

Karbapeneme Dirençli Enterik Bakterilerde İseпамisin, Kloramfenikol ve Minosiklin Duyarlılığının Araştırılması

Investigation of Isepamicin, Chloramphenicol and Minocycline Sensitivity in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

Aşiyе Karakullukçu¹, Barış Ata Borsa², Mert Ahmet Kuşkuçu³, Esra Bakır³, Zeynep Taner³, Veli Cengiz Özalp⁴, Gökhan Aygün³

¹Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Gümüşhane, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada, karbapeneme dirençli enterik bakteri (KDE)'lerin direnç özelliklerinin belirlenmesi ve ileriye yönelik alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ekim 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında, yatan hastalardan rutin olarak elde edilen rektal sürüntü örnekleri çalışmaya alındı. İzole edilen enterik bakteriler standard konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlanıp, direnç mekanizmaları MAST-ID™ Discs (Mast Diagnostics Ltd, Bootle, Merseyside, Birleşik Krallık) karbapenemaz aktivite test diskleriyle araştırıldı. Kökenlerin duyarlılıkları, disk difüzyon yöntemiyle isepamisin, kloramfenikol ve minosiklin diskleri (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Birleşik Krallık) kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma dönemi içerisinde laboratuvara gönderilen 3323 rektal örnekten, her hastaya ait bir köken olmak üzere toplam 84 (%2.5) KDE izole edildi. Bu kökenlerin 74 (%88)'ü *Klebsiella pneumoniae* ve 10 (%12)'u *Escherichia coli* idi. Kökenlerin 66 (%78.5)'sında OXA-48, 11 (%13.1)'inde OXA-48 + metallo-β-laktamaz (MBL), 1 (%1.2)'inde sadece MBL, 1 (%1.2)'inde sadece AmpC + porin kaybı saptanırken, hiçbirinde KPC pozitifliği saptanmadı; 5 (%6)'inde ise test edilen direnç mekanizmalarından hiçbirine rastlanmadı. Toplam 84 KDE'nin 80 (%95.2)'i isepamisine, 77 (%91.6)'si kloramfenikole ve 14 (%16.6)'ü minosikline duyarlı olarak saptandı.

Sonuçlar: Türkiye'de endemik olan OXA-48 tipi, çalışmada da en çok tespit edilen karbapenemaz oldu. KDE'lere bağlı infeksiyonlar

Abstract

Objective: In this study, we aimed to determine the resistance mechanisms of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), and evaluate the prospective alternative treatment options.

Methods: Between October 2014 and July 2015, rectal swabs routinely obtained from hospitalized patients were included in the study. The isolated Gram-negative enteric bacteria were identified to the species level by using standard conventional microbiological methods. Determined carbapenem resistance in enteric bacteria was confirmed by using meropenem Etest® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), and the resistance mechanisms were investigated with MAST-ID™ Discs (Mast Diagnostics Ltd, Bootle, Merseyside, UK). Antibiotic susceptibilities of the CRE were determined by disk diffusion method using isepamicin, chloramphenicol, and minocycline disks (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, UK).

Results: Of the 3,323 rectal swabs sent to the laboratory during the study period, totally 84 (2.5%) CRE were isolated with one strain from each patient. Of the 84 CRE, 74 (88%) were *Klebsiella pneumoniae* and 10 (12%) were *Escherichia coli*. Among the 84 CRE, 66 (78.5%) with OXA-48, 11 (13.1%) with OXA-48 + metallo-β-lactamase (MBL), 1 (1.2%) with only MBL and 1 (1.2%) with AmpC + porin loss were detected, none of the strains were positive for KPC. In 5 (6%) strains, none of the resistance mechanisms were found. Of the 84 CRE, 80 (95.2%), 77 (91.6%) and 14 (16.6%) were found to be susceptible to isepamicin, chloramphenicol and minocycline, respectively.

Conclusions: The OXA-48 type, endemic in Turkey, was also the most commonly detected carbapenemase in the study. It has

Cite this article as: Karakullukçu A, Borsa BA, Kuşkuçu MA, et al. [Investigation of isepamicin, chloramphenicol and minocycline sensitivity in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae]. *Klinik Derg.* 2018; 31(1): 50-5. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Aşiyе Karakullukçu, Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Gümüşhane, Türkiye

E-posta/E-mail: asiye.karakullukcu@gmail.com

(Geliş / Received: 10 Aralık / December 2016; Kabul / Accepted: 24 Temmuz / July 2017)

DOI: 10.5152/kd.2018.13



siyonların tedavisinde isepamisin ve kloramfenikol gündeme gelebilecek antibiyotikler olabilir.
Klimik Dergisi 2018; 31(1): 50-5.

Anahtar Sözcükler: Karbapenem direnci, enterik bakteriler, rektal sürüntü, isepamisin, kloramfenikol.

been observed that isepamicin and chloramphenicol can be the potential antibiotics in the treatment of KDE-related infections.
Klimik Dergisi 2018; 31(1): 50-5.

Key Words: Carbapenem resistance, *Enterobacteriaceae*, rectal swab, isepamicin, chloramphenicol.

Giriş

Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direnci gün geçtikçe hızla artmakta ve tedavi seçeneklerinin birkaç grup antibiyotikle sınırlı kalmasına neden olmaktadır. Azalan tedavi seçenekleri nedeniyle çoklu ilaç direncine sahip enterik bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar önemli bir sorun haline gelmiştir (1). Karbapenemler bu bakterilere karşı son savunma hattı olarak kabul edilmesine rağmen, *bla*_{KPC}, *bla*_{VIM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{OXA-48} gibi karbapenemazları taşıyan mobil genetik elemanların artarak yayılması veya porin kaybıyla birlikte oluşturulan diğer β-laktamazlar, bu antibiyotiklerin klinik etkinliğinin kaybolmasına neden olmaktadır (2). Karbapenemaz-pozitif kökenlerde, karbapenemler, penisilinler ve sefalosporinlere direnç geliştirmekte, beraberinde aminoglikozid ve kinolon direnç mekanizmalarını kodlayan genler de taşınmaktadır (3). Avrupa ülkelerinde karbapenemaz problemi, metallo-β-laktamaz (MBL)'ların varlığıyla başlamakla birlikte, ülkemizde OXA-48 karbapenemazı endemik hale gelmiştir. Karbapenemaz üretimi enterik bakterilerden en sık *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* türlerinde görülmektedir (4). Enterik bakterilerde artan karbapenem direnci tedavi seçeneği olarak eski bir antibiyotik grubu olan polimiksinleri neredeyse tek seçenek haline getirmiştir. Geçmişte nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle kullanılmayan bu grup, artan karbapenem direnci nedeniyle artık yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak polimiksinlerin minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerindeki artış da son zamanlarda dikkat çekicidir ve karbapeneme dirençli enterik bakteri (KDE) infeksiyonlarının tedavisi giderek zorlaşmaktadır. Bu nedenle yeni antibiyotik rejimlerine ihtiyaç vardır (5).

Bu çalışmada, yatan hastaların rektal sürüntü örneklerinden izole edilen KDE'lerde dirençten sorumlu enzimlerin saptanması ve bunlara yönelik alternatif tedavi seçeneklerinin tespit edilmesi amaçlandı. Bu amaçla rektal sürüntü örneklerinden izole edilen KDE'lerin direnç mekanizmalarıyla isepamisin, minosiklin ve kloramfenikol duyarlılıkları araştırıldı.

Yöntemler

Çalışmaya, Ekim 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli servislerinde yatan hastaların rektal sürüntü örneklerinden üretilen kökenler dahil edildi. İnfeksiyon Kontrol Komitesi hemşireleri tarafından hastanın hastaneye kabulü sırasında ve yatış süresince haftalık olarak alınan rektal sürüntü örnekleri, 2 mg/lt meropenem (HiMedia, Mumbai, Hindistan) içeren MacConkey agarı (Accumix®, Tulip Diagnostics, Goa, Hindistan)'na ekilerek 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra üreyen bakterilerin tür tayinleri konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemlerle yapıldı (6). Meropenemli MacConkey agarla-

rından izole edilen enterik bakterilerin karbapenem direnci, disk difüzyon yöntemiyle değerlendirildi (7). Aynı hastanın birden fazla rektal sürüntü örneğinde üreyen KDE'lerden sadece biri çalışmaya alındı. Kökenlerin karbapenem dirençleri, meropenem Etest® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) yöntemiyle The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre doğrulandı (8).

Enterobacteriaceae'de KPC, metallo-β-laktamaz (MBL), OXA-48, AmpC varlığı ve porin kaybı, MAST-ID™ Discs (Mast Diagnostics Ltd, Bootle, Merseyside, Birleşik Krallık) karbapenemaz aktivite test diskleriyle araştırıldı. Karbapenemaz aktivite testini oluşturan dört diskten, disk A, meropenem (10 µg); disk B, meropenem (10 µg) ve MBL inhibitörü; disk C, meropenem (10 µg) ve KPC inhibitörü; disk D ise meropenem (10 µg) ve AmpC inhibitörü içermekteydi. Çalışmada üretici firmanın önerileri doğrultusunda disk A'nın inhibisyon zonu, B, C ve D disklerinin her birinin inhibisyon zonlarıyla karşılaştırıldı. Disk B'nin, disk A'dan ≤5 mm zon farkı göstermesi, MBL; disk C'nin, disk A'dan ≥4 mm zon farkı göstermesi, KPC; disk C ve disk D'nin her ikisinin de disk A'dan ≥5 mm zon farkı göstermesi, porin kaybıyla birlikte AmpC aktivitesinin varlığına bağlandı (9).

Kökenlerin duyarlılıkları, disk difüzyon yöntemiyle isepamisin, kloramfenikol ve minosiklin diskleri (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, Birleşik Krallık) kullanılarak araştırıldı. Kloramfenikol ve minosiklin duyarlılıkları, EUCAST; isepamisin duyarlılıkları ise Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) kriterlerine göre değerlendirildi (8,10).

Bulgular

Çalışma döneminde incelenen 3323 rektal sürüntü örneğinin 170 (%5)'inden KDE izole edildi. Aynı hastalara ait olan 86 KDE kökeni çalışmadan çıkarıldı; geriye kalan 84 kökenin 74 (%88)'ü *K. pneumoniae*, 10 (%12)'u ise *E. coli* olarak tanımlandı. Bunların 41 (%48.8)'inde meropenem Etest® MİK değeri <32 mg/lt olarak bulundu. Kökenlerin 79 (%94)'unda araştırılan karbapenemaz enzimlerinden en az biri saptanırken, 5 (%6)'inde herhangi bir karbapenem direnci mekanizması saptanmadı. Kökenlerin 66 (%78.5)'sında OXA-48, 11 (%13.1)'inde OXA-48 + MBL, 1 (%1.2)'inde sadece MBL, 1 (%1.2)'inde sadece AmpC + porin kaybı saptanırken, hiçbirinde KPC pozitifliği saptanmadı. Kökenlerde araştırılan direnç enzimlerinin meropenem MİK değerlerine göre türler arasındaki dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Toplam 84 KDE'nin 80 (%95.2)'i isepamisine, 77 (%91.6)'si kloramfenikole ve 14 (%16.6)'ü minosikline duyarlı olarak saptandı. İseпамisine dirençli saptanan 4 kökenin tamamı *K. pneumoniae* idi; bu kökenlerin üçü OXA-48 + MBL direncine ve biri sadece AmpC + porin kaybına sahipti; ge-

Tablo 1. Direnç Enzimlerinin Meropenem MİK Değerlerine Göre Türler Arasındaki Dağılımları

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=74)		<i>Escherichia coli</i> (n=10)	
	MİK <32 mg/Lt (n=32) Sayı (%)	MİK ≥32 mg/Lt (n=42) Sayı (%)	MİK <32 mg/Lt (n=9) Sayı (%)	MİK ≥32 mg/Lt (n=1) Sayı (%)
OXA	27 (85)	32 (76)	6 (67)	1 (100)
OXA + MBL	1 (3)	10 (24)	0	0
MBL	1 (3)	0	0	0
AmpC + porin kaybı	1 (3)	0	0	0
KPC	0	0	0	0
Saptanmayan	2 (6)	0	3 (33)	0

MİK: minimal inhibitör konsantrasyon, OXA: oksasilinaz, MBL: metallo-β-laktamaz, KPC: *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı.

Tablo 2. Karbapeneme Dirençli Kökenlerin İseпамisin, Kloramfenikol ve Minosikline Duyarlılık Oranlarının Meropenem MİK Değerlerine ve Direnç Enzimlerine Göre Dağılımları

	MİK <32 mg/Lt (n=41)			MİK ≥32 mg/Lt (n=43)		
	Kloramfenikol Sayı (%)	İseпамisin Sayı (%)	Minosiklin Sayı (%)	Kloramfenikol Sayı (%)	İseпамisin Sayı (%)	Minosiklin Sayı (%)
OXA	32 (96.9)	33 (100)	6 (18.1)	29 (87.8)	33 (100)	5 (15.5)
OXA + MBL	1 (100)	1 (100)	0 (0)	8 (80)	7 (70)	2 (20)
MBL	0 (0)	1 (100)	0 (0)	-	-	-
AmpC + porin kaybı	1 (100)	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Saptanmayan	5 (100)	5 (100)	1 (20)	-	-	-

MİK: minimal inhibitör konsantrasyon, OXA: oksasilinaz, MBL: metallo-β-laktamaz.

riye kalan 70 *K. pneumoniae* ve 10 *E. coli* kökeninin tamamı isepamisine duyarlıydı. Kloramfenikole dirençli olduğu saptanan 7 kökenin üçü sadece OXA-48, biri sadece MBL ve üçü OXA-48 + MBL direncine sahipti; dirençli kökenlerin tamamı *K. pneumoniae* idi; geriye kalan 67 *K. pneumoniae* ve 10 *E. coli* kökeninin tamamı kloramfenikole duyarlıydı. İncelenen 84 KDE'nin 57 (%68)'si minosikline dirençli, 13 (%15.4)'ü orta duyarlı ve 14 (%16.6)'ü duyarlı olarak saptandı. Minosikline duyarlı 14 kökenin ikisinde test edilen direnç enzimlerinden herhangi birine rastlanmazken, 12'sinde sadece OXA-48 direnci vardı. Minosikline duyarlı ve orta duyarlı kökenler sadece OXA-48-pozitif *K. pneumoniae* ve *E. coli* türleri arasında görüldü. Karbapeneme dirençli kökenlerin isepamisin, kloramfenikol ve minosikline duyarlılık oranlarının meropenem MİK değerlerine ve direnç enzimlerine göre dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir.

İrdeleme

Karbapenemler, çoklu ilaca dirençli *Enterobacteriaceae* infeksiyonlarının tedavisinde ilk sırada kullanılan bir antibiyotik grubu olmasına rağmen son yıllarda bunlara karşı gelişen direnç oranlarında ciddi bir artış görülmektedir ve KDE'lerin neden olduğu infeksiyonlar azalan tedavi seçenekleri sebebiyle global bir sorun haline gelmiştir (11,12).

Ülkemizdeki karbapenem direnci ilk kez 2001 yılında *K. pneumoniae* 11978 kökeninin bildirilmesiyle başlamış olup

takip eden yıllarda MBL (VIM, IMP, NDM-1), KPC ve özellikle OXA karbapenemazları artan hızla bildirilmeye devam etmiştir (13-16). Türkiye, OXA-48 için endemik bir ülke haline gelirken, 2014 yılına kadar KPC enzimi üreten bir köken bildirilmemiştir (1). KPC-2-pozitif *K. pneumoniae*, 2014'te Labarca ve arkadaşları (17) tarafından; KPC-2-pozitif *E. coli* ise 2016'da Kuşku ve arkadaşları (18) tarafından bildirilmiştir.

Ülkemizde endemik olup en çok *E. coli* ve *K. pneumoniae* kökenlerinden izole edilen OXA-48, çalışmamızda da en çok tespit edilen karbapenemaz olmuştur. Çalışmamızda %78.5 oranında saptanan OXA-48'i, %13'lük oranla OXA-48 + MBL enzimlerinin varlığı izlemiştir. *K. pneumoniae* kökenlerinin 59 (%79)'unda ve *E. coli* kökenlerinin %70'inde sadece OXA-48 enzimi saptanmıştır. Tüm dünyada *K. pneumoniae* kökenlerinde çok sık tespit edilen KPC enzimi için ülkemizden bildirilen olgu sayısı çok azdır. Çalışmamız da bu durumu destekler nitelikte olmuştur ve 84 KDE'nin hiçbirinde KPC enzimi tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda karbapeneme direnç enzimlerinin varlığı, sadece MAST-ID™ Discs karbapenemaz aktivite testiyle araştırıldığından, testin duyarlılık ve özgüllük oranları saptanamamıştır; fakat bu yöntemle yapılan daha önceki çalışmalarda testin karbapenemaz aktivitesini belirlemedeki duyarlılık ve özgüllük oranları >%90 olarak bildirilmektedir (19,20). Çalışmamızda, üçü *E. coli* ikisi *K. pneumoniae* ol-

mak üzere karbapeneme dirençli beş kökende araştırılan direnç enzimlerinden herhangi birinin saptanmaması, özellikle OXA enzimlerinde görülen zayıf hidrolitik aktiviteyle ilgili olabilir veya farklı direnç mekanizmaları söz konusu olabilir.

KDE'lerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde seçenekler, genellikle polimiksinler (kolistin ve polimiksin B) ve tigesiklin olmaktadır. Ancak, tigesiklinin bakteriyemiyle seyreden infeksiyonların tedavisinde yeri yoktur. Aynı şekilde, kolistinin ciddi yan etkileriyle birlikte bakterilerde kolistin direncine sebep olan *mcr-1* gen mutasyonunun bildirilmesi, kolistinin KDE infeksiyonlarındaki kullanımını sınırlandırmaktadır (5,21-25). Diğer tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği çalışmamızda, 84 KDE'nin %95.2'si isepamisine, %91.6'sı kloramfenikole ve %16.6'sı minosikline duyarlı olarak saptandı. Çalışmada KDE'lere karşı etkili antibiyotiklerin aminoglikozid grubundan isepamisin (%95.2) olduğu görüldü. İseпамisin, Gram-negatif çomaklara etkili, Gram-pozitiflere ise etkinliği oldukça kısıtlı olan, tedavilerde genellikle sinerjistik etkilerinden dolayı diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılan bir antibiyotiktir (26,27). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, değişik coğrafi bölgelerdeki kliniklerden toplanan 696 Gram-negatif enterik bakteride isepamisin %70.3 duyarlılık oranıyla en etkili aminoglikozid olarak bildirilmiştir (28). Uluslararası bir çalışmada da, 11 merkezin yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen 798 *Enterobacteriaceae* kökeninin %91 oranında duyarlı olduğu isepamisin en etkili antibiyotik olarak bildirilmiştir (29). Küçükates ve arkadaşları (30)'nın ülkemizde yaptığı bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen Gram-negatif çomakların %73.4 duyarlılık gösterdiği isepamisin, en etkili antibiyotik olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen isepamisin duyarlılık oranı (%95.2), ülkemizden ve diğer ülkelerden bildirilen oranlarla uyumludur ve bu sonuçlara göre KDE'lerin tedavisinde kullanılabilir bir ajan olarak görülmektedir. Ülkemizde isepamisinin bulunmaması önemli kısıtlılıklardan biridir.

Çalışmamızda, KDE'lere en etkili ikinci antibiyotik %91.6 duyarlılık oranıyla kloramfenikol olmuştur. Kloramfenikol, protein sentezi inhibitörü olup bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Geniş spektrumlu oluşu, yan etki insidansının düşük olması, vücutta dağılımının iyi ve maliyet açısından ucuz bir antibiyotik olmasıyla özellikle gelişmekte olan ülkelerde enterik ateş ve diğer birçok infeksiyonun tedavisinde ilk seçenek olarak yer almaktadır. En korkulan yan etkisi olan aplastik anemi nedeniyle özellikle 10 günü aşan kloramfenikol tedavileri önerilmemektedir. Kloramfenikolde direnç genleri plazmid geçişlidir ve enterik bakterilere karşı etkinliği değişkendir (31-34). Ülkemizde KDE infeksiyonlarının tedavisinde kloramfenikolün etkinliğini araştırılan bir çalışma yapılmamıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada, kökenlerin %99.2'den fazlası β -laktamaz varlığına bakılmaksızın kloramfenikole duyarlı olarak bildirilirken, İngiltere'de 81 KDE'ye karşı tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada, agar dilüsyon yöntemiyle test edilen kloramfenikole duyarlılık %25'in altında tespit edilmiş ve dirençli olarak

saptanan kökenlerin çoğu IMP, NDM ve VIM-pozitif olarak bildirilmiştir (5,35). Bizim çalışmamızda ise yüksek kloramfenikol duyarlılığının saptanmasının, kökenlerin klonal veya farklı direnç mekanizmalarına sahip olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, karbapeneme dirençli saptanan *E. coli* kökenlerinin tamamı kloramfenikole duyarlıydı. AmpC + porin kaybının birlikte saptandığı tek *K. pneumoniae* kökeni ise antibiyotiklerden sadece kloramfenikole duyarlı idi. Kloramfenikole dirençli kökenlerin tamamı OXA-48 ve MBL-pozitif *K. pneumoniae* türleriydi. Bakterilerde kloramfenikol direnç genleri plazmidler aracılığıyla aktarılsa da, ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde tedavide primer olarak kullanılmadığından direnç oranları oldukça düşüktür. Çalışmadan elde edilen %8.4'lük direnç oranına bakılırsa, kloramfenikol, KDE'lere karşı tedavi rejimlerinde yer alabilecek bir antibiyotik olabilir. Özellikle KDE üreyen terminal yoğun bakım ünitesi hastalarında kloramfenikol kullanımının düşünlmesi gündeme gelebilir.

Minosiklin, ribozomlarda protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki oluşturan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. KDE'lere karşı kullanılan tigesiklin bir minosiklin türevidir. Hastane kökenli bakteriler genellikle tetrasiklin direnç genlerinden en az birini taşıdıklarından genellikle minosikline dirençlidirler. Tigesiklin böyle şuşlara da etkili olmaktadır. Minosiklinin primer etki bölgesi ribozomlardır ve sitoplazmaya girebilmesi için sitoplazmik membranı aktif transportla aşması gerekir. Dirençli mutantlarda, gereken enerji üretiminde oluşan değişiklik nedeniyle, bu aktif transportta bir blokaj, dolayısıyla bu antibiyotiğe karşı direnç meydana gelmektedir. Tigesiklin ise farklı molekül yapısıyla bakterilerde ortaya çıkan ribozomal korunma ve eflüks sisteminin neden olduğu direnç mekanizmalarına karşı koyabilmektedir (36,37). Çalışmamızda test edilen antibiyotikler içerisinde minosiklin, %68 direnç oranıyla KDE'lere karşı en az etkili olan antibiyotikti. OXA-48 ve MBL'nin birlikte saptandığı kökenlerin hiçbirinde minosiklin duyarlılığı görülmedi. Minosikline duyarlı olduğu saptanan 14 kökenin ikisinde araştırılan karbapenemaz enzimlerinden herhangi biri saptanmazken, geri kalan 12 kökenin tamamı OXA-48-pozitif idi.

KDE infeksiyonlarında görülen mortalite artışı, dirençli kökenlerin daha virülan oluşundan çok; başlangıç tedavisinin uygun olmaması, daha az etkili seçeneklerin kalması, daha toksik ilaçların kullanılmak zorunda kalınması, yeterli olmayan dozların uygulanması ve etkili tedavinin gecikerek başlanmış olması gibi nedenlere bağlıdır. Günümüzde bu bakterilerin neden olduğu mortalite oranlarını düşürmek için etkili tedavi seçenekleri ise oldukça sınırlıdır (4). Çalışmamızda, rektal sürüntü örneklerinden izole edilen KDE'lerin isepamisin ve kloramfenikole duyarlılık oranlarının yüksek olması nedeniyle, isepamisin ve kloramfenikol kullanımının yeniden gündeme gelebileceğini; bunun için de KDE'lere karşı isepamisin ve kloramfenikolün etkinliğinin araştırıldığı daha geniş ve çok merkezli çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(10): 1791-8. [\[CrossRef\]](#)
- Patel JB, Rasheed JK, Kitchel B. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: activity, epidemiology, and laboratory detection. *Clin Microbiol News.* 2009; 31(8): 55-62. [\[CrossRef\]](#)
- Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanasiopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis.* 2005; 5: 24. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Winn W, Allen S, Janda W, et al., eds. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology.* 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 211-302.
- Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966; 45(4): 493-6. [\[CrossRef\]](#)
- Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, valid from 2016-01-01 [Internet]. Basel: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [erişim 20 Temmuz 2017]. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf.
- Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(12): 3877-80. [\[CrossRef\]](#)
- Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Recommandations 2010. Edition de Janvier 2010 [Internet]. Paris: Société Française de Microbiologie [erişim 20 Temmuz 2017]. http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm_2010.pdf.
- Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo-beta-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(Suppl. 4): S276-8. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Poirel L, Heritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in Klebsiella pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(1): 15-22. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- 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.
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Labarca J, Poirel L, Ozdamar M, Turkoglu S, Hakko E, Nordmann P. KPC-producing Klebsiella pneumoniae, finally targeting Turkey. *New Microbes New Infect.* 2014; 2(2): 50-1. [\[CrossRef\]](#)
- Kuskucu MA, Karakullukcu A, Ailiken M, Otlu B, Mete B, Aygun G. Investigation of carbapenem resistance and the first identification of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) enzyme among Escherichia coli isolates in Turkey: A prospective study. *Travel Med Infect Dis.* 2016; 14(6): 572-6. [\[CrossRef\]](#)
- Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(12): 3877-80. [\[CrossRef\]](#)
- Osei Sekyere J, Govinden U, Essack SY. Review of established and innovative detection methods for carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *J Appl Microbiol.* 2015; 119(5): 1219-33. [\[CrossRef\]](#)
- Arias CA, Murray BE. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century--a clinical super-challenge. *N Engl J Med.* 2009; 360(5): 439-43. [\[CrossRef\]](#)
- Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs.* 2009; 69(14): 1879-901. [\[CrossRef\]](#)
- Castanheira M, Sader HS, Deshpande LM, Fritsche TR, Jones RN. Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase- and metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(2): 570-3. [\[CrossRef\]](#)
- Zhi C, Lv L, Yu LF, Doi Y, Liu JH. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(3): 292-3. [\[CrossRef\]](#)
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- Özdemir D, Willke Topçu A. Aminoglikozitler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 283-90.
- Mıstık R. Aminoglikozid antibiyotikler ve günde tek doz kullanımları. *Klimik Derg.* 2000; 13(2): 43-5.
- Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH, Aminoglycoside Resistance Study Group. The changing nature of aminoglycoside resistance mechanisms and prevalence of newly recognized resistance mechanisms in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7(9): 470-8. [\[CrossRef\]](#)
- Belgian Isepamicin Multicenter Study Group. Comparative in vitro activity of isepamicin and other antibiotics against gram-negative bacilli from intensive care units (ICU) in Belgium. *Acta Clin Belg.* 2001; 56(5): 307-15. [\[CrossRef\]](#)
- Küçükateş E, Kansız E, Gültekin N. Gram-negatif bakterilerde isepamisine, amikasin ve gentamisine karşı direnç. *İnfeksiyon Derg.* 2007; 21(1): 21-5.
- Salvatore M, Meyers BR. Tetracyclines and chloramphenicol. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 385-401. [\[CrossRef\]](#)
- Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med.* 2002; 347(22): 1770-82. [\[CrossRef\]](#)

33. Sood S, Kapil A, Das B, Jain Y, Kabra SK. Re-emergence of chloramphenicol-sensitive *Salmonella typhi*. *Lancet*. 1999; 353(9160): 1241-2. [\[CrossRef\]](#)
34. Messick CR, Pendland SL. In vitro activity of chloramphenicol alone and in combination with vancomycin, ampicillin, or RP 59500 (quinupristin/dalfopristin) against vancomycin-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1997; 29(3): 203-5. [\[CrossRef\]](#)
35. Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003; 45(4): 279-85. [\[CrossRef\]](#)
36. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet*. 1988; 15(6): 355-66. [\[CrossRef\]](#)
37. Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(5): 895-904. [\[CrossRef\]](#)