

Karbapenemaz Enzimleri: Türkiye'deki Durum Üzerine Bir Derleme

Carbapenemase Enzymes: A Review on Situation at Turkey

Mümtaz GÜRAN^a

^aTıbbi Mikrobiyoloji AD,
Doğu Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gazimağusa, KKTC

Geliş Tarihi/Received: 05.10.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mümtaz GÜRAN
Doğu Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Gazimağusa,
KKTC/TRNC
mumtaz.guran@emu.edu.tr

ÖZET Gram negatif basil grubundaki bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların neredeyse hepsinde β -laktam grubu antibiyotikler tedavinin ilk seçeneğini oluşturmaktadır. Son dönemde β -laktam direncine yol açan mekanizmaların çoğu açıklığa kavuşturulmuş, hücre duvarı modifikasyonlarına ek olarak en önemli direnç mekanizmasının enzimatik direnç olduğu açıklığa kavuşturulmuştur. Yıllar içerisinde β -laktamazlar tek bir ilaca karşı direnç gösteren enzimler olmaktan çıkmış, geçirdikleri mutasyon ya da modifikasyonlarla direnç spektrumlarını genişletmişler ve Genişlemiş Spektrumlu β -laktamazlar ortaya çıkmıştır. İnsanoğlu bakterilere karşı verdiği bu savaşta son yıllarda yeni β -laktam antibiyotikler geliştirmeye devam etmiş ve son silah olarak karbapenem grubu geniş spektrumlu antibiyotikler geliştirilmiştir. Bakteriler ise karbapenemaz denilen yeni β -laktamaz enzimleri geliştirerek bu savaşı devam ettirmeyi başarmış hatta öne geçmiş duruma gelmiştir. Gram negatif basillerde görülen karbapenem direnci dünyada ve ülkemizde uzun yıllardır süren bakteriyel direnç probleminin son basamağıdır. Bu problemle mücadele devam etse de karbapenemaz enzimi üreten bakteriler son dekatta tüm dünyada yayılmış, artan sıklıkta ciddi enfeksiyonlara yol açmıştır. Direnç nedeni ile tedavisinde zorluklar yaşanan bu bakteriyel enfeksiyonların başarı ile yönetilebilmesi için, karbapenemaz üreten bakterilerin coğrafik durumunun bilinmesi ve takip edilmesi gerekmektedir. Böylece iyi bir izleme sistemi sonucunda geliştirilecek doğru stratejiler, bu enfeksiyonların tedavisini kolaylaştıracaktır. Bu derleme yazısında karbapenemaz enzimleri kısaca tanıtılmış, karbapenemaz enzimlerinin yayılım durumu özetlenmeye çalışılmış ve Türkiye'nin bu evrensel probleminden nasıl etkilendiği irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karbapenemler; enterobakteri ailesi; karbapenemaz

ABSTRACT Beta-lactam class of antibiotics form the first choice of treatment in nearly all infections caused by Gram-negative bacilli group of bacteria. There has been great progress in identification of mechanisms of resistance against this treatment and enzymatic resistance along with cell wall modifications is highlighted as the most significant resistance mechanism. Years of mutations and modifications have enabled β -lactamases to broaden their resistance spectrum. In this war against bacteria, mankind continued to develop new β -lactam antibiotics and the broad-spectrum carbapenem group of antibiotics have been developed as the ultimate weapon. Bacteria were able to respond by further advancing their resistance mechanism through developing new β -lactamase enzymes which are called Carbapenemases. Carbapenem resistance in Gram-negative bacilli observed in our country and globally is the latest step of the long-standing problem of bacterial resistance. Given that, carbapenemase-producing bacteria are now recognized globally as a cause of serious infections and geographical positions of such carbapenemase producing bacteria must be identified and monitored in order to be able to treat these stubborn infections successfully. Therefore, a good surveillance system that will yield robust strategies is required to facilitate the treatment of these infections. This review provides a brief introduction to the carbapenemase enzymes, summarizes the condition of distribution of these enzymes and provides an insight into the way Turkey is affected by this global problem.

Key Words: Carbapenems; enterobacteriaceae; carbapenemase

doi: 10.5336/medsci.2015-48194

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2016;36(2):98-105

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojinin son dekatlardaki en büyük problemi mikroorganizmaların gelişen antibiyotik pazarına rağmen gösterdiği rekabet gücüdür. Mikroorganizmaların artık insanoğlundan önde olduğu bu rekabette antibiyotik direnç mekanizmalarının anlaşılması ve çare üretilmesi mikrobiyoloji ve farmakoloji gibi bilim dallarının temel uğraşları haline gelmiştir. Geçmiş yıllarda mikrobiyoloji laboratuvarlarında tür düzeyinde tanı yeterli olurken günümüzde Gram olumlu bakterilerde özellikle *S. aureus* kökenlerinde Vankomisin ve Metisilin direnci, Enterokoklarda Vankomisin direnci, tüberkülozda çoklu ilaç direnci, Gram olumsuz bakterilerde ise Genişlemiş Spektrumlu B-Laktamaz (GSBL) ya da karbapenemaz üretimi tanıda istenilen yeni kavramlardır.

Gram negatif enterik basiller, barsak normal flora elemanlarından ve insanda en sık karşılaşılan patojen bakterilerdendir. Hem toplum hem de hastane içinde sebep oldukları ciddi enfeksiyonlar ve gerek klonal gerekse mobil elementler yoluyla direnci kolay yayabilme potansiyelleri sebebiyle tehlike arz ederler ve bu sebeple Enterobakteri enfeksiyonlarında Karbapenem gibi GSBL enzimlerine dirençli antibiyotikler son seçenek olarak kullanılan antibiyotiklerdir.^{1,2} Ancak günümüzde bakteriler sentezledikleri karbapenemaz enzimleri sayesinde karbapenemlere direnç kazanmış olup bu durum ciddi Enterobakteri enfeksiyonlarında tedavi güçlükleri yaşanmasına yol açmaktadır.

Bush ve Jacoby 2010 yılında β -laktamazları sınıflandırdığı çalışmasında karbapenemaz enzimlerini (i) Moleküler sınıf A (ii) Moleküler sınıf B ve (iii) Moleküler sınıf D olmak üzere 3 ana gruba dağıtmıştır.³

A GRUBU KARBAPENEMAZLAR

Karbapenem aktivitesi en düşük olan ve son yıllara kadar daha az sıklıkta görülen bu enzimler β -laktamların çoğunu iyi hidrolize eder ve karakteristik olarak tazobaktam ve klavulanik asitle in-vitro ortamda inhibe olurlar.¹ Enterobakterilerde tanımlanan en önemli tipleri IMI, SME, SFC, GES ve KPC'dir.

IMI enzim ailesi IMI-1 ve IMI-2 olmak üzere 2 üyeden oluşur, Nmc-A enzimiyle birlikte genellikle Enterobakter suşlarında bulunur. IMI-1 ilk kez Rasmussen ve ark. tarafından 1996'da bir *Enterobacter cloacae* izolatında, IMI-2 ise *Enterobacter asburiae* izolatında Aubron ve ark. tarafından 2005 yılında tanımlanmıştır.^{4,5} Bu iki çalışma dışında bu enzimler hakkında klinik olarak önemli bilgi çok azdır.

SME enzimleri ise adını *Serratia marcescens* bakterisinden alır. SME-1, SME-2 ve SME-3 olmak üzere 3 tiptir. Kromozomal kökenli olan bu enzimler ilk olarak Naas ve ark. tarafından London Hospital` de izole edilen bir klinik *S. marcescens* S6 suşunda gösterilmiştir.⁶ Bu enzim ailesi genellikle Amerika kıtasındaki ülkelerde problem yaratan ve buralarda rutin karbapenem tarama testlerine katılması önerilen bir gruptur.⁷⁻⁹

GES grubu enzimlerden GES-1 karbapenemaz aktivitesi olmayan ve daha çok GSBL sınıfında yer alan bir enzimdir ancak bu grubun geri kalan üyelerinde zayıf da olsa karbapenemaz aktivitesi gözlenmektedir.¹ Avrupa, Orta Doğu, Güney Afrika ve Asya'dan rapor edilmiş olan bu enzimlerden GES-3 ve GES-4 aztreonama gösterdikleri dirençle diğerlerinden ayrılır.¹⁰

KPC enzimleri ise A grubu serin karbapenemazların en yaygın ve en önemli ailesidir. Özellikle Amerika ve İsrail de bu enzimler pek çok çalışmada gösterilmiş ve plazmidlerde taşındığı tartışılmıştır.¹¹⁻¹⁴ Ancak Cuzon ve ark. *Klebsiella pneumoniae* ST258 suşunun tüm dünyadaki yaygınlığına dikkat çekmiş, bu klonun KPC genlerinin yüksek insidansına katkıda bulunmuş olabileceğini belirtmiştir.¹⁵ KPC genlerinin mobilizasyon özelliklerinin irdendiği bir başka çalışmada ise Cuzon ve ark. diğer *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa*'larda da görülebilen Tn4401 transpozonunun KPC genlerinin taşınımında rol aldığını bildirmiştir.¹⁶ İlk izolasyonu ve tanımlaması 1996'da Kuzey Carolina'da yapılan bu enzimler günümüzde 12 tipte temsil edilmektedir (KPC 1-12).¹⁷ Özellikle hastanelerde oluşturdukları enfeksiyonlar çoklu ilaç dirençli olmaları bakımından bu suşları tedaviyi zor ve sınırlı kılmaktadır. Son dekatta tüm dünyada salgınlar oluş-

turan bu enzimler özellikle ismini aldıkları *K. pneumoniae* suşlarından (tüm *Enterobacteriaceae* üyelerinde bulunabilir) %50 veya daha fazla mortalite oranları ile bildirilmektedir.¹⁸⁻²²

B GRUBU KARBAPENEMAZLAR (METALLO β -LAKTAMAZLAR)

Klinik açıdan en problemli enzim grubudur. Aktif kısımlarında bir metal (çoğunlukla Zn^{+2}) iyonu bulunduklarından etki spektrumları geniştir ve tüm β -laktamaz inhibitörlerine dirençlidirler.³ İçerdikleri metal iyonu sayesinde bu enzimler karakteristik olarak EDTA, dipikolinik asit gibi metal şelatörü olan ajanlarla inhibe edilebilirler ve bu özellikleri in-vitro identifikasyonda kullanılabilir. Bu enzimleri sentezleyen suşlarda görülen bir başka karakteristik özellikte metallo- β -laktamazların (MBL) genellikle bir veya iki başka β -laktamaz enzimiyle (sefalosporinaz veya serin- β -laktamaz enzimleri) birlikte sentezleniyor olabileceğidir.²³ Tüm dünyada yaygın olan ve klinikte problem yaratan B grubu karbapenemazlar arasında IMP, VIM ve NDM sayılabilir.

Metallo β -laktamazların yayılımına dair pek çok araştırma yapılmıştır. Bu enzimler ilk önce kromozomal olarak çeşitli çevresel ve patojen *B. cereus*, *Aeromonas spp.* ve *S. maltophilia* türlerinde tespit edildi.²³⁻²⁶ 90'lı yıllarda ise mobil olarak taşındığı ve pek çok *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* gibi türler tarafından sentezlendiği rapor edilmiştir.^{27,28} Asıl korkutucu olan durum da bu çalışmalarda rapor edilen genetik transfer varyantlarının çeşitliliği (çeşitli transpozonlar, insersiyon segmentleri, integronlar ve plazmidler) ve bu yapıların prevalansın artmasına yaptıkları katkıdır. Günümüzde bu enzimler klinikte her alanda görülebilecek, tedavilerde sürekli göz önünde bulundurulması gereken bir tehdit halini almıştır.

IMP enzimleri ilk olarak 1995'te bir *S. marcescens* izolatında tespit edildikten sonra *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* ve *Enterobacteriaceae*'lerde tanımlanmıştır.²⁹⁻³¹ Coğrafik olarak Japonya, Çin, Avustralya, Güney Kore ve Tayvan kuşağında daha sık tespit edilir. Bu belirli bölgeler dışında sınırlı sayıda olgu ile Türkiye, Brezilya, Lübnan ve Amerika

Birleşik Devletleri (ABD) gibi ülkelerden de IMP enzimleri bildirilmiştir.³²⁻³⁵ IMP enzimleri Class 1 integronlarla ilişki içindedir ve çoğunlukla gen kaseti içerisinde diğer başka antibiyotik direnç genleri (Aminoglikozid direnç genleri: *aacA4*, *aadA1*, *aadB*; kloroamfenikole direnç geni: *catB*; diğer β -laktamaz genleri: OXA vb.) içerebilmektedirler.¹

Bir diğer metallo- β -laktamaz enzim ailesi VIM enzimleridir. Bunlar ilk kez 1999'da İtalya'da gösterildiğinden Verona B-Laktamaz ismini almışlardır. Nitekim bir yıl sonra Fransa'da bir *P. aeruginosa* suşunda VIM-2 varyantı gösterilmiştir. ABD, Kuzey Avrupa, Tunus, Güney Kore, Venezuela gibi dünyanın çeşitli yerlerinde VIM enzimlerinin bildirildiği çalışmalar yapılmıştır.³⁶⁻³⁹ Ancak özellikle Akdenizde bu enzimler yaygınlık gösterilmiş, Yunanistan'da epidemi düzeyine ulaşmıştır.^{36,40} VIM tipi enzimlerin yayılımı çeşitli genetik yapılarla ilişkilidir. Çoğunlukla integronların içine yerleşen genler transpozon ya da plazmidlerle ilişki kurabildiğinde türler arası transferler söz konusu olabilmektedir.

Metallo β -laktamazlar arasında günümüzde dünyanın en çok ilgisini çeken grup NDM (New Delhi B-Laktamaz) enzimleridir. NDM enzimleri ismini İsveç'te daha önce Hindistan'ın New Delhi kentinde hospitalize olmuş bir hastadan 1998 yılında keşfedildiği için almıştır.⁴¹ Özellikle Hindistan, Pakistan ve bu ülkelerden yoğun göç alan İngiltere gibi ülkelerden sıklıkla bildiriler yayınlanmaktadır.⁴² Bunun yanında özellikle son yıllarda tüm dünyadan NDM sentezleyen suşlar tanımlanmıştır.⁴³

NDM-1 plazmid bakteriler arasında doğal olarak taşınabilen ve karbapenemler dahil tüm antibiyotiklere direnç kazandıran, ancak bulunduğu bakterinin sadece tigesiklin, fosfomisin ve kolistine sınırlı duyarlılık göstermesini sağlayan bir plazmidtir.⁴⁴ NDM-1 üreten izolatlar sıklıkla *K. pneumoniae* izolatlarında saptanmasına rağmen özellikle toplum kökenli *E. coli* izolatları da son yıllarda sıklıkla tespit edilmektedir; ayrıca en sık izole edildiği enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonlarıdır.^{1,2} Bu geni taşıyan izolatların daha çok toplum kökenli enfeksiyonlardan izole edilmiş olması suşların kaynağını

çevrede arayan çalışmaların sayısını artırmıştır. Örneğin Walsh ve ark. New Delhi'deki çevresel su kaynaklarından izole edilen bakterilerde antibiyotik direnç düzeylerini ve mekanizmalarını araştırdıkları çalışmalarında pek çok ilişkisiz Gram negatif izolatın NDM-1 enzimi sentezleyebildiğini tespit etmiş ve bu suşların yayılımına ışık tutmuşlardır.⁴⁵

D GRUBU KARBAPENEMAZLAR

D grubu karbapenemazlar Bush ve Jacoby'nin 2010 yılında yaptıkları sınıflandırmada 2df grubunda yer alan ve karbapenemaz aktivitesi bulunan OXA (okzasilinaz) enzimleri olarak tanımlanmıştır.³ Bu aileye mensup en önemli enzimler: OXA-23, 24, 27, 25, 26, 40, 48, 51, 58, 66, 69 ve 143'tür. Bu enzimlerin inhibitörü NaCl molekülüdür. Genellikle kromozomda kodlanan ve *A. baumannii* izolatlarında görülen bu genlerden OXA-23 ve OXA-48'in plazmidlerle de taşınabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.⁴⁶⁻⁴⁸ OXA-48'ler ilk olarak Türkiye'den izole edilen bir suшта Poirel ve ark. tarafından tanımlanmıştır.⁴⁹ Karbapenem aktivitesi olan karbapenemaz teriminin ortaya çıkmasını sağlayan ilk enzim ise İskoçya'da 1993'te Potron ve ark. tarafından tanımlanan OXA-23 enzimidir.⁴⁷

D grubu karbapenemazların bakterilere sağladığı direnç profiline bakıldığında, bunlar genellikle penisilinleri iyi inaktive eden, 1. kuşak sefalosporinleri, β -laktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonlarını hidrolize edebilen ancak sefepim, sefpirom gibi genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere karşı zayıflamış direnç kazandıran enzimlerdir.¹⁰

Bu grubun en önemli enzimi OXA-48 ve varyantlarıdır. İlk tanımlandığı zamanlarda yayılımı ülkemizle sınırlı kalacağı düşünülen bu enzim artık dünyada tüm ülkelerden sıklıkla bildirilmektedir. OXA-162, 163, 181, 204 ve 232 tanımlanan bazı önemli OXA-48 varyantlarıdır. Avrupa'daki yayılımdan tek başına 62 kb'lık bir konjugatif plazmid olan IncL/M plazmidi sorumludur.⁴⁷ Ancak yayılımının çoğundan bu plazmid sorumlu olmasına rağmen OXA-48 sentezleyen *K. pneumoniae* ST395 suşunun Fas, Fransa ve Hollanda'da tanımlanması klonal yayılımının da etken olduğunu düşündürmektedir.⁴⁸

TÜRKİYE ÖZELİNDE KARBAPENEMAZ EPİDEMİYOLOJİSİ

Karbapenemazların tüm dünyada epidemiyoloji boyutlarına varan yayılımı düşünüldüğünde bu enzimleri sentezleyen bakterilerin Türkiye'de var olmadığını düşünmek hayalcilik olurdu. Ülkemizde yapılan çalışma sayısı gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında çok düşük kalmasına rağmen gerek ülkemizde yapılan limitli analizler gerekse yurtdışındaki merkezlerle yapılan ortak çalışmalar bu enzimlerin ülkemizde de ciddi boyutlarda yaygın olduğunu ortaya koymuştur.

Ülkemizin karbapenemlere dirençli izolatlarla ilk tanışması 2001 yılında İstanbul Çapa Hastanesinde izole edilen *K. pneumoniae* 11978 suşu ile olmuştur.⁴⁹ Bu izolat tüm dünyada rapor edilen karbapenem dirençli okzasilinaz sentezleyen ikinci *Enterobacteriaceae* suşuydu. 2003 yılında ise Elazığ'dan rapor edilen bir yenidoğan olgusunda karbapenemaz üreten *P. aeruginosa* bildirilmiştir.⁵⁰ Bu çalışmalarla yakın zamanlı olarak Toraman ve ark. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında metallo β -laktamaz sıklığını fenotipik yöntemlerle araştırdıkları çalışmalarında, *Pseudomonas* suşlarının %24'ünün, *Acinetobacter* suşlarının ise %21'inin metallo β -laktamaz enzimi sentezlediğini rapor etmişlerdir.⁵¹

Bu dönemden sonra ülkemizdeki araştırmacılar karbapenemaz enzimlerinin karakterizasyonu üzerine yoğunlaşmış ve günümüze kadar pek çok enzim tiplendirilerek rapor etmişlerdir. Toraman ve ark. nın fenotipik çalışmasından sonra Bahar ve ark. ülkemizde ilk kez kardiyovasküler operasyon geçirmiş 53 yaşındaki bir hastanın solunum yolundan VIM-5 tipi metallo β -laktamaz üreten *P. aeruginosa* suşunu tiplendirmişlerdir.⁵² Bundan bir yıl sonra Anadolu'da bir hastanede 2002'den önceki stoklanan suşlarda VIM-5 enzimi belirlenmiş ve enzimin genetik haritası çıkarılmıştır.⁵³ Bu çalışma aslında karbapenemaz enzimlerinin 2000'li yıllardan önce de ülkemizde var olduğunu ancak yetersiz araştırmalar nedeniyle tespit edilemediğini gösteren bir veri olarak kabul edilebilir. Bu bağlamda yüksek mortalite ve morbidite rakamlarıyla seyreden karbapenem dirençli Gram negatif

bakteri enfeksiyonlarının kontrol edilebilmesi için araştırma çalışmalarının öneminin anlaşılması gerekmektedir.

Bir diğer metallo β -laktamaz enzimi olan IMP ise ülkemizde ilk olarak Aktas ve ark. tarafından 2006 yılında nöroblastomalı, 1 yaşındaki bir çocuktan İstanbul'da bir *K. pneumoniae* suşunda gösterilmiş, yapılan tiplendirme çalışmasında enzimin IMP-1 sub-tipine ait olduğu belirlenmiştir.⁵⁴ Eş zamanlı olarak çok uluslu bir antibiyotik direnci çalışma grubu olan SENTRY programının sonuçları yayınlanmış ve ülkemizde bir *E. cloacae* suşunda IMP-1 enziminin tespit edildiği bildirilmiştir.⁵⁵

Tüm bu veriler ışığında 2006 yılına kadar en dikkat çekici gelişmelerin oksazilinaz enzimlerinin baskınlığı ve IMP, VIM tipi β -laktamazların gösterilmesi olduğu söylenebilir. Ancak NDM tipi metallo beta-laktamazlara bakıldığında geçmiş yıllarda çok fazla çalışma yapılmamasına rağmen 2015 tarihli Demir ve ark.nın raporunda *Enterobacteriaceae* izolatlarında NDM-1 prevalansının %10,5 olarak bildirildiği görülmektedir.⁵⁶ Nitekim bu çalışmalar günümüze kadar devam etmiş, özellikle oksazilinazlara yoğunlaşan çalışmalar yapılmıştır.⁵⁶⁻⁶¹ Iraz ve ark.nın beta-laktamaz genlerinin *K. pneumoniae* izolatlarındaki genel dağılımına baktıkları çalışmasında NDM-1 oranının çeşitli klinik izolatlarda %19 gibi korkutucu rakamlara ulaştığı belirtilmiştir.⁶² Bu yayılımın kökenlerine bakıldığında Suriyeli mültecilerde tespit edilen ve klonal yayılımı ciddi boyutlara ulaşan NDM-1 sentezleyebilen *A. baumannii* ST85 suşunun ülkemizde tespiti yayılım faktörlerinden birine ışık tutması açısından önemlidir.⁶³ Dünyada örneklerine pek rastlanmasada aynı anda birden fazla karbapenemaz genine sahip olabilen suşların varlığı bilinmektedir ancak ülkemiz açısından karbapenemaz dirençli suşların yayılımında kritik bir durumda olduğumuzu göstermesi bakımından ülkemizde de bu suşların varlığının bir çalışmada gösterilmiş olması bu genlerin ülkede ne hızda yayıldığını ortaya koymaktadır.⁶⁴ Özellikle karbapenemazlar konusunda çok yoğun çalışmalar yapmış olan ve 23. ECCMID kongresinde yaşam boyu onur ödülüne layık görülen Patricia Nordmann 2012'de yayınladığı derlemesinde Türkiye'yi OXA-48'in endemik olduğu bir ülke

olarak belirtmiştir.⁴⁷ Ülkemizde bu enzimlerin tespitine yönelik yapılan çalışmalar da bu ifadeyi doğrulayacak niteliktedir.^{47,56-60,64}

Klinik açıdan oksazilinazlara ve metallo β -laktamazlara oranla daha az tehlikeli olduğu kabul edilen A sınıfı karbapenemazlara baktığımızda ise en önemli tip olan KPC enzimi 2014 yılına kadar ülkemizden rapor edilmemiştir. Ancak tüm dünyada *K. pneumoniae* izolatlarında çok sık tespit edilen bu enzimin ülkemizde de var olabileceğini tahmin etmek çok zor değildir nitekim 2014 yılında Labarca ve ark. tarafından KPC-2 sentezleyebilen bir *K. pneumoniae* izolatı bildirilmiştir.⁶⁵ Bunun dışında GES enzimi üzerine çalışmalar yapılmış, ülkemizdeki ilk GES enzimini üreten izolat Belçika'ya transfer olmuş bir hastada Bogaerts ve ark. tarafından 2010 yılında gösterilmiştir.⁶⁶ Daha sonra 2013 yılında Cicek ve Zeka'nın grupları tarafından iki farklı çalışmada *A. baumannii* izolatlarının GES enzimi sentezleyebildikleri bildirilmiştir.^{67,68}

Ülkemizde karbapenemazlarla yapılan çalışmaların genellikle epidemiyolojik veriler sağlayacak tarzda olduğu görülürken az sayıdaki bazı araştırmacılar ise risk faktörleri, yayılım mekanizması ya da identifikasyon testlerinin verimliliği üzerine çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalardan biri olan Ergin ve ark.nın 2013 yılında sonuçlarını yayınladığı çalışmada hastanelerindeki 2004-2010 yılları arasında invaziv *A. baumannii* izolatlarının yayılım mekanizmaları incelenmiş, sonuç olarak karbapenemaz enzimleri arasındaki baskınlığın yıllar içerisinde OXA-58'den OXA-23'e kaydığı ve çoklu ilaç dirençli *A. baumannii* izolatlarının hastanelerden uzun bir dönem boyunca eradike edilemediği rapor edilmiştir.⁶⁹ Aksoy ve ark. da bu bilgiyi doğrular nitelikteki çalışmalarında imipenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının hepsinde OXA-23 ve OXA-51 genlerini tespit etmişlerdir.⁷⁰ Bir başka çalışmada ise Balcı ve ark. 2012 yılında, nozokomiyal *A. baumannii* izolatlarında imipenem direnci ile ilişkili risk faktörlerini araştırmış ve sonuç olarak hastanede yatış süresinin uzamasının, santral kateter varlığının ve önceden karbapenem tedavisi almış olmanın imipenem direnci ile ilişkilendirilebilecek risk faktörleri olduğunu, ayrıca

hastanelerindeki enfeksiyon nedeni *A. baumannii* izolatlarında imipenem direncinin %50 gibi korutucu düzeylere ulaştığını bildirmişlerdir.⁷¹ Yayılımı irdelediğimizde çok sayıda çalışma olmamasına rağmen güncel bir çalışmada klonal yayılımın Nozokomiyal çok ilaca dirençli okzasilinaz sentezleyen *A. baumannii* izolatlarında tüm dünyadaki çalışmalarda aydınlatıldığı gibi temel yolak olduğu görülmektedir.⁷²

SONUÇ

Tüm dünyada karbapenem direnci korkutucu bir boyuta ulaşmış ve yine yeni antibiyotik keşiflerinin beklenildiği eşik bir döneme girilmiştir. Türkiye`de ise yapılan araştırmaların kalite ve sayı açısından az olması hem durumun farklı olduğunu söyleyebilmeyi hem de geleceğe umutla bakmayı

zor kılmaktadır. Özellikle metallo β -laktamaz enzimlerinin ülkemizdeki keşfi ve okzasilinazlar açısından endemik kabul edilebilecek düzeye ulaşması endişe verici iken keşfedilmeyi bekleyen ancak sinise aramızda dolaşan klonların olabileceği gerçeği gözden kaçırılmamalıdır.

Global antibiyotik direnci sorunu dışında Türkiye özelinde esas problemin araştırma, geliştirme ve uygulama alanında olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda epidemiyolojik çalışmaların artırılmasının yanısıra direnç ve yayılım mekanizmaları üzerine yoğunlaşan çalışmaların desteklenerek sayısının ve kalitesinin artırılması gerekmektedir. Ayrıca varolan enfeksiyon kontrol stratejilerinin geliştirilerek uygulama aşamasında başarıya götürecek önlemler alınması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med 2012;18(5):263-72.
2. Koo VSW, O' Neill P, Elves A. Multidrug-resistant NDM-1 Klebsiella outbreak and infection control in endoscopic urology. BJU Int 2012;110(11 Pt C):E922-6.
3. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(3):969-76.
4. Rasmussen B, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C, et al. Characterization of IML-1 beta-lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from Enterobacter cloacae. Antimicrob Agents Chemother 1996;40(9):2080-6.
5. Aubron C, Poirel L, Ash RJ, Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, U.S. rivers. Emerg Infect Dis 2005;11(2):260-4.
6. Naas T, Vandel L, Sougakoff W, Livermore DM, Nordmann P. Cloning and sequence analysis of the gene for a carbapenem hydrolyzing class A beta-lactamase, Sme-1, from Serratia marcescens S6. Antimicrob Agents Chemother 1994;38(6):1262-70.
7. Bush K, Pannell M, Lock JL, Queenan AM, Jorgensen JH, Lee RM, et al. Detection systems for carbapenemase gene identification should include the SME serine carbapenemase. Int J Antimicrob Agents 2013;41(1):1-4.
8. Fairfax MR, Queenan AM, Lephart PR, Kaye KS, Dror M, Arnous N, et al. Detection of 2 SME-1 carbapenemase-producing Serratia marcescens in Detroit. Diagn Microbiol Infect Dis 2011;71(3):325-6.
9. Carrér A, Poirel L, Pitout JD, Church D, Nordmann P. Occurrence of an SME-2-producing Serratia marcescens isolate in Canada. Int J Antimicrob Agents 2008;31(2):181-2.
10. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. Front Microbiol 2013;4:48.
11. Endimiani A, Hujer AM, Perez F, Bethel CR, Hujer KM, Kroeger J, et al. Characterization of blaKPC-containing Klebsiella pneumoniae isolates detected in different institutions in the Eastern USA. J Antimicrob Chemother 2009; 63(3):427-37.
12. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 2009;9(4):228-36.
13. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. Clin Infect Dis 2011;53(1):60-7.
14. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smolian G, Rubinovitch B, et al; Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Clin Infect Dis 2011;52(7):848-55.
15. Cuzon G, Naas T, Truong H, Villegas MV, Wisell KT, Carmeli Y, et al. Worldwide diversity of Klebsiella pneumoniae that produce beta-lactamase blaKPC-2 gene. Emerg Infect Dis 2010;16(9):1349-56.
16. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3- based transposon involved in blaKPC gene mobilization. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(11):5370-3.
17. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(4):1151-61.
18. Navon-Venezia S, Leavitt A, Schwaber MJ, Rasheed JK, Srinivasan A, Patel JB, et al; Israeli KPC Kpn Study Group. First report on a hyperepidemic clone of KPC-3-producing Klebsiella pneumoniae in Israel genetically related to a strain causing outbreaks in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(2):818-20.
19. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. [KPC carbapenemases: what is at stake in clinical microbiology?]. Pathol Biol (Paris) 2010;58(1): 39-45.
20. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30(10):972-6.

21. Patel G, Hupriker S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(12):1099-106.
22. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(3):1028-33.
23. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18(2):306-25.
24. Kuwabara S, Abraham EP. Some properties of two extracellular beta-lactamases from *Bacillus cereus* 569/H. *Biochem J* 1967; 103(3):27C-30C.
25. Iaconis JP, Sanders CC. Purification and characterization of inducible beta-lactamases in *Aeromonas* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(1):44-51.
26. Saino Y, Kobayashi F, Inoue M, Mitsuhashi S. Purification and properties of inducible penicillin beta-lactamase isolated from *Pseudomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;22(4):564-70.
27. Zhao WH, Hu ZQ. IMP-type metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacilli: distribution, phylogeny, and association with integrons. *Crit Rev Microbiol* 2011;37(3):214-26.
28. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(3):440-58.
29. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(4):824-9.
30. Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(1):147-51.
31. Walsh TR. The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(6):2-9.
32. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(7):695-6.
33. Daoud Z, Hobeika E, Choucair A, Rohban R. Isolation of the first metallo-beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in Lebanon. *Rev Esp Quimioter* 2008;21(2):123-6.
34. Lincopan N, McCulloch JA, Reinert C, Cassetari VC, Gales AC, Mamizuka EM. First isolation of metallo-beta-lactamase producing multiresistant *Klebsiella pneumoniae* from a patient in Brazil. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1):516-9.
35. Borgianni L, Prandi S, Salden L, Santella G, Hanson ND, Rossolini GM, et al. Genetic context and biochemical characterization of the IMP-18 metallo-beta-lactamase identified in a *Pseudomonas aeruginosa* isolate from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(1):140-5.
36. Giakkoupi P, Pappa O, Polemis M, Vatopoulos AC, Miriagou V, Zioga A, et al. Emerging *Klebsiella pneumoniae* isolates coproducing KPC-2 and VIM-1 carbapenemases. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(9):4048-50.
37. Ktari S, Arlet G, Mnif B, Gautier V, Mahjoubi F, Ben Jmeaa M, et al. Emergence of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates producing VIM-4 metallo-beta-lactamase, CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase, and CMY-4 AmpC beta-lactamase in a Tunisian university hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(12):4198-201.
38. Yong D, Choi YS, Roh KH, Kim CK, Park YH, Yum JH, et al. Increasing prevalence and diversity of metallo-beta-lactamases in *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Enterobacteriaceae* from Korea. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(5):1884-6.
39. Marcano D, Pasterán F, Rapoport M, Faccione D, Ugarte C, Salgado N, et al. First isolation of a VIM-producing *Klebsiella pneumoniae* from a seven-year-old child in Venezuela. *J Infect Dev Ctries* 2008;2(3):241-4.
40. Loli A, Tzouveleki LS, Tzelepi E, Carattoli A, Vatopoulos AC, Tassios PT, et al. Sources of diversity of carbapenem resistance levels in *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1. *J Antimicrob Chemother* 2006;58(3):669-72.
41. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(12):5046-54.
42. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt FA, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10(9):597-602.
43. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother* 2011;66(4):689-92.
44. Albur MS, Noel A, Bowker K, MacGowan A. The combination of colistin and fosfomycin is synergistic against NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model experiments. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46(5):560-7.
45. Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011;11(5):355-62.
46. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(6):1211-33.
47. Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P. European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(12):E24-6.
48. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(3):373-83.
49. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):15-22.
50. Toraman ZA, Yakupogullari Y. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and ciprofloxacin use in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2003;54(2):164-5.
51. Aşçı Toraman Z, Yakupoğulları Y, Kizirgil A. [Investigation of metallo beta-lactamases in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* strains]. *Turkish Journal of Infection* 2005;19(1):101-5.
52. Bahar G, Mazzariol A, Koncan R, Mert A, Fontana R, Rossolini GM, et al. Detection of VIM-5 metallo-beta-lactamase in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(1): 282-3.
53. Gacar GG, Midilli K, Kolaylı F, Ergen K, Gundes S, Hosoglu S, et al. Genetic and enzymatic properties of metallo beta-lactamase VIM-5 from a clinical isolate of *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(10):4400-3.
54. Aktas Z, Bal C, Midilli K, Poirel L, Nordmann P. First IMP-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(7):695-9.
55. Deshpande LM, Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Occurrence and characterization of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000-2004). *Microb Drug Resist* 2006;12(4):223-30.
56. Demir Y, Zer Y, Karaoglan I. Investigation of VIM, IMP, NDM-1, KPC and OXA-48 enzymes in *Enterobacteriaceae* strains. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(3 Suppl):1127-33.

57. Carrër 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.
58. Kulah C, Mooij MJ, Comert F, Aktas E, Celebi G, Ozlu N, et al. Characterisation of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak strains producing OXA-58 in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36(2):114-8.
59. Carrër A, Poirel L, Yilmaz M, Akan OA, Feriha C, Cuzon G, et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(3):1369-73.
60. Kilic A, Aktas Z, Bedir O, Gumral R, Bulut Y, Stratton C, et al. Identification and characterization of OXA-48 producing, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Turkey. *Ann Clin Lab Sci* 2011;41(2):161-6.
61. Sarf AN, Biçmen M, Gülay Z. The first report on the outbreak of OXA-24/40-like carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2013;66(5):439-42.
62. Iraz M, Özad Düzgün A, Sandallı C, Doymaz MZ, Akkoyunlu Y, Saral A, et al. Distribution of β -lactamase genes among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Turkey. *Ann Lab Med* 2015;35(6):595-601.
63. Heydari F, Mammina C, Koksall F. NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* ST85 now in Turkey, including one isolate from a Syrian refugee. *J Med Microbiol* 2015;64(9):1027-9.
64. Kilic A, Baysallar M. The first *Klebsiella pneumoniae* isolate co-producing OXA-48 and NDM-1 in Turkey. *Ann Lab Med* 2015;35(3):382-3.
65. Labarca J, Poirel L, Ozdamar M, Turkoglu S, Hakkö E, Nordmann P. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey. *New Microbes New Infect* 2014;2(2):50-1.
66. Bogaerts P, Naas T, Garch FE, Cuzon G, Delplano A, Delaire T, et al. GES extended-spectrum β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* isolates in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(11):4872-8.
67. Zeka AN, Poirel L, Sipahi OR, Bonnin RA, Arda B, Ozinel M, et al. GES-type and OXA-23 carbapenemase producing *Acinetobacter baumannii* in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(4):1145-6.
68. Cicek AC, Saral A, Iraz M, Ceylan A, Duzgun AO, Peleg AY, et al. OXA and GES-type β -lactamases predominate in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a Turkish University Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(5):410-5.
69. Ergin A, Hascelik G, Eser OK. Molecular characterization of oxacillinases and genotyping of invasive *Acinetobacter baumannii* isolates using repetitive extragenic palindromic sequence-based polymerase chain reaction in Ankara between 2004 and 2010. *Scand J Infect Dis* 2013;45(1):26-31.
70. Aksoy MD, Çavuşlu Ş, Tuğrul HM. Investigation of metallo beta lactamases and oxacillinases in carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from inpatients. *Balkan Med J* 2015;32(1):79-83.
71. Balci M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arbas ET, Erayman I. [Risk factors associated with imipenem resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections]. *Nobel Med* 2012;8(3):24-31.
72. Sarı B, Baran I, Alaçam S, Mumcuoğlu İ, Kurşun Ş, Aksu N. [Investigation of oxacillinase genes in nosocomial multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates by multiplex PCR and evaluation of their clonal relationship with Rep-PCR]. *Mikrobiyol Bul* 2015;49(2):249-58.