



Karbapenemazlar

Carbapenemases

Ayşe Karaaslan¹, Ahmet Soysal²

¹ İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

² Memorial Ataşehir Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Son yıllarda bütün dünyada çoğul ilaca dirençli gram-negatif çomaklar (ÇİD-GNÇ) ile gelişen enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır. Karbapenemazlar olarak da bilinen karbapenem yıkıcı enzimler, ÇİD-GNÇ ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılan karbapenem kümesi antibiyotiklere karşı direnç gelişiminden sorumludur. Bu direnç düzeneği, antibiyotikle karşılaşmaya yanıt olarak çoğul ilaç dışatım pompalarının etkinleşmesi ve porin mutasyonu sonucu gelişen bozulmuş geçirgenlikten farklıdır. Ancak bütün direnç düzenekleri ÇİD-GNÇ ile gelişen enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bu enfeksiyonlar, hastane yatış süresinin uzaması ve yaşamı tehdit eden önemli hastalık durumlarıyla ilişkilidir. Bu derlemede karbapenemazlara ilişkin güncel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karbapenem yıkıcı enzimler, dirençli gram-negatif enfeksiyonlar

Çoğul ilaca dirençli gram-negatif çomaklar (ÇİD-GNÇ) sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların yarısından çoğundan sorumludur. ÇİD-GNÇ enfeksiyonları; uzamış hastane yatışları, hastane giderleri ve ölüm oranlarında artışa neden olmaktadır (1). Karbapenemler, birçok gram-negatif etkende bulunan kromozom kaynaklı sefalosporinazlar ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL)'lara karşı etkinlik gösterebilen, bu dirençli etkenlerle gelişen enfeksiyonların tedavisinde kullanılan önemli bir antibiyotik kümesidir. Özellikle son yıllarda GSBL ve AmpC türü beta-laktamaz üreten etken enfeksiyonlarının tedavisinde karbapenemlerin yaygın olarak kullanılması, bu antibiyotiklere direnç gelişimini de birlikte getirmiştir.

Abstract

In recent years, infections due to multidrug-resistant gram-negative bacilli (MDR-GNB) are increasing worldwide. Carbapenem hydrolyzing enzymes (also known as carbapenemases) are responsible of carbapenem resistance which are mostly used in MDR-GNB infections. This resistance mechanism is different from other mechanisms of carbapenem resistance such as activation of multidrug efflux pumps in response to antibiotic exposure and impaired permeability due to porin mutations. However, all types of resistance mechanisms lead MDR-GNB infections MDR-GNB infections are associated with longer hospital stays and life-threatening severe infections. In this review, we aimed to present current data of carbapenemases.

Keywords: Carbapenem hydrolyzing enzymes, multidrug-resistant gram-negative bacilli

Karbapenemlere karşı gelişen başlıca direnç düzenekleri aşağıda özetle belirtilmiştir: (i) porin kaybı sonucu azalmış zar geçirgenliği, (ii) antibiyotik atılımını sağlayan dışatım pompası etkinleşmesi, (iii) karbapenemazların (karbapenem yıkıcı enzimler) ortaya çıkışı. Bütün bu nedenler, bu antibiyotiklerin kullanımının sınırlandırılması ve karbapeneme dirençli gram-negatif çomak (KD-GNÇ) tanımının ortaya çıkmasına yol açmıştır (2,3).

Karbapenemazlar ilk olarak 1990'lı yıllarda Enterobacteriaceae ailesinde olan ve olmayan etkenler için tanımlanmış, çok hızlı yayılım göstererek günümüzde bütün dünyada büyük

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Ayşe Karaaslan

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

E-mail: akaraaslan78@gmail.com

©Telif Hakkı 2017
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric
Infectious Diseases Society -Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

Tablo 1. Karbapenemazların sınıflaması

	Karbapenemaz	En sık bulunduğu etken	Gen yerleşimi
A sınıfı Karbapenemazlar	SME-1, SME-2, SME-3	<i>S. marcescens</i>	Kromozom kökenli
	IMI-1, IMI-2	<i>E. cloacae</i>	Kromozom kökenli
	NMC	<i>E. cloacae</i>	Kromozom kökenli
	KPC-1, KPC-2, KPC3, KPC-4	<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. freundii</i>	Plazmid
	GES-2, GES-4, GES-5, GES-6	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Plazmid
B sınıfı Karbapenemazlar	IMP (Imipenemases)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Plazmid
	VIM (Verona integro metalo- β -lactamase)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Plazmid
	SPM-1 (Sao Paulo metalo- β -lactamases)	<i>P. aeruginosa</i>	Plazmid
	GIM (German imipenemase)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>E. cloacae</i>	Plazmid
	SIM-1 (Seoul imipenemase)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	Plazmid
	NDM (New Delhi metalo- β -lactamase)	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>A. baumannii</i>	Plazmid
D sınıfı Karbapenemazlar (en sık görülenler)	OXA-51	<i>A. baumannii</i>	Kromozom kökenli
	OXA-23, OXA-24/OXA40, OXA-48, OXA-58	<i>A. baumannii</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Plazmid

risk etmeni durumuna gelmiştir (4,5). Karbapenemazlar, Ambler moleküler sınıflamasına göre başlıca dört sınıfa ayrılmaktadır. A, C ve D sınıfı karbapenemazlar, etkin bölümlerinde serin aminoasiti içerirken, B sınıfı karbapenemazlar etkinlik için çinkoya gereksinim duyar, bu nedenle metallo-beta-laktamaz (MBL) adını da alır. Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardan, temelde A, B ve D sınıfı karbapenemaz üreten etkenler sorumludur (6).

A sınıfı karbapenemazlar: Bu sınıfta kromozomal (kromozom kökenli) olarak şifrelenen SME (*Serratia marcescens* enzimi), NMC (non-metalloenzim karbapenemaz) ve IMI (imipenem yıkıcı, hidrolize edici beta-laktamaz) enzimleri bulunur. Plazmidler aracılığıyla şifrelenen başlıca enzimlerse *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPC) ve Guiana extended spectrum (GES) bulunmaktadır.

B sınıfı karbapenemazlar (metallo-beta-laktamaz): Doğal üretilebilen MBL'ler olduğu gibi, türler arasında plazmidler aracılığıyla aktarılan enzimler de bulunmaktadır. IMP, VIM, GIM, SPM, SIM ve NDM-1 (New Delhi metallo-beta-laktamaz-1) enzimleri bu sınıftadır.

D sınıfı karbapenemazlar: Öncelikle oksasilini yıktıkları için OXA-tip enzimler olarak da bilinirler. OXA kümesinde 100'den çok enzim olmakla birlikte, kromozom kökenli olarak şifrelenen OXA-51 ve plazmidlerle taşınabilen OXA-23, OXA-24/OXA40, OXA-48, OXA-58 en bilinenleridir (7).

Karbapenemazlar yaygın olarak kullanılan moleküler sınıflamanın yanında hedefin yıkımı ve engellenmesi özelliklerine göre işlevsel olarak da sınıflandırılır. Karen Bush sınıflamasına göre karbapenemazlar 2f, 2d ve 3 kümeleri olarak ayrılır (8). Tablo 2'de bu sınıflamanın özellikleri gösterilmiştir.

Karbapenemazların Dağılımı

A sınıfında bulunan KPC ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, B sınıfı MBL'ler ise Uzak Doğu'da saptanmıştır (9, 10). D sınıfı OXA tipi beta-laktamazlar özellikle Avrupa için sorun oluştursa da, bugün için bütün karbapenemazların dünyanın birçok bölgesinde belirlendiği söylenebilir.

KPC, ABD'de en sık karşılaşılan karbapenemazdır. İlk kez 1990'lı yıllarda Kuzey Carolina'da belirlenmiş, 2010 yılında 36 eyalette saptandığı bildirilmiştir (11,12). KPC bugün için Avrupa, Asya ve Güney Amerika'da birçok ülkede saptanmıştır. MBL'ler ilk kez 1991 yılında Japonya'da gösterilmiş, sonrasında Tayvan, Singapur, Kore, Hong Kong, Çin, Brezilya ve Kolombiya'da saptanmış, Avrupa'da birçok ülkede ve ABD'de tanımlanmıştır (10). Son yıllarda özellikle artan sıklıkta görülen bir MBL olan NDM-1 ilk kez 2009'da Hindistan'da hastaneye yatan işveçli bir hastada saptanmıştır. Sonrasında hızlı bir yayılım göstermiş, Asya, Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da birçok yerde belirlenmiştir (13). Oksasilinazlar, özellikle Avrupa'da görülmekle birlikte, Asya, Avustralya ve ABD'de birçok yerde gösterilmektedir.

Tablo 2. Karbapenemazların hedefin yıkımı ve engellenmesi özellikleri

Moleküler sınıf	İşlevsel küme	Enzim adı	Hedef yıkımı özelliği					Engellenme özelliği	
			Penisilin	1. SS	GSS	Aztreonam	Karbapenem	EDTA	Klavulanik asit
A	2f	NMC	+	+	+	+	+	-	+
		SME	+	+	±	+	+	-	+
		KPC	+	+	+	+	+	-	+
		IMI	+	+	+	+	+	-	+
		GES	+	+	+	-	±	-	+
B1	3	IMP	+	+	+	-	+	+	-
		SPM	+	+	+	-	+	+	-
		GIM	+	+	+	-	+	+	-
		VIM	+	+	+	-	+	+	-
D	2d	OXA	+	+	±	-	±	-	±

SS: Birinci kuşak sefalosporin, GSS: Geniş spektrumlu sefalosporinler.

Avrupa Hastalık Koruma ve Denetim Merkezi (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC) 2013 ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 verileri, ülkemizin karbapenemaz üreten etkenlerle ilgili verilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir. İlk OXA-48 enzimi *K. pneumoniae*'da 2003 yılında ülkemizde saptanmıştır (14). İlk OXA-48 enzimi taşıyan karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* salgını da 2008 yılında İstanbul'da bildirilmiştir (15). Ülkemizde erişkinlerde yapılan çalışmalara göre, OXA-48, *Enterobacteriaceae* ailesinin en sık saptanan karbapenemazıdır, IMP ve NDM-1 enzimleri de *K. pneumoniae*'da saptanmıştır (16, 17). *Acinetobacter baumannii* izolatlarında ise OXA-23 en sık yalıtılan direnç enzimi olup, onu sırasıyla OXA-58, OXA-24 ve GES izlemektedir (18-20). İraz ve arkadaşları, 23 karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa* izolatında VIM ve GES enzimlerini saptamıştır (21). Ülkemizde çocuk hastalardaki çalışmalar daha da sınırlıdır. İstanbul'da bir yenidoğan yoğun bakım biriminde sekiz hastada *Enterobacter cloacae*'da NDM-1 saptanmıştır (22). Bir çalışmamızda KD-GNÇ ile kolonize olan olan 176 çocukta, *Enterobacteriaceae*'da en sık OXA-48, psödomonaslarda en sık GES, *A. baumannii*'de en sık NDM ve OXA-23 yalıtılmıştır. Ayrıca bu çalışmada Türkiye'de *A. baumannii*'de ilk kez NDM enzimi saptanmıştır (23).

Avrupa Hastalık Önleme ve Denetim Merkezi 2015 verilerinde karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (KDE) 'ların giderek yaygınlaştığı bildirilmiştir. 2013 verilerinde toplam altı ülkede yaygın olarak görülme (endemik) durumu ya da bölgeler arası yayılım saptanmışken, 2015 verilerinde bu durum 13 ülkede belirlenmiştir. 2013 verilerinde NDM yalnızca İtalya ve İngiltere'de tek tek hastane salgınları bildirilmişken, 2015'te beş ülkede tekli hastane salgını, yedi ülkede bölgeler arası yayılım belirlenmiştir. Benzer biçimde OXA-48 de hızlı yayılım göstermiş, 2013'te yalnızca bir ülkede endemik durum gös-

terilmişken, 2015 verilerinde iki ülkede endemik durum, dört ülkede bölgeler arası yayılım gösterilmiştir (25).

Risk Etmenleri

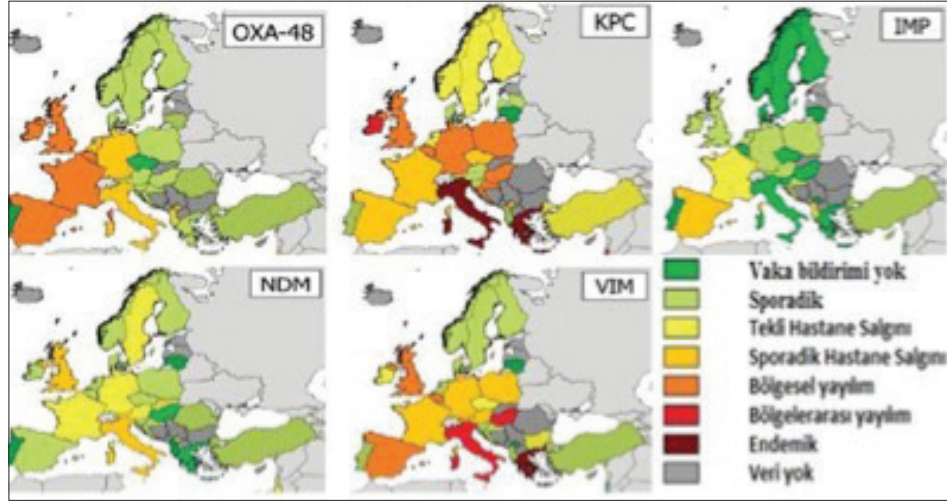
KD-GNÇ ile kolonizasyon ya da enfeksiyon gelişiminde karbapenem kullanımının önde gelen risk etmeni olduğu gösterilmiştir (26). Altta yatan bir hastalığın olması (diyabet, kö-tüdoğalı hastalık, organ aktarımı), yoğun bakım birimi yatışı, mekanik ventilatöre bağlı olmak, nazogastrik tüp kullanımı, uzamış hastane yatışı, idrar yolu ve toplardamar kateteri kullanımı da bilinen risk etmenleri arasındadır (27,28).

Ma ve arkadaşları, 4 günden uzun süren karbapenem kullanımını KD-GNÇ ile kolonizasyon için risk etmeni olarak bulmuştur (29). Kumar ve arkadaşları, mikrop karşıtı ilaç kullanımının çok olması ve uzun süreli ventilatör gereksinimini olması risk etmeni olarak saptanmıştır (30). Logan ve arkadaşlarının, çocuk hastalarda yapılan çalışmaları değerlendiren derlemede, uzun süre hastane yatışı, antibiyotik kullanım öyküsü ve invaziv gereç kullanımı risk etmeni olarak belirtilmiştir (31).

Ülkemizde bu konuda çocuk hastalarda yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Ulu Kılıç ve arkadaşları 2012'de karbapeneme dirençli *K. pneumoniae* ile kolonize olan olan 83 hastada karbapenem kullanımı ve öncesinde başka bir hastanede yatıyor olmayı kolonizasyon için risk etmeni olarak belirlemiştir (32). Bir çalışmamızda KD-GNÇ ile kolonize olan olan 176 hastada kolonizasyon için, karbapenem kullanımı, ampicillin kullanımı, bir yaşın altında olmak, nazogastrik tüp kullanımı, altta yatan süregen hastalığın olması ve cerrahi işlem geçirmek bağımsız risk etmeni olarak bulunmuştur (23).

Tanımlama

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü'nün (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 2010'da duyarlık değerlerinde yaptığı değişiklikler sonucunda, *Enterobacteria-*



Resim 1. Avrupa ülkelerinde karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*'de karbapenemaz dağılımları (Avrupa Hastalık Önleme ve Denetim Merkezi 2013 verilerinden alınmıştır) (24).

ceae için, duyarlık sınır değerleri ertapenem için $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, imipenem, meropenem ve doripenem için $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir (33). "European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" 2013 verilerinde ise imipenem ve meropenem duyarlık sınır değerleri $\leq 2 \text{ mg/L}$ olarak belirlenmiştir (34). Modifiye Hodge testi (MHT) karbapenemaz doğrulama testi olarak kullanılabilen, ancak tek başına yeterli olmayan fenotipik bir incelemedir. Kombinasyon disk yöntemi ticari olarak bulunabilmesi gibi üstünlükleri olan fenotipik bir testtir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tanımlamada kullanılan, genotipik, pahalı ve referans laboratuvarlarında kullanılan bir testtir (35).

Klinik

Karbapenemaz üreten etkenler, belirtisiz kolonizasyon ya da kan akımı, kateterle ilişkili, ventilatörle ilişkili, idrar dizgesi ve yara yeri enfeksiyonları gibi klinik enfeksiyona neden olabilir. Kolonize olan hastaların ne kadarının enfeksiyon geliştireceğiyle ilgili çok çalışma yoktur. Bu nedenle enfeksiyon gelişiminin öngörülmesi önceden kolay olmamaktadır.

Borrer ve arkadaşları ile Wiener-Weil ve arkadaşları KDE ile kolonize olan hastalarda enfeksiyon gelişim oranlarını, sırasıyla, %9 ve %5 olarak saptamıştır (28,36). Jung ve arkadaşları *A. baumannii* ile kolonize olan hastalarda enfeksiyon oranını %54 gibi yüksek oranda belirlerken, iki çalışmada *P. aeruginosa* ile kolonize olan hastalarda enfeksiyon gelişmediği görülmüştür (37-39).

Ulu Kılıç ve arkadaşlarıncı kolonize olan çocuk hastalarda enfeksiyon gelişme oranı %3.4 olarak saptanmış, klinik hastalığı, sırasıyla bakteremi, idrar yolu enfeksiyonu ve yumuşak doku enfeksiyonu oluşturmuştur (32). Bir çalışmamızda enfeksiyon oranı benzer biçimde %3.4 olarak saptanmış, klinik enfeksiyon olarak, bakteremi ve idrar yolu enfeksiyonu gelişmiştir (23).

Tedavi

Karbapenemaz üreten etkenlerle gelişen enfeksiyonların en uygun tedavisi kesin değildir. Aztreonam ve fosfomisin, tekli olarak, KD-GNÇ ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde seçenek olabilir, ancak toplardamar yoluyla kullanılabilen biçimlerinin bulunmasının birçok bölgede sorun oluşturması, aztreonamla ilgili yeterli veri olmaması ve fosfomisin idrar yolu enfeksiyonu tedavisi için sınırlı kalması kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Çalışma temelinde, KD-GNÇ ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde, meropenemin uzamış infüzyonunun kombinasyon tedavisiyle kullanımı, tigesiklin kullanımı, rifampin ya da aminoglikozidlerin kombinasyon tedavisiyle kullanımı bildirilmiştir (40,41). Bugün için birçok çalışma sonucunda, KD-GNÇ ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Kombinasyon tedavisi verilmesindeki amaç, mikrop karşıtı açılımı genişletmek, in vitro gösterilen sinerji etkisinden yararlanmak ve tedavi sırasında gelişebilecek direncin önüne geçmektir. Sinerji etkisi, tek ilacın bakteriy öldürücü etkinliğine karşı, iki ilacın birlikte kullanımıyla 2 log artmış bakteriy öldürücü etkinlik demektir ve KD-GNÇ tedavisinde önemi büyüktür (42,43). Çalışmamızda da, KD-GNÇ ile kolonize olan 176 hastanın altısında enfeksiyon gelişmiş, hastaların dördü kolistin ve meropenem kombinasyon tedavisi, idrar yolu enfeksiyonu olan iki hastada antibiyotik duyarlık sonuçlarına göre siprofloksasinle başarıyla tedavi edilmiştir (23).

İtalya'da 125 KD-GNÇ enfeksiyonlu hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada, ölüm oranı, tek ilaç alan hastalarda %54, ikili ilaç (kolistin + tigesiklin) alan hastalarda %30, üçlü ilaç (tigesiklin + kolistin + meropenem) alan hastalarda %12.5 olarak saptanmıştır (44). Qureshi ve arkadaşlarının ABD'de iki merkezde yaptığı çalışmada, ölüm oranı, kolistin ya da tigesiklinin kullanıldığı tek ilaçlı tedavide %66 iken, kolistin ya da tigesiklinin karbapenemle birlikte kullanıldığı tedavide %12'ye

düşmüştür (45). Hindistan'da KD-GNÇ ile kan akımı enfeksiyonu gelişen 42 hastanın değerlendirildiği ve farklı tedavilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kolistin karbapenemle birlikte kullanımında, tedavinin %100 başarıyla sonuçlandığı bildirilmiştir (46).

Çocuklarda tigesiklin kullanımı çok sınırlı olduğundan, kullanımındaki en önemli ilaç kolistindir. Bugün için çocuk hastalarda kolistin eşikli tedaviyle verilmesinin KD-GNÇ ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde birincil seçenek olduğu söylenebilir.

Denetim Önlemleri

KD-GNÇ ile kolonize olan ya da enfeksiyonlu hastalara temas izolasyonu uygulanmalıdır. Akılcı antibiyotik kullanımı, invaziv gereçlerin en az kullanımına dikkat edilmesi ve el temizliği gibi standart önlemler de önemsenmelidir. Çalışmamızda olduğu gibi KD-GNÇ ile enfeksiyonu olan hastaların gözlenmesi durumunda rektum kolonizasyonu taramasıyla kümeleme yapılabilir, hastalık yayılımı önlenir (23).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir: AK, AS; Tasarım: AK; Veri toplanması ve/veya İşlemesi - AK; Yazıyı Yazan: AK; Kritik gözden geçirme - AS

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 2010; 38: 95-104. [CrossRef]
- Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med* 2012;18:263-72. [CrossRef]
- Paterson DL, Doi Y. A step closer to extreme drug resistance (XDR) in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2007;45:1179-81. [CrossRef]
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1151-61. [CrossRef]
- Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:147-51. [CrossRef]
- Bush K. Metallo-beta-lactamases: a class apart. *Clin Infect Dis* 1998; (Suppl 1): S48-53. [CrossRef]
- Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:373-83. [CrossRef]
- Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:223-32. [CrossRef]
- Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-36. [CrossRef]
- Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:147-51. [CrossRef]
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-61. [CrossRef]
- Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, et al. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2011;53:532-40. [CrossRef]
- Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-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;53:5046-54. [CrossRef]
- Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15-22. [CrossRef]
- Carrer A, Poirel L, Eraksoy H, Cagatay AA, Badur S, Nordmann P. Spread of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2950-4. [CrossRef]
- Alp E, Perçin D, Colakoğlu S, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary university hospital in Turkey. *J Hosp Infect* 2013;84:178-80. [CrossRef]
- Poirel L, Ozdamar M, Ocampo-Sosa A, Turkoglu S, Ozer GU, Nordmann P. NDM-1 Producing *Klebsiella pneumoniae* now in Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2784-5. [CrossRef]
- Keskin H, Tekeli A, Dolapçı İ, Öcal D. Molecular characterization of beta-lactamase-associated resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical samples. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48: 365-76. [CrossRef]
- Zeka AZ, Poirel L, Sipahi OR, et al. GES-type and OXA-23 carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* in Turkey. *J Antimicrobial Chemother* (JAC) 2014;69:1145-6. [CrossRef]
- Cicek AC, Saral A, Iraz M, et al. OXA- and GES-type beta-lactamases predominate in extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from a Turkish University Hospital. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:410-5. [CrossRef]
- Iraz M, Duzgun AO, Cicek AC, et al. Characterization of novel VIM carbapenemase, VIM-38, and first detection of GES-5 carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases in *Pseudomonas aeruginosa* in Turkey. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 78: 292-4. [CrossRef]
- Laurent Poirel, Yilmaz M, Istanbulu A, et al. Spread of NDM-1-Producing Enterobacteriaceae in a Neonatal Intensive Care Unit in Istanbul, Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;2929-33. [CrossRef]
- Karaaslan A, Soysal A, Altinkanat Gelmez G, Kepenekli Kadayifci E, Söyletir G, Bakir M. Molecular characterization and risk factors for carbapenem-resistant gram-negative bacilli colonization in children: emergence of NDM-producing *Acinetobacter baumannii* in a newborn intensive care unit in Turkey. *J Hosp Infect* 2016;92:67-72.
- European Center for Disease Prevention and Control. Carbapenemase-producing bacteria in Europe: interim results from the European Survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) project. Stockholm: ECDC; 2013.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Update on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe. Stockholm: ECDC; 2015.
- Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, et al. Risk factors for acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients. *Microb Drug Resist* 2005;11:165-9. [CrossRef]

27. Vasudevan A, Mukhopadhyay A, Goh EY, Li J, Tambyah PA. Risk factors for infection/colonization caused by resistant Gram negative bacilli in critically ill patients (An observational study of 1633 critically ill patients. *Prevent Med* 2013 (Suppl 57):S70-3. [\[CrossRef\]](#)
28. Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, et al. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control* 2012;40:421-5. [\[CrossRef\]](#)
29. Ma MS, Wang DH, Sun XJ, Li ZH, Wang C. Risk factors for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* colonization in neonates. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2014;16:970-4. [\[CrossRef\]](#)
30. Kumar A, Randhawa VS, Nirupam N, Rai Y, Saili A. Risk factors for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* blood stream infections in a neonatal intensive care unit, Delhi, India. *J Infect Dev Ctries* 2014;13:1049-54. [\[CrossRef\]](#)
31. Logan LK. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis* 2012;55:852-9. [\[CrossRef\]](#)
32. Ulu Kilic A, Alp E, Percin D, Cevahir F, Altay Kürkçü C, Ozturk A. Risk factors for carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* rectal colonization in pediatric units. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:1361-4. [\[CrossRef\]](#)
33. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 22nd Informational Supplement. CLSI Document M100-S22, CLSI, Wayne, PA (2012).
34. EUCAST. 2013. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.0, January 2013. www.eucast.org/clinical_breakpoints/ (accessed January 2, 2013)
35. Millillo M, Kwak YI, Snesrud E, Waterman PE, Lesho E, McGann P. Rapid and simultaneous detection of blaKPC and blaNDM by use of multiplex real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2013;51:1247-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Wiener-Well Y, Rudensky B, Yinnon AM, et al. Carriage rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospitalised patients during a national outbreak. *J Hospital Infect* 2010;74: 344-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Jung JY, Park MS, Kim SE, et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients with colonization in the intensive care unit *BMC Infect Dis* 2010;10: 228. [\[CrossRef\]](#)
38. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, et al. Nosocomial colonization due to imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* epidemiologically linked to breast milk feeding in a neonatal intensive care unit. *Acta Pharmacol Sin* 2008;29:1486-92. [\[CrossRef\]](#)
39. Ciofi Degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, et al. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infect Dis* 2014;14:494. [\[CrossRef\]](#)
40. Courter JD, Kuti JL, Girotto JE, Nicolau DP. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:379-85. [\[CrossRef\]](#)
41. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:1439-48. [\[CrossRef\]](#)
42. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:450-70. [\[CrossRef\]](#)
43. den Hollander JG, Horrevorts AM, van Goor ML, Verbrugh HA, Mouton JW. Synergism between tobramycin and ceftazidime against a resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain, tested in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:95-100. [\[CrossRef\]](#)
44. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55: 943-50. [\[CrossRef\]](#)
45. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2108-13. [\[CrossRef\]](#)
46. Shah PG, Shah SR. Treatment and outcome of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli blood-stream infections in a tertiary care hospital. *J Assoc Physicians India* 2015;63:14-8. [\[CrossRef\]](#)