hızlı tanı, tedavinin erken başlanması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması gibi avantajlar sağlamaktadır (16,17). Chrom ID Carba ve OXA-48 agar besiyerleri sırasıyla; karbapenemaz enzimi varlığını ve OXA-48 enzimi varlığını saptamaya yarayan kromojenik besiyerleridir (11,12,18).

Bu çalışmanın amacı, karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* üyelerini saptamada yeni bir kromojenik besiyeri olan Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar besiyerleri ile Rapidec Carba NP testin performansının karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı’ndan 27.08.2020 tarihinde E-20 sayılı numaralı etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya 2018 yılında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi’nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden (derin trakeal aspirat, kan, idrar vb.) izole edilen ve karbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) duyarlılığı fenotipik olarak disk difüzyon yöntemi ile ertapenem, imipenem ve meropenem diskleri (Becton Dickison, USA) ve VITEK-2 Compact otomatize sistemi (Biomerieux, Fransa) ile saptanan 67 *Enterobacteriaceae* (30 *E.coli*, 37 *Klebsiella pneumoniae*) suşu dahil edildi. Suşlarda disk difüzyon yöntemi ile ertapenem, imipenem ve meropenem duyarlılıkları EUCAST standartlarına göre belirlendi. Buna göre ertapenem için zon çapı <25 mm, imipenem için zon çapı <17 mm ve meropenem için zon çapı <16 mm olan *Enterobacteriaceae* suşları dirençli olarak kabul edildi (19).

Suşların izole edildiği örneklerin dağılımı **Tablo**’da gösterildi.

Tablo. Çalışmaya dahil edilen <i>Enterobacteriaceae</i> ailesi üyesi suşların izole edildiği klinik örneklerin dağılımları		
Örnek türü	Sayı	(%)
İdrar	21	-
Kan	20	-
Kateter	14	-
Derin trakeal aspirat	7	-
Yara	5	-
Toplam	67	-

Şuşlar eş zamanlı olarak Chrom ID Carba agar ve OXA-48 besiyerlerine ekildi (**Resim 1**). Suşlar 37°C'de etüvde 24-72 saat süreyle inkübe edildi. Renk değişimleri 24, 48 ve 72. saatlerde değerlendirildi.

Chrom ID Carba agar besiyerinde koyu yeşil renkte üreme olması pozitif olarak, besiyerinde krem renginde üreme olması negatif olarak değerlendirildi. OXA-48 agar besiyerinde kiremit kırmızısı renk pozitif olarak, besiyerinde renk değişikliği olmaması veya farklı renk olması negatif olarak değerlendirildi (**Resim 1**).

İzole edilen suşlarda Rapidec Carba NP testi de çalışılarak kromojenik agar besiyerleri ile performansları karşılaştırıldı. Rapidec Carba NP testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı (**Resim 2**).

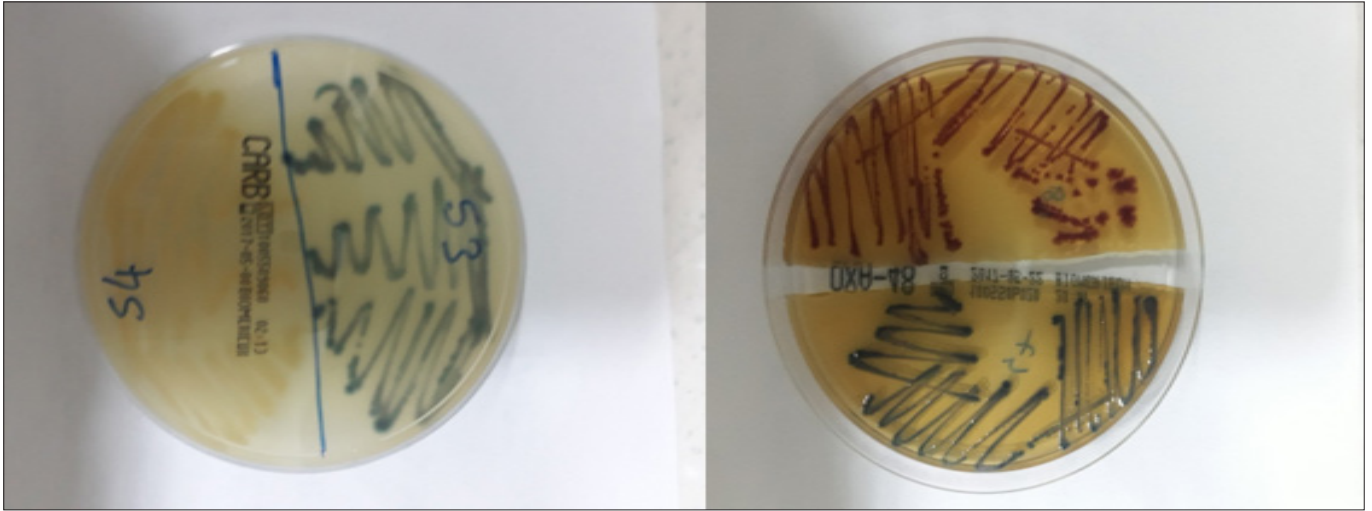
Rapidec Carba NP testi değerlendirilirken; kontrol kuyucuğu (d) kırmızı, test kuyucuğu (e) kırmızı veya d

turuncu iken, e turuncu ise negatif, d kırmızı iken, e sarı, açık sarı, turuncu veya koyu sarı ise pozitif, d turuncu renk iken e sarı renk ise yine pozitif sonuç olarak değerlendirildi. d turuncu renk iken, e kırmızı ise yorumlanamaz şeklinde değerlendirildi (**Resim 3**).

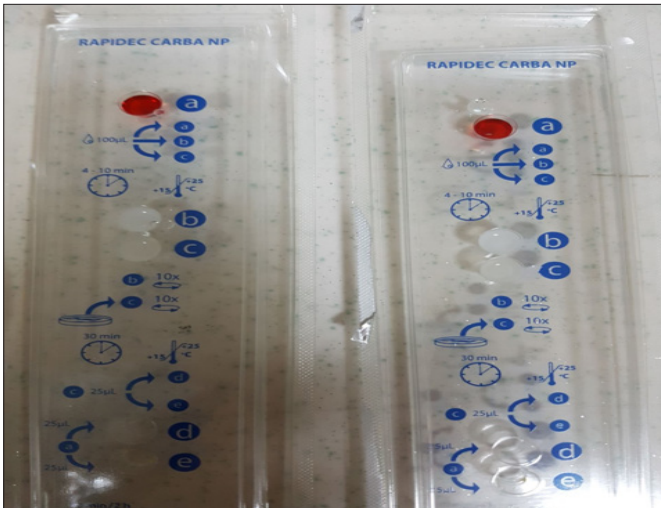
Her iki yöntemin karşılaştırılmasında disk difüzyon testi ve otomatize sistemle (VITEK-2) saptanan karbapenem direnç sonuçları referans olarak kabul edildi.

BULGULAR

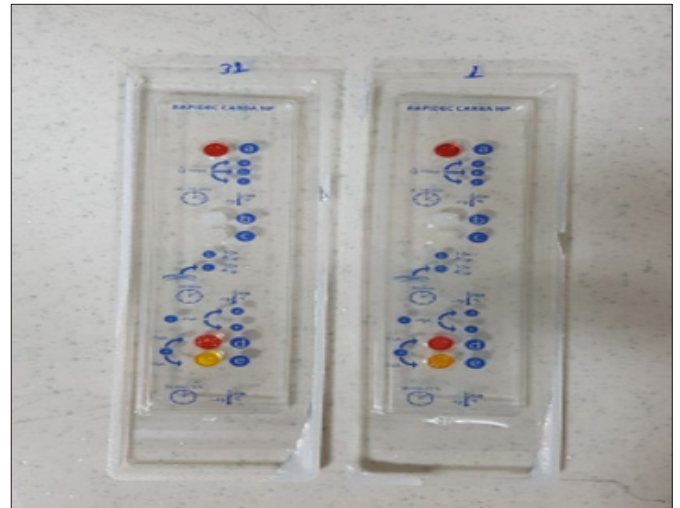
İzole edilen 67 suşun disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 compact otomatize sistemi ile 28 (%42)'inin karbapeneme duyarlı, 39 (%58)'unun ise en az bir karbapeneme (ertapenem, imipenem ve meropenem) dirençli olduğu saptandı. *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi suşların Rapidec Carba NP testi görüntüleri ise **Resim 3**'te gösterildi.



Resim 1. Kromojenik CARBA ID ve OXA-48 besiyerlerinde üreyen *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi bakteriler (Sağ tarafta üstte kırmızı renkte OXA-48 pozitif bakteri suşu, alt tarafta OXA-48 negatif bakteri suşu, sol tarafta 53 numara Carba ID pozitif suş, 54 numara CARBA ID negatif suş)



Resim 2. RAPIDEC CARBA NP testi (Testin uygulanmadan önceki hali; a fenol red solüsyonu, b türbidite kontrolü, c lisis solüsyonu, d imipenem içermeyen kontrol kuyucuğu, e imipenem içeren reaksiyon (test) kuyucuğu)



Resim 3. *Enterobacteriaceae* ailesi üyesi suşların Rapidec Carba NP testi görüntüleri (Kontrol kuyucuğu (d) d kırmızı iken, e sarı, açık sarı, turuncu veya koyu sarı olduğundan pozitif olarak değerlendirildi)

TARTIŞMA

Karbapeneme dirençli, karbapenemaz enzimleri üreten Gram-negatif bakteriler hastanelerde özellikle yoğun bakım ünitelerinde önemli bir sorundur. Karbapenemaz üreten suşlarla infekte hastalarda mortalite riski yüksektir (1,2,4,13).

Karbapenemaz üreten Gram-negatif bakteriler içerisinde; *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri (*E. coli*, *K. pneumoniae* vb.) en sık karşılaşılan etkenler içerisinde yer alır (1,10-13).

Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların tanısında ve tedavisinde güçlükler yaşanmaktadır. Karbapeneme dirençli suşların erken tanısı akılcı antibiyotik kullanımı ve salgın kontrol önlemlerinin hızlı uygulanabilmesi için gereklidir (13).

Karbapenemi hidrolize eden beta-laktamaz enzimleri en güçlü beta-laktamaz enzimleri olup, hemen hemen bütün beta-laktam antibiyotikleri hidrolize etme yeteneğine sahiptir. Bu enzimler sıklıkla KPC, VIM, IMP, NDM ve OXA-48 tiplerinden oluşur. Bu enzimlerin *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde yaygınlığı tüm dünyada önemli bir endişe kaynağıdır. Özellikle Türkiye'den köken alan OXA-48 karbapenemaz endemik hâle gelmiştir (8). Çaycı ve ark. (5) 11.264 *Enterobacteriaceae* üyesinden 518 (%4,59)'inin karbapenem dirençli izolat olduğunu bildirmişlerdir (5). Gupta ve ark. (9) yaptıkları çalışmada, karbapenem direnç oranını *K. pneumoniae* izolatlarında %10,6 ve *E. coli* izolatlarında ise %4,0 olarak bildirmişlerdir.

Karbapenemaz üreten bakteriler sıklıkla çoğul ilaç direnci gösterir. İnfekte veya taşıyıcı hastaların belirlenmesi enfeksiyonun yayılımının önlenmesi için gereklidir. Bu amaçla, karbapenemaz üreten bakterileri saptamaya yönelik fenotipik ve moleküler esaslı genotipik testler geliştirilmiştir (10).

Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının tanısına yönelik hızlı fenotipik testler içerisinde; Rapidec Carba NP test ve kromojenik agar besiyerleri yer almaktadır. Rapidec Carba NP test yaklaşık 30 dakika-2 saat arasında sonuçlanırken, kromojenik agar besiyerleri için bu süre yaklaşık 48-72 saattir (11,12,18). Karbapenemaz üreten suşların hızlı tanısında MALDI-TOF gibi yöntemler ve polimeraz zincir reaksiyonu esaslı moleküler testler de mevcuttur (10).

Rapidec Carba NP test imipenem bulunan beta-laktam halkasının hidrolizini saptama esasına dayanan fenotipik bir yöntemdir. Bu test özellikle son yıllarda karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Toplam 252 *Enterobacteriaceae* izolatının incelendiği bir çalışmada, suşların 51 (%20,2)'inin polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) karbapenemaz enzimi üreten genlere sahip olduğu, 201 (%79,8) suşun ise karbapenemaz genlerinin negatif olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada Rapidec Carba NP testinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD)'leri sırasıyla; %90,2, %100, %100 ve %97,6 olarak belirlenmiştir. Suşların karbapenem grubu antibiyotiklere duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ve E-test yöntemiyle belirlenirken, karbapenemaz genleri PZR yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışmada bla IMP, bla NDM, bla VIM, bla KPC, bla OXA vb. karbapenemaz genlerinin varlığı incelenmiş, 5 negatif sonucun 4'ünde OXA-48 benzeri enzim üreten suşlarda görüldüğü bildirilmiştir. İnkübasyon süresi 30 dakika iken duyarlılık %49; süre 2 saate uzatılıp bakteriyel inokülasyon miktarı artırıldığında duyarlılık %100 olarak bildirilmiştir (14).

Lavent ve ark. (13) çalışmalarında Rapidec Carba NP testin duyarlılık ve özgüllüğünü %96 olarak bildirmişlerdir.

Rapidec Carba NP testinde yanlış negatif test sonuçları *Proteus mirabilis*, *Providencia* türlerinde, özellikle mukoid izolatlarda ve NDM enzimi pozitif izolatlarda bildirilmiştir (14).

Türkiye'den Aktaş ve ark. (15) Rapidec Carba NP testi ve karbapenem inaktivasyon yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllüklerini 136 karbapenemaz pozitif ve karbapenemaz negatif *Enterobacteriaceae* suşunda araştırmışlardır. Rapidec Carba NP duyarlılığı %99, özgüllüğü %100 olarak saptanırken; karbapenemaz inaktivasyon testinde inkübasyon süresi 4 saate uzatıldığında duyarlılık oranınının %90'a çıktığını rapor etmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada, disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 otomatize sistemi referans alındığında; Rapidec CARBA[®] NP testin uyum oranı %93 (62/67) iken, kromojenik besiyerleri (Chrom ID Carba agar ve OXA-48) ile disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 yöntemi arasındaki uyum oranı %75 (50/67) idi.

Karbapenemaz üreten bakterilerin saptanmasında kromojenik agar besiyerleri de kullanılmaktadır. Bu besiyerleri içerisinde; Chrom ID Carba agar, OXA-48 agar, Chromid Carba Smart agar gibi besiyerleri yer alır (11,12, 18).

Zarakolu ve ark. (11) yatan hastalardan izole edilen 302 dışkı örneğinde Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar kromojenik besiyerlerini CDC'nin önerdiği sıvı zenginleştirme yöntemi ile karşılaştırmışlardır. Çalışmada 33 (%11) hastanın karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) ile kolonize olduğu tüm

yöntemlerin kombinasyonu ile saptanmış ve bu suşların hepsinin OXA-48 karbapenemaz ürettiği belirlenmiştir. Chrom ID OXA-48 besiyerinin KDE saptamada %75,8 duyarlılığa sahip olduğunu, diğer yöntemlerin duyarlılığının %57,6 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada yöntemlerin kombine kullanılması (chrom ID OXA-48 ile CDC metodu veya Chrom ID Carba agar ve OXA-48 yönteminin kombine kullanılması) ile duyarlılık oranlarının %91'e yükseldiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada bu iki kromojenik besiyerinin özgüllüğü %98,5 olarak bildirilmiştir.

Girlich ve ark. (12) OXA-48 üreten *Enterobacteriaceae* suşlarında chromid OXA-48 besiyeri ile superCARBA besiyerinin duyarlılıklarını sırasıyla; %91 ve %93 olarak bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada, kromojenik besiyerleri (Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar) ile disk difüzyon yöntemi ve VITEK-2 yöntemi arasındaki uyum oranı %75 (50/67) idi. Disk difüzyon yöntemi ve VITEK 2 otomatize sistemi referans alındığında kromojenik Chrom ID Carba agar ve OXA-48 besiyerleri ile Rapidec Carba NP testi arasındaki uyum oranı ise %69 (46/67) olarak belirlendi.

Sunduğumuz çalışmanın kısıtlılığı; karbapenemaz varlığının maliyet nedeniyle moleküler testlerle araştırılmaması idi. Ancak, çalışmamız iki farklı fenotipik yöntemin, rutin duyarlılık testlerinde en sık kullanılan yöntemler olan disk difüzyon yöntemi ve otomatize duyarlılık sistemiyle karşılaştırılması açısından önemlidir.

Klinik örneklerden izole edilen *Enterobacteriaceae*'nin karbapenemaz ürettiğinin hızlı bir biçimde anlaşılması, özellikle enfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı açısından önem taşır. Bu amaçla geliştirilmiş fenotipik yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü, araştırılan bölgede ağır basan suşların taşıdığı karbapenemaz türlerine göre değişiklik gösterir ve ülkeden ülkeye farklılık gösterebilir (20).

SONUÇ

Karbapenemaz dirençli karbapenemaz enzimi üreten *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin saptanmasında hızlı tanı sağlayan Rapidec Carba NP test ve kromojenik Chrom ID Carba agar ve OXA-48 agar laboratuvarında hızlı tanı amacıyla kullanılabilir.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 27.08.2020 tarihinde E-20 sayı numaralı etik kurul onayı alındı.

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışma için herhangi bir yazılı onama ihtiyacı duyulmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017; 8: 460-9.
2. Eser F, Yılmaz GR, Güner R, et al. Risk factors for rectal colonization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a tertiary care hospital: a case-control study from Turkey. *Turk J Med Sci* 2019; 49: 341-6.
3. 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: 20.
4. Karabay O, Altindis M, Koroglu M, Karatuna O, Aydemir ÖA, Erdem AF. The carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* threat is growing: NDM-1 epidemic at a training hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 6.
5. Çaycı YT, Bıyık İ, Çınar C, Birinci A. Karbapenemaz Dirençli *Enterobacteriaceae* İzolatlarının 2015-2018 Yılları Arasındaki Antibiyotik Direnci. *Turk Mikrobiyol Cemiyet Derg* 2020; 50: 134-40.
6. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm. *Trends Mol Med* 2012; 18: 263-72.
7. 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: 447-9.
8. 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: 523-6.
9. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem resistant *Enterobacteriaceae*: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 60-7.
10. Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in *Enterobacteriaceae* by use of a novel screening medium. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2761-6.
11. Zarakolu P, Day KM, Sidjabat HE, et al. Evaluation of a new chromogenic medium, chromID OXA-48, for recovery of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from patients at a university hospital in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 519-25.
12. Girlich D, Anglade C, Zambardi G, Nordmann P. Comparative evaluation of a novel chromogenic medium (chromID OXA-48) for detection of OXA-48 producing *Enterobacteriaceae*. *Diagnostic Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 296-300.
13. Poirel L, Nordmann P. Rapidec Carba NP Test for rapid detection of carbapenemase producers. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3003-8.
14. Hombach M, Gunten Bv, Castelberg C, Bloemberg GV. Evaluation of the Rapidec Carba NP test for detection of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3828-33.

15. Aktaş E, Malkoçoğlu G, Otlu B, et al. Evaluation of the carbapenem inactivation method for detection of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in comparison with the RAPIDEC CARBA NP. *Microb Drug Resist* 2017; 23: 457-61.
16. Karakoç AE, Uncu H, Özışık A, Acar N. Çeşitli bakterileri tanımlamada kromojenik CPS ID2 besiyerinin değerlendirilmesi. *Flora* 2001; 6: 189-95.
17. Samra Z, Heifetz M, Talmor J, et al. Evaluation of use of a new chromogenic agar in detection of urinary tract pathogens. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 990-4.
18. Göttig S, Walker SV, Saleh A, et al. Comparison of nine different selective agars for the detection of carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 923-7. Doi: 10.1007/s10096-019-03786-7.
19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. Erişim: http://https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf
20. Eraksoy H. [Detection of OXA-48 carbapenemase: phenotypic and molecular methods]. *Klinik Derg* 2018; 31: 175.