

# Karbapenem Dirençli *Enterobacteriaceae* Türlerinin Antibiyotik Duyarlılıklarının İki Farklı Pannelle (Phoenix BD) Karşılaştırılması

## Comparison of Antibiotic Susceptibility of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Species with Two Different Panels (Phoenix BD)

Hacer UĞURLU<sup>1</sup>, Burak KÜÇÜK<sup>1</sup>, Filiz ORAK<sup>1</sup>, Murat ARAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının iki farklı pannelle karşılaştırılması ve CPO testinin performansının değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntemler:** 01.01.2020-31.12.2020 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örnekler değerlendirilmiştir. Üremesi olan örnekler BD Phoenix 100 otomatize sistem BD Phoenix NMIC 433 paneline yüklenmiş olup, karbapenem dirençli olarak sonuçlanan 50 *Enterobacteriaceae* izolatı BD Phoenix NMIC 505 CPO paneliyle çalışılmıştır. Karbapenem dirençli 50 *Enterobacteriaceae* izolatı CPO paneliyle Ambler sınıfına göre A, B ve D'ye göre sınıflandırılmıştır.

**Bulgular:** İzolatların 28'i (%56) erkek hastalardan, 22'si (%44) kadın hastalardan izole edilmiştir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının 43'ü (%86) *Klebsiella pneumoniae*, 4'ü (%8) *Escherichia coli* olarak saptanmıştır. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının CPO paneli ve NMIC 433 panelinin antibiyotik duyarlılık oranlarının değerlendirilmesi incelendiğinde; iki panelde de çalışılan 50 *Enterobacteriaceae* izolatının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının aynı olduğu saptanmıştır. CPO panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde en etkili antibiyotiğin seftazidim-avibaktam olduğu gözlemlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde seftazidim-avibaktama 46 (%92) izolatın duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri sayısı 4 (%8), sınıf D karbapenemaz üreten bakteri sayısı 42 (%84) olarak belirlenmiştir.

**Sonuçlar:** Seftazidim-avibaktamın karbapenem dirençli türlerde tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi unutulmamalıdır. CPO paneli ile ilgili daha fazla çalışma yapılması, CPO panelinin rutin iş akışına katkısının belirlenmesine fayda sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Antimikrobiyal duyarlılık testi, CPO panel, *Enterobacteriaceae*, Karbapenemaz, Seftazidim-avibaktam

### Abstract

**Objective:** The aim of this study is to compare the antibiotic susceptibility of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* strains isolated in the microbiology laboratory of our hospital with two different panels and to evaluate the performance of the CPO test.

**Material and Methods:** The samples sent to the microbiology laboratory of our hospital between 01.01.2020-31.12.2020 were evaluated. Specimens with growth were loaded into the BD Phoenix 100 automated system BD Phoenix NMIC 433 panel, and 50 isolates of *Enterobacteriaceae* that resulted in carbapenem resistant were studied with the BD Phoenix NMIC 505 CPO panel. 50 carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates were classified according to Ambler class A, B, and D by the CPO panel.

**Results:** Of the isolates, 28 (56%) were isolated from male patients and 22 (44%) from female patients. Of the carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates, 43 (86%) were identified as *Klebsiella pneumoniae* and 4 (8%) were *Escherichia coli*. When the evaluation of antibiotic susceptibility rates of the CPO panel and NMIC 433 panel of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates were examined; Antibiotic susceptibility results of 50 *Enterobacteriaceae* isolates studied in both panels were found to be the same. When the antibiotics that can be studied in the CPO panel were examined, it was observed that the most effective antibiotic was ceftazidime-avibactam. When the results were examined, it was observed that 46 (92%) isolates were susceptible to ceftazidime-avibactam. The number of bacteria producing class B carbapenemase was 4 (8%) and the number of bacteria producing class D carbapenemase was 42 (84%).

**Conclusions:** It should be noted that ceftazidime-avibactam can be used as a treatment option in carbapenem-resistant species. Further work on the CPO panel will help identify the contribution of the CPO panel to the routine workflow.

**Keywords:** Antimicrobial susceptibility test, CPO panel, *Enterobacteriaceae*, Carbapenemase, Ceftazidime-avibactam

**Yazışma Adresi:** Burak KÜÇÜK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş

**Telefon:** 0535 303 28 08 **e-mail:** dr.burakkucuk@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-6126-5502, 0000-0001-5596-3347, 0000-0001-5153-7391, 0000-0002-3576-4380

**Geliş tarihi:** 17.12.2021

**Kabul tarihi:** 30.03.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1037779

## GİRİŞ

*Enterobacteriaceae* üyelerinde giderek artan direnç mekanizmaları ve dirençli suşların çok hızlı yayılması bu türlerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde klinisyenler için sorun oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde karbapenem grubu antibiyotikler ilk sırada tercih edilen antibiyotik gruplarından birisidir (1). Karbapenem grubu ilaçların fazla kullanılması özellikle *Enterobacteriaceae* ailesindeki türlerde karbapenemaz dirençli suşların oluşmasına yol açmıştır. *Enterobacteriaceae* ailesinde dünyada en yaygın olarak saptanan karbapenemaz enzimleri; Ambler A sınıfında bulunan KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), B sınıfında NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamaz), VIM (Verona Imipenemase), IMP (Imipenemase) gibi metallo  $\beta$ -laktamazlar ve D sınıfında bulunan OXA-48 enzimleridir (2).

Son yıllarda tüm dünyada, hastanelerde yatmakta olan hastalarda antimikrobiyal direncin, anlamlı derecede artış gösterdiği gözlenmiştir (3). Direnç gelişiminin artması yeni ilaç geliştirme çalışmalarını hızlandırmıştır. Yakın zamanda seftazidim-avibaktam, beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonu olarak kullanıma girmiştir. Avibaktam, non-beta-laktam yapısında, yeni bir beta-laktamaz 2 inhibitörüdür. Klasik beta-laktamazlardan daha geniş aktivite spektrumuna sahiptirler ve Ambler sınıf A, sınıf C ve bazı sınıf D enzimlerine karşı aktivitesi olan inhibitördür. Ancak sınıf B metallo-beta-laktamazlara etkili değildir (4,5). AB'de komplike idrar yolu enfeksiyonları, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, ventilatör ilişkili pnömoni ve sınırlı tedavi seçenekleri olan hastalarda aerobik Gram negatif organizmaların neden olduğu diğer enfeksiyonlar için onay almıştır. Antipsödomonal etkinliği de bulunan seftazidim-avibaktamın anaerob etkinliği ise bulunmamaktadır (6).

Son yıllarda Becton Dickinson (BD), antimikrobiyal duyarlılık testi (AST) panellerinin bir parçası olarak ilk otomatik karbapenemaz testini (BD Phoenix CPO Detect Test) tanıtmıştır. CPO testinin amacı karbapenemaz aktivitesini tespit etmek ve karbapenemaz üreticilerini Ambler sınıflamasına göre sınıflandırmaktır (7). CPO panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde diğer panellerden farklı olarak seftazidim-avibaktam, fosfomisin, tigesiklin, tobramisin, ofloksasin gibi yeni antibiyotik seçenekleri bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin antibiyotik duyarlılıklarının iki farklı panelle karşılaştırılması ve CPO testinin performansının değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

01.01.2020-31.12.2020 tarihleri arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerin (kan kültürü, balgam kültürü, trakeal aspirat kültürü, bronkoalveolar lavaj kültürü, yara kültürü, apse kültürü, idrar kültürü) %5 koyun kanlı agar, eozin metilen blue (EMB) agar, çukolata agar besiyerlerine ekimleri yapılmış olup koyun kanlı agar ve EMB agar besiyerleri 24-48 saat 37°C'de, çukolata agar ise 24-48 saat %5 karbondioksitli (CO<sub>2</sub>) koşullarda inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda üreyen mikroorganizmaların koloni morfolojisi incelenmiş olup Gram boyama ve biyokimyasal özelliklerine göre identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık çalışmaları konvansiyonel yöntemler ve Phoenix 100 (Becton-Dickinson, ABD) otomatize sistem ile yapılmış olup The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. BD Phoenix 100 otomatize sistem Phoenix NMIC 433 panelinin sonuçlarına göre karbapenem dirençli olarak sonuçlanan 50 hasta Phoenix NMIC 505 CPO paneliyle çalışılmıştır. Karbapenem dirençli 50 *Enterobacteriaceae* izolatı CPO paneliyle Ambler sınıfına göre A, B ve D'ye göre sınıflandırılmıştır.

Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi etik kurulu tarafından 30.10.2019 tarihinde 333 protokol numarası ile onaylanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmamızda mikrobiyoloji laboratuvarımızdan izole edilen 50 karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatı değerlendirilmiştir. İzolatların 28'i (%56) erkek hastalardan, 22'si (%44) kadın hastalardan izole edilmiştir. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının 43'ü (%86) *Klebsiella pneumoniae* izolatına, dördü (%8) *Escherichia coli* izolatına, ikisi (%4) *Enterobacter aerogenes* ve biri (%2) *Klebsiella oxytoca* izolatına aittir.

Örneklerin 46'sı (%92) yatarak tedavi gören hastalardan, dördü (%8) polikliniğe başvuran hastalardan laboratuvara gönderilmiştir. Örneklerin 36'sının (%72) yoğun bakıma, 12'sinin (%24) dahili birimlere, ikisinin (%4) cerrahi birimlere ait örnekler olduğu gözlenmiştir. *Enterobacteriaceae* izolatlarının 17'si (%34) trakeal aspirat, 14'ü kan (%28), 11'i idrar (%22), 7'si yara (%14) ve biri (%2) bronkoalveolar lavaj örneğinden izole edilmiştir.

Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının CPO paneli ve NMIC 433 panelinin antibiyotik duyarlılık oranlarının değerlendirmesi incelendiğinde; iki panelde de çalışılan 50 *Enterobacteriaceae* izolatının

antibiyotik duyarlılık sonuçlarının aynı olduğu saptanmıştır. En etkili antibiyotiklerin %34 oranı ile tigesiklin ve %14 oranıyla trimetoprim-sulfamethoksazol olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte gentamisin'in %12, amikasin'in %10, kolistin'in %10 oranında duyarlı olduğu gözlenmiştir. Amoksisilin klavulonat, ampilisin, ampisilin-sulbaktam, sefazolin, sefepim, seftazidim, seftalozan-tazobaktam, seftriakson, sefuroksim, siprofloksasin, ertapenem, levofloksasin, meropenem ve piperasilin-tazobaktama %100 direnç olduğu saptanmıştır (Tablo 1).

Bu değerlendirilmelerin ardından karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık sonuçlarının NMIC 433 panelinde çalışılmayan, fakat ek olarak CPO panelinde çalışılabilen antibiyotikler incelendiğinde en etkili antibiyotiğin seftazidim-avibaktam olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde seftazidim-avibaktama 46 (%92) izolatın duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Karbapenem dirençli

*Enterobacteriaceae* izolatlarında en etkili antibiyotiğin seftazidim-avibaktam olmasıyla birlikte 29 (%58) izolatın fosfomisine duyarlı olduğu gözlenmiştir. Bir izolatın da tobramisine duyarlı olduğu gözlenmiştir. Amoksisilin, sefiksim, sefotaksim, ofloksasine %100 oranında direnç gözlenmiştir (Tablo 2).

Karbapenemaz üreten bakterilerin doğrulanması için NMIC 433 paneline yüklenen 50 izolat, CPO paneline yüklenerek, sınıf B, sınıf D ve sınıflandırılmayan complex olarak sınıflandırılmıştır. Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri 4 (%8), sınıf D karbapenemaz üreten bakteri 42 (%84)'dir. Sınıflandırma saptanamayan complex bakteri sayısı 4 (%8) olarak belirlenmiştir. Sınıf B karbapenemaz üreten dört bakterinin iki tanesi *E. coli*, bir tanesinin *K.oxytoca* ve bir tanesinin de *K.pneumoniae* izolatlarından oluştuğu gözlenmiştir. Diğer taraftan sınıf D karbapenemaz üreten 42 bakterinin 40 tanesi *K.pneumoniae*, bir tanesi *E.coli* ve bir tanesinin de *E.aerogenes* olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 1. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının NMIC 433 paneliyle antimikrobiyal direnç durumları.**

ANTİBİYOTİK	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=43			<i>Klebsiella oxytoca</i> n=1			<i>Escherichia coli</i> n=4			<i>Enterobacter aerogenes</i> n=2		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
	Amikasin	3	6	35	1	-	-	-	-	4	1	-
Amoksisilin-klavulonat	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampisilin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampisilin-sulbaktam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefazolin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefepim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftazidim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftalozon-tazobaktam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftriakson	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefuroksim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Siprofloksasin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Kolistin	1	-	42	1	-	-	3	-	1	-	-	2
Ertapenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Gentamisin	5	-	38	-	-	1	-	-	4	1	-	1
İmipenem	-	14	29	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Levofloksasin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Meropenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Piperasilin-tazobactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Tigesiklin	14	11	18	1	-	-	2	-	2	-	-	2
Trimetoprim-Sulfamethoksazol	5	-	38	1	-	-	1	-	3	-	-	2

S:Duyarlı I:Orta Duyarlı R:Dirençli

**Tablo 2. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının NMIC 505 CPO paneliyle antimikrobiyal direnç durumları**

ANTİBİYOTİK	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=43			<i>Klebsiella oxytoca</i> n=1			<i>Escherichia coli</i> n=4			<i>Enterobacter aerogenes</i> n=2		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
	Amikacin	3	6	35	1	-	-	-	-	4	1	-
<b>Amoksisilin*</b>	-	-	<b>43</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	<b>4</b>	-	-	<b>2</b>
Amoksisilin-klavulonat	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampisilin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Ampisilin-sulbaktam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefazolin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefepim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Sefiksim*</b>	-	-	<b>43</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	<b>4</b>	-	-	<b>2</b>
<b>Sefotaksim*</b>	-	-	<b>43</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	<b>4</b>	-	-	<b>2</b>
Seftazidim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Seftazidim-avibaktam*</b>	<b>42</b>	-	<b>1</b>	-	-	<b>1</b>	<b>2</b>	-	<b>2</b>	<b>2</b>	-	-
Seftalozon-tazobaktam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Seftriakson	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Sefuroksim	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Siprofloksasin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Kolistin	1	-	42	1	-	-	3	-	1	-	-	2
Ertapenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Fosfomisin*</b>	<b>23</b>	-	<b>20</b>	<b>1</b>	-	-	<b>3</b>	-	<b>1</b>	<b>2</b>	-	-
Gentamisin	5	-	38	-	-	1	-	-	4	1	-	1
İmipenem	-	14	29	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Levofloksasin	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Meropenem	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
<b>Ofloksasine*</b>	-	-	<b>43</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	<b>4</b>	-	-	<b>2</b>
Piperacilin-Tazobactam	-	-	43	-	-	1	-	-	4	-	-	2
Tigesiklin	14	11	18	1	-	-	2	-	2	-	-	2
<b>Tobramisin*</b>	<b>1</b>	-	<b>42</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	<b>4</b>	-	-	<b>2</b>
Trimetoprim- Sulfamethoksazol	5	-	38	1	-	-	1	-	3	-	-	2

S:Duyarlı I:Orta Duyarlı R:Dirençli

\*Koyu yazılan antibiyotikler NMIC 505 CPO panelinde bulunan NMIC 433 panelinde bulunmayan antibiyotikleridir.

## TARTIŞMA

Enfeksiyon hastalıklarının son yıllardaki en büyük problemlerinden birisi karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaşanan zorluktur. Bu bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirmiş oldukları bu direnç mekanizmalarının araştırılması ve bunlara karşı çözüm üretilmesi mikrobiyoloji laboratuvarlarının önemli bir uğraşı haline gelmiştir (8).

Çalışmamızda karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatının 43'ü (%86) *K.pneumoniae*, dördü (%8) *E.coli*, ikisi (%4) *E.aerogenes* ve biri (%2) *K.oxytoca* izolatı olarak bulunmuştur. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli enterik bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların %85'inde *K.pneumoniae*, %1.7'sinde *E.coli* saptandığı bildirilmiştir (9). Zhang ve ark. Çin'de, 25 hastanede bildirilen 2015 yılına ait 664 karbapenem dirençli

*Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarını inceledikleri çalışmada; bu vakaların çoğunda *K.pneumoniae* (%73.3), *E.coli* (%16.6) ve *E.cloacae* (%7.1) türlerinin etken olduğunu vurgulamışlardır (10). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupada izole edilen en yaygın karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatları sıklık sırasına göre *K.pneumoniae*, *E.aerogenes* ve *E.coli* olarak saptanmıştır (11,12). Ülkemizde Balkan ve ark. tarafından karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin etken olduğu 36 invaziv enfeksiyona sekonder bakteriyemili hastanın değerlendirildiği çalışmada izole edilen etkenlerin 26 (%2)'sı *K.pneumoniae*, sekizi (%22) *E.coli*, ikisi (%5) *E.aerogenes* olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak en sık izole edilen karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatı *K.pneumoniae* (n=43, %86) olarak belirlenmiştir.

Seftazidim-avibaktam üçüncü kuşak sefalosporin olan seftazidim ve beta laktamaz inhibitörü olan avibaktamın 4:1 oranında intavenöz olarak uygulanan kombinasyonudur (6). Yapılan çalışmalara bakıldığında ESBL ve AmpC üreten 34 bin *Enterobacteriaceae* türlerinin dahil edildiği iki yıllık süreye çalışmada seftazidim-avibaktam duyarlılığı %99.5 bulunmuştur. Yine aynı çalışmada *K.pneumoniae* izolatlarının %99, *E.coli* izolatlarının %99.9 ve *Enterobacter spp.* izolatlarının %98.8 oranında seftazidim-avibaktama duyarlı olduğu belirlenmiştir (14). KPC üreten *K.pneumoniae* izolatlarının dahil edildiği bir çalışmada seftazidim-avibaktam %97.5 oranında duyarlı saptanmıştır (15). Metallo-beta-laktamaz (Ambler sınıf B) içeren karbapenem dirençli 145 *Enterobacteriaceae* izolatının dahil edildiği çalışmada %3.4 oranında duyarlı bulunmuştur. Meropenem dirençli 961 *Enterobacteriaceae* izolatında ise %83 oranında duyarlı bulunmuştur (16). Antipsödomonal etkinliğine bakıldığında 7062 *Pseudomonas* izolatının dahil edildiği bir çalışmada %92 oranında duyarlı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada 1627 seftazidim dirençli *Pseudomonas* izolatlarına ise %65 oranında duyarlı bulunmuştur (17). Karbapenemaz üreten 32 *Pseudomonas* izolatının incelendiği bir çalışmada seftazidim-avibaktam %78 oranında duyarlı bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinde seftazidim-avibaktam %92 oranında duyarlı bulunmuştur. İlacın fiyatının yüksek olması ise ilaç kullanımındaki en büyük zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yaptığımız çalışmada karbapenemaz sınıflandırmasına baktığımızda; Ambler Sınıf B karbapenemaz üreten bakteri sayısı dört (%8), sınıf D karbapenemaz üreten bakteri sayısı 42 (%84) olarak bulunmuştur. Sınıflandırma saptanamayan complex bakteri sayısı ise dört (%8) olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalara bakıldığında yurt dışında yapılan bir çalışmada ABD'de

en yaygın görülen karbapenemaz tipinin KPC (sınıf A) olduğu, metallo-beta-laktamaz üreten karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinin en yaygın Hindistan yarımadası olmak üzere Romanya, Danimarka ve İspanya'da görüldüğü bildirilmiştir. OXA-48 benzeri karbapenemaz üretiminin merkez üssü olarak Türkiye gösterilmiştir (19). Yurt içinde yapılan bu çalışma ile uyumlu olarak Karakullukçu ve ark.yaptıkları çalışmada 84 karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatının 77'sinde (%91) OXA-48 pozitifliği (sınıf D) saptandığını, 11'inde (%14) metallo-beta-laktamaz (sınıf B) saptandığını bildirmişlerdir (20). Çakar ve ark. yaptıkları çalışmada 18 merkezden gelen 134 karbapenemaz üreten *K.pneumoniae* izolatını incelediklerinde; 103 (%83) izolatın OXA-48 enzimi ürettiğini belirtmişlerdir (21). Yapıcı ve ark.yaptıkları çalışmada 28 *K.pneumoniae* izolatında immunkromatografik yöntemle 13 (%48) izolatın OXA-48 tipi direnç gösterdiğini bildirmişlerdir (22). Uyanık Parlak ve arkadaşları çalışmalarında tespit edilen *K.pneumoniae* suşlarındaki OXA-48 gen bölgesi varlığının %80 olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık saptanan karbapenemaz tipi sınıf D olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, tüm dünyada artan karbapenem direnci korkutucu bir boyuta ulaşmıştır. Karbapenemazlara bağlı karbapenem direnci ile gelişen enfeksiyonların saptanmasında ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesinde yeni antibiyotik keşiflerinin ve yeni tedavi protokollerin geliştirilmesi büyük önem kazanmaktadır. Bunun yanında hali hazırda dirençli suşların da yayılımının önlenmesi elzemdir. Sağlık hizmeti verilen tüm kurumlarda izolasyon önlemlerine tam uyumun sağlanması ve antibiyotiklerin akılcı kullanımı gerekmektedir. Bu çalışma ile hastanemizdeki karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının antibiyotik direnç profillerini iki ayrı panelle değerlendirip, CPO paneliyle izolatların sınıflandırılması ve tedaviye rehberlik edecek yeni antibiyotiklere farkındalık sağlanması hedeflenmiştir. Bu konuda daha doğru bilgilerin elde edilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

**Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması:** Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında her hangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Etik onay:** Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (no/tarih: 333/30.10.2019). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Taşova Y. Gram negatif enterik bakteri infeksiyonlarının yönetimi. *Ankem Derg.* 2011;25(2):33-44.
2. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-1798.
3. Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical microbiology reviews.* 2001;14(4):933-951.
4. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, Sader HS. Contemporary diversity of  $\beta$ -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine US census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent  $\beta$ -lactamase groups. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2014;58(2):833-838.
5. Ehmann DE, Jahić H, Ross PL, Gu R-F, Hu J, Kern G et al. Avibactam is a covalent, reversible, non- $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2012;109(29):11663-11668.
6. Shirley M. Ceftazidime-avibactam: A review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections. *Drugs.* 2018;78(6):675-692.
7. Simon M, Gatermann S, Pfeifer Y, Reischl U, Gessner A, Jantsch J. Evaluation of the automated BD Phoenix CPO Detect panel in combination with the  $\beta$ -CARBA assay for detection and classification of carbapenemase-producing Enterobacterales. *Journal of microbiological methods.* 2019;156:29-33.
8. Güran M. Karbapenemaz enzimleri: Türkiye'deki durum üzerine bir derleme. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2016;36(2):98-105.
9. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernandez-Romero S, Hernandez-Molina JM, Perez-Vazquez M et al. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6344-6347.
10. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae infections: Report from the China CRE network. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(2):e01882-17.
11. Glasner C, Albiger B, Buist G, Andrašević AT, Canton R, Carmeli Y et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: A survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Eurosurveillance.* 2013;18(28):20525.
12. Pollett S, Miller S, Hindler J, Uslan D, Carvalho M, Humphries R. Phenotypic and molecular characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a health care system in Los Angeles, California, from 2011 to 2013. *Journal of clinical microbiology.* 2014;52(11):4003-9.
13. Balkan II, Aygün G, Aydın S, Mutcalı SI, Kara Z, Kuşkuçu M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *International Journal of Infectious Diseases.* 2014;26:51-56.
14. Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, Stone GG, Sahm DF. Activity of ceftazidime-avibactam against extended-spectrum-and AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae collected in the INFORM global surveillance study from 2012 to 2014. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2016;60(5):2849-2857.
15. Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Hackel M, Rabine S, de Jonge BL, Bouchillon SK et al. Global dissemination of blaKPC into bacterial species beyond *Klebsiella pneumoniae* and in vitro susceptibility to ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2016;60(8):4490-4500.
16. de Jonge BL, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahm DF, Nichols WW. In vitro susceptibility to Ceftazidime-Avibactam of Carbapenem-Nonsusceptible Enterobacteriaceae isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3163-3169.
17. Nichols WW, de Jonge BL, Kazmierczak KM, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro susceptibility of global surveillance isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Ceftazidime-Avibactam (INFORM 2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4743-4749.
18. Aydemir O, Terzi HA, Koroglu M, Altindis M. In vitro activity of Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam against carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Mediterr J Infect M.* 2019;8(5).
19. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence.* 2017;8(4):460-469.
20. Karakullukçu A, Borsa BA, Kuşkuçu MA, Bakır E, Taner Z, Özalp VC et al. Karbapenem dirençli enterik bakterilerde isepamisin, kloramfenikol ve minosiklin duyarlılığının araştırılması. *Klinik Journal/Klinik Dergisi.* 2018;31(1):50-55.
21. Cakar A, Akyon Y, Gur D, Karatuna O, Ogunc D, Baysan BO et al. Investigation of carbapenemases in Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in 2014 in Turkey. *Mikrobiyoloji Bulteni.* 2016;50(1):21-33.
22. Yapıcı O, Yapıcı H, Pekintürk NS, Akgüneş A, Akgül S, Ekinci B. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae izolatlarının immünokromatografik kart test RESIST-3 OKN K-SET ile değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi.* 2019;58(4):370-374.
23. Uyanık Parlak A, Güdücüoğlu H, Parlak M, Bayram Y, Otlı B. *Klebsiella pneumoniae* suşlarında OXA-48 ve alt türevlerinin araştırılması ve fenotipik yansıma. *ANKEM Derg.* 2021;35(1):1-8.