

KLİMİK 2026

# Dünyada ve Türkiye’de Karbapenemaz Epidemiyolojisi

Okan Derin





## Şeffaflık bildirisi

- Son 36 ay içinde aşağıdaki kuruluşlarla konuşma ücreti/honoraria kapsamında finansal ilişki mevcuttur:
  - Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Pfizer
- Bu sunumla doğrudan ilişkili finansal destek bulunmamaktadır.
- Diğer finansal veya finansal olmayan çıkar çatışması yoktur.
- Bu sunumun hazırlanmasında yapay zekâ araçlarından destek alınmış, nihai içerik konuşmacı tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiştir.

## Sunum planı

- Tanımlar ve küresel yük
- Tarihsel süreç
- Türkiye’de karbapenemaz dağılımı, değişimi ve etkileri
- Özet
- Öneriler

## $\beta$ -Laktam Antibiyotiklere Direnç

- Beta laktamaz üretimi
- PBP modifikasyonu
- Azalmış permeabilite (porin kaybı)
- Dışatım (eflüks) pompaları

TABLE 18.1 Eight Major Mechanisms of Resistance by Antimicrobial Class

	$\beta$ -LACTAM	AMINO-GLYCOSIDE	CHLORAM-PHENICOL	MACROLIDE	SULFONAMIDE
Enzymatic inactivation	+++	+++	+++	+ (gram-negative)	-
Decreased permeability	+ (gram-negative)	+ (gram-negative)	+ (gram-negative)	++ (gram-negative)	-
Efflux	+	+	+	++	-
Alteration of target site	++	++	-	+++	++
Protection of target site	-	-	-	-	-
Overproduction of target	-	-	-	-	++
Bypass of inhibited process	-	-	-	-	+
Bind up antibiotic	-	-	-	-	-

+++, Most common mechanism; ++, common; + less common.

Federico Perez; Usha Stiefel; Robert A. Bonomo

[Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases](#), 18, 229-251.e4

## Direncin moleküler temeli

- Mikroevrim
- Makroevrim
- Horizontal gen transferi
  - Plazmidler: Horizontal ve vertikal geçiş
  - Transpoze edilebilen genetik elemanlar (transpozonlar, insersiyon dizileri)
  - DNA entegrasyon elemanları (lateral transfer-integron)

## $\beta$ -Laktamaz/Karbapenemaz Genlerinin Yayılım Mekanizmaları

- **Plazmid + konjugasyon:** tek bir gen, türler arası transfer (TEM-1  $\rightarrow$  4 farklı tür)
- **IncL/M plazmidi (pOXA-48a):** OXA-48'in İstanbul  $\rightarrow$  Akdeniz, Orta Doğu, Kuzey Afrika yayılımının aracı
- **İntegron + transpozon:** bla genleri aminoglikozid/sülfonamid dirençleriyle "tek paket" aktarılır  $\rightarrow$  çoklu ilaç direnci
- **Direnç adaları:** *A. baumannii* AbaR1  $\rightarrow$  86 kb içinde 52 direnç geni (CRAB MDR'nin yapısal nedeni)
- **Plazmid kalıcılığı:** antibiyotik kesilse bile yatay transferle popülasyonda kalır  $\rightarrow$  stewardship tek başına yetmez

Perez ve ark., Mandell Ch. 18 (2026); Pitout ve ark., CMR 2019; Fournier ve ark., PLoS Genet 2006; Lopatkin ve ark., Nat Commun 2017



## $\beta$ -Laktamazlar nasıl evrilir?

- **Nokta mutasyonu:** tek aminoasit değişimi  $\rightarrow$  yeni ilaca direnç (KPC-2  $\rightarrow$  KPC-33 [D179Y] = CZA direnci)
- **Substrat profili genişlemesi:** TEM-1  $\rightarrow$  ESBL  $\rightarrow$  karbapenemaz; aynı omurga, yeni hedefler
- **NDM-1'in dış membran çıpası:** OMV ile salınım  $\rightarrow$  antibiyotik hücreye varmadan hidroliz
- **OXA çeşitliliği:** OXA-48 (Enterobacterales) ve OXA-23 (*A. baumannii*) yapısal olarak farklı, ama aynı stratejiyi paylaşır
- **Yeni paradigma:** direnç artık ilaç klinik kullanımdan önce saptanabiliyor (CZA direnci 2008'de, klinik kullanım 2015'te)

## $\beta$ -Laktamazlar

- 1940: ilk "penisilinaz" E. coli'de — penisilin klinik kullanımıyla eş zamanlı
- 1960'lar: TEM-1 (hasta Temoniera'dan) → ampisilin direncinin küresel yayılımı
- SHV: K. pneumoniae'de kromozomal, ama TEM ile yapısal akraba

Sınıf	Aktif bölge	Örnek
<b>A</b>	Serin	TEM, SHV, CTX-M, <b>KPC</b>
<b>B (B1, B2, B3)</b>	Çinko ( $Zn^{2+}$ ) — MBL	<b>NDM, VIM, IMP</b>
<b>C</b>	Serin	AmpC
<b>D</b>	Serin	<b>OXA-48, OXA-23</b>

**TABLE 1** Terms and definitions used to describe carbapenem-resistant Gram-negative organisms

Term	Definition
Carbapenem-resistant organism (CRO)	An organism that is carbapenem resistant due to any mechanism, most commonly production of a carbapenemase, or a porin mutation or an efflux pump in conjunction with non-carbapenem hydrolyzing beta-lactamase production, such as extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) or AmpC beta-lactamases.
Carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i> (CRE)	<i>Enterobacterales</i> that test carbapenem resistant by any mechanism.
Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (CRPA)	<i>P. aeruginosa</i> that test carbapenem resistant by any mechanism.
Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAB)	<i>A. baumannii</i> complex that test carbapenem resistant by any mechanism.
Carbapenemase (CP)	Refers to a $\beta$ -lactamase enzyme that inactivates carbapenems through hydrolysis.
Carbapenemase-producing organism (CPO)	A Gram-negative organism that produces a carbapenemase.
Carbapenemase-producing <i>Enterobacterales</i> (CPE)	<i>Enterobacterales</i> that produces a carbapenemase.
CP-CRO or CP-CRE	A carbapenem-resistant organism (CRO) or carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i> (CRE) that is carbapenem resistant due to production of a carbapenemase.
Non-CP-CRO or Non-CP-CRE	A carbapenem-resistant organism (CRO) or carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i> (CRE) that is carbapenem resistant due to a mechanism other than production of a carbapenemase.

## Küresel Hastalık Yükü

*DSÖ 2024: Üç kritik öncelikli karbapenem dirençli patojen*

Enterobacterales

# CRKP

*En hızlı artan direnç sınıfı  
1,03 M ölüm (2021)*

*A. baumannii*

# CRAB

*>50.000 ölüm/yıl  
IC2 (ST2) küresel klon*

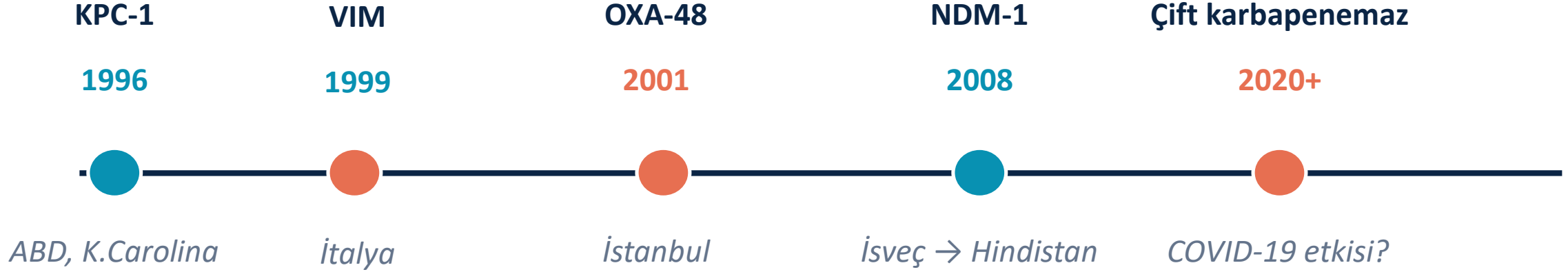
*P. aeruginosa*

# CRPA

*DTR fenotip artışı  
ST235 yüksek riskli klon*

**⚠ Karbapenem direnci, Gram-negatif bakteriler arasında en hızlı artan direnç sınıfıdır (GBD-AMR 2024).**

*Naghavi M ve ark., Lancet 2024;404:1199-1226 • DSÖ Öncelikli Patojenler Listesi 2024*



***Her dönem yeni bir enzim ailesi, yeni bir coğrafi merkez ve yeni bir yayılım mekanizması getirmiştir.***

## KPC ve Klonal Yayılım (1996–2005)

### KPC-1 / 1996

- ABD, Kuzey Carolina — bir *K. pneumoniae* izolatında ilk tanımlama.
- Klonal Grup 258 (CG258): ST258, ST11, ST512
- Yayılım: ABD kuzeydoğusu → İsrail, Yunanistan, İtalya
- *bla*KPC plazmidi: horizontal transfer.



Yigit H ve ark., *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(4):1151-1161 ([DOI](#)) Munoz-Price LS ve ark., *Lancet Infect Dis* 2013;13(9):785-796 ([DOI](#))

## OXA-48'in İstanbul'da Keşfi (2001)

2001

### İzolasyon

İstanbul'da bir *K. pneumoniae* 11978 suşundan izole edildi.

2004

### Karakterizasyon

Poirel ve ark., Sınıf D karbapenemazların hidroliz potansiyelini ilk kez gösterdi.

2006–  
07

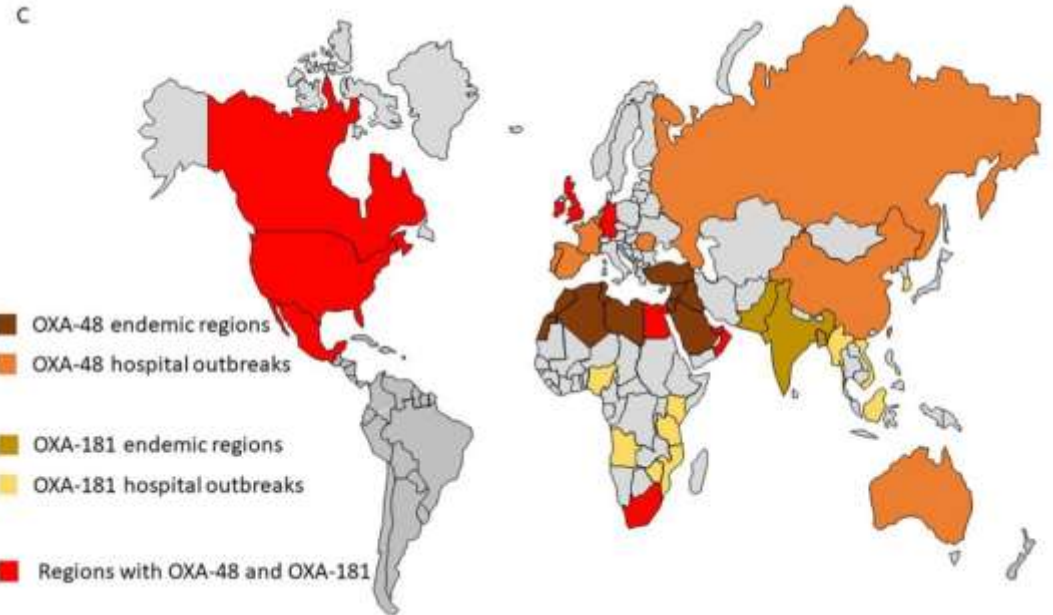
### Salgın

İstanbul, Ankara ve İzmir'de OXA-48 *K. pneumoniae* nozokomiyal salgını.

2010

### Plazmid

70-kb Incl/M tipi pOXA-48a: Türkiye → Lübnan, Mısır, Fransa, Belçika.



***Bu plazmid, Akdeniz havzası, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da OXA-48 endemisitesinin temel vektörü olmuştur.***

Poirel L ve ark., *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):15-22 ([DOI](#)) Carrër A ve ark., *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(3):1369-1373 ([DOI](#))  
Pitout JDD ve ark., *Clin Microbiol Rev* 2019;33(1):e00102-19 ([DOI](#))

## NDM ve Metallo- $\beta$ -laktamazlar (2008–2015)

- **New Delhi metallo- $\beta$ -laktamaz (NDM-1)**
  - 2008 — İsveç'e Hindistan'dan dönen bir hastada tanımlandı.
- **Yayılım:**  
Hint alt kıtası, Balkanlar, Orta Doğu  
→ seyahat ve sağlık turizmi ile Avrupa'ya.

### Türkiye'de Durum

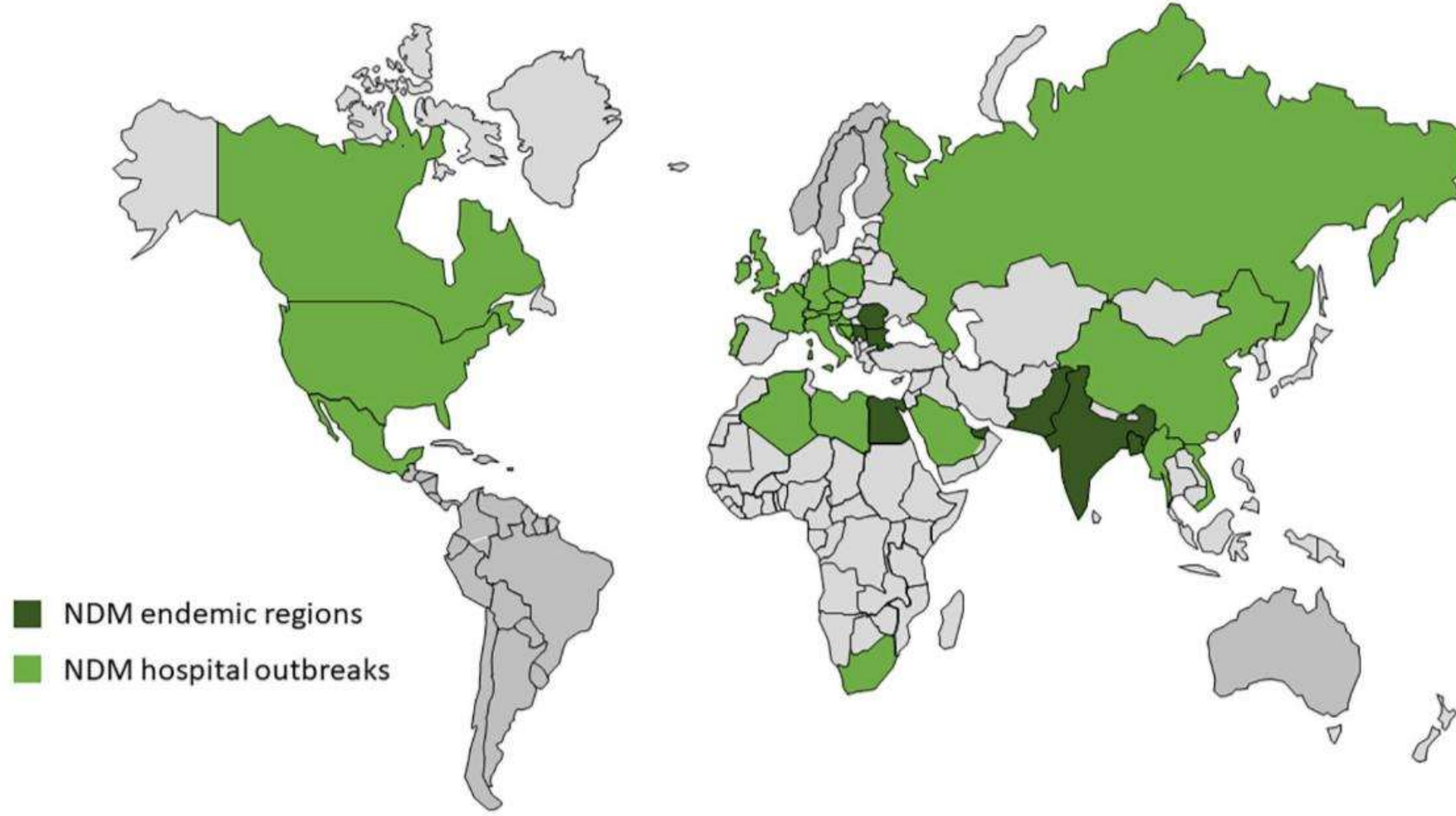
#### *OXA-48 + NDM-1 ko-ekspresyonu*

2013 — İlk eş zamanlı OXA-48/NDM-1 üretimi, Şanlıurfa kökenli (Kılıç & Baysallar, 2015).

İzleyen yıllarda OXA-48 ile ko-ekspresyon karakteristik Türkiye paterni oldu.

- **Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR.** *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):5046-5054 ([DOI](#))
- **Kılıç A, Baysallar M.** *The First Klebsiella pneumoniae Isolate Co-Producing OXA-48 and NDM-1 in Turkey.* **Ann Lab Med** 2015;35(3):382-383 ([DOI](#))

B



## Çift Karbapenemaz Çağı ve COVID-19

2020–2024: Epidemiyolojide kırılma noktası

### Pandemi sürecindeki itici güçler

- Uygunsuz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Uzamış yoğun bakım yatışları
- Enfeksiyon kontrolündeki aksamalar
- Özellikle Latin Amerika ve Karayipler'de artış

# 3,5x

KPC+NDM birlikte üretimi artışı  
(2018 → 2022, n=35 761 genom)

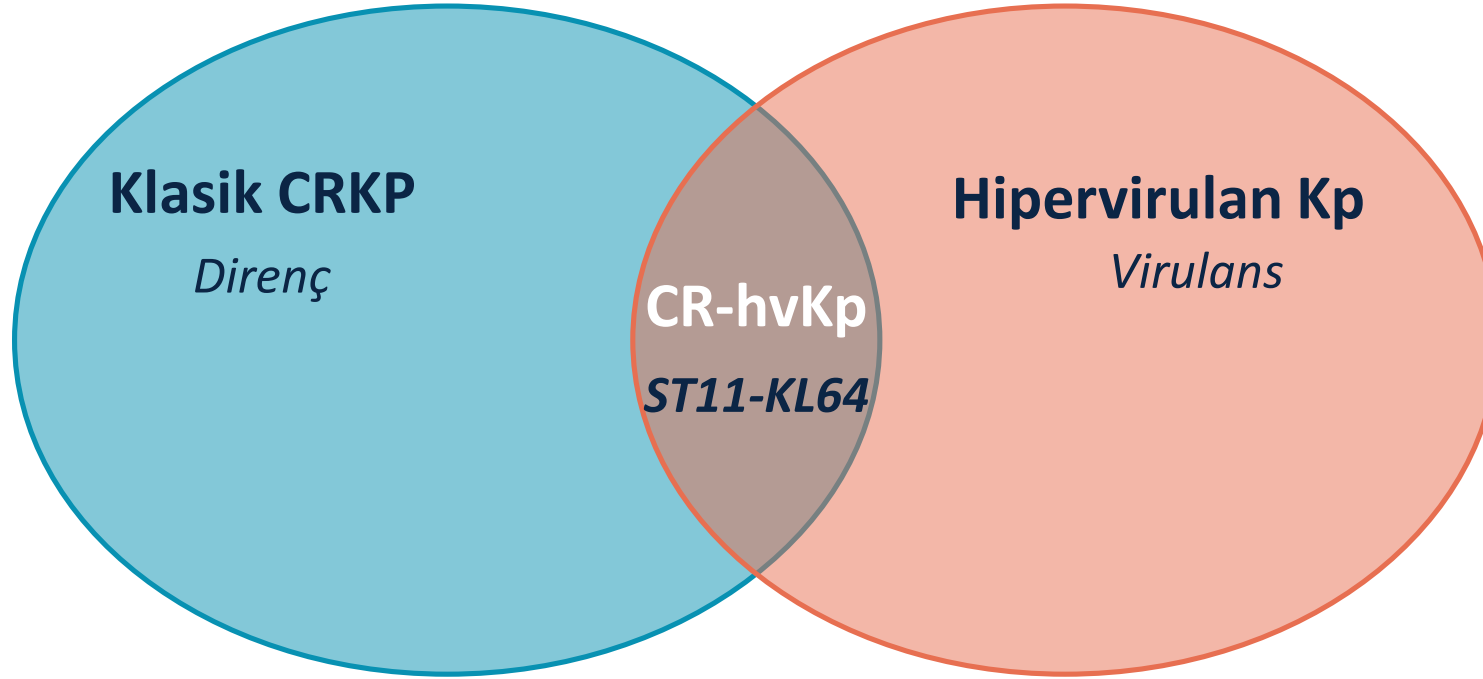
Vietnam, Ukrayna gibi bölgelerde çift karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* %29–47'ye ulaştı.

Rusya-Ukrayna savaşı: ST395 ve ST147 klonlarının OXA-48/NDM birlikte Avrupa yayılımı.

Sellera FP ve ark. *Lancet Microbe* 2024 (DOI: 10.1016/S2666-5247(24)00018-1) Thomas GR ve ark. *Emerg Infect Dis* 2022;28(11):1-8 (PAHO/WHO) Pham MH ve ark. *Lancet Microbe* 2023;4(4):e255-e263 Biedrzycka M ve ark. *Infect Dis Ther* 2025;14(2):401-419

## CR-hvKp

*Karbapenem dirençli hipervirulan K. pneumoniae*



*Direnç ve yüksek virulans aynı kökende bir araya geliyor (Mendes ve ark., 2023).*

Gu D ve ark. Lancet Infect Dis 2018;18(1):37-46. Mendes G ve ark. Front Microbiol 2023;14:1325077.

## **A. baumannii — CRAB**

**Baskın mekanizma: Edinilmiş karbapenemaz**

**OXA-23:** Küresel olarak en yaygın CHDL

**OXA-24/40, OXA-58:** Bölgesel varyantlar

**İntrinsik OXA-51:** Tüm *A. baumannii*'de var, ISAba1 ile aktive olabilir

**Baskın klon: IC2 (GC2) — ST2**

*Yıllık >50.000 ölüm (küresel)*

## **P. aeruginosa — CRPA**

**Baskın mekanizma: Karbapenemaz DEĞİL!**

**OprD porin kaybı:** En sık mekanizma

**MexAB-OprM efflux:** Aşırı ekspresyon

**AmpC mutasyonları:** Kromozomal

**Karbapenemazlar (VIM, IMP, GES):**

VIM (~%21) — küresel olarak en sık-

OXA-48-benzeri (~%20) — bölgesel-

IMP (~%14), KPC/NDM (~%7-8) — nadir-

**Yüksek-riskli klonlar:** ST235, ST111

**Klinik not:** Kolistin direnci ~%3

## Enterobacterales

*K. pneumoniae, E. coli*

### Birincil mekanizma

**Edinilmiş karbapenemaz  
(plazmid aracılı)**

Karbapenemazlar

**KPC • OXA-48 • NDM**

### İkincil/ek mekanizma

*Porin kaybı + ESBL  
(ikincil mekanizma)*

## *A. baumannii*

*Kompleks*

### Birincil mekanizma

**Edinilmiş karbapenemaz  
(OXA-tipi CHDL baskın)**

Karbapenemazlar

**OXA-23 • OXA-24/40 • OXA-58**

### İkincil/ek mekanizma

*İntrinsik OXA-51  
(ISAb1 ile aktive)*

## *P. aeruginosa*

### Birincil mekanizma

**Porin kaybı (OprD)  
+ Efflux (MexAB-OprM)**

Karbapenemazlar

**VIM • IMP • GES (daha nadir)**

### İkincil/ek mekanizma

*AmpC mutasyonları  
(kromozomal, baskın)*

Simner PJ & Pitout JDD, Clin Microbiol Rev 2024;37(4):e0005422

## ATLAS 2018–2021: En hızlı yayılan karbapenemaz

### OXA-232 (*K. pneumoniae*)

**%23,9** → **%56,0**  
2018 2021

1934 OXA-48 benzeri *Enterobacterales* izolatının %86,9'u *Klebsiella spp.*

### Varyant coğrafyası

**OXA-48**

Akdeniz + Orta Doğu

**OXA-181**

Hint alt kıtası + Sahra altı Afrika

**OXA-232**

Hindistan (baskın varyant)

**Yüksek riskli klonlar: ST147 • ST307 • ST15 • ST14**

## OXA-48 — tüm karbapenemazların %52,2'si (26 il, 28 hastane)

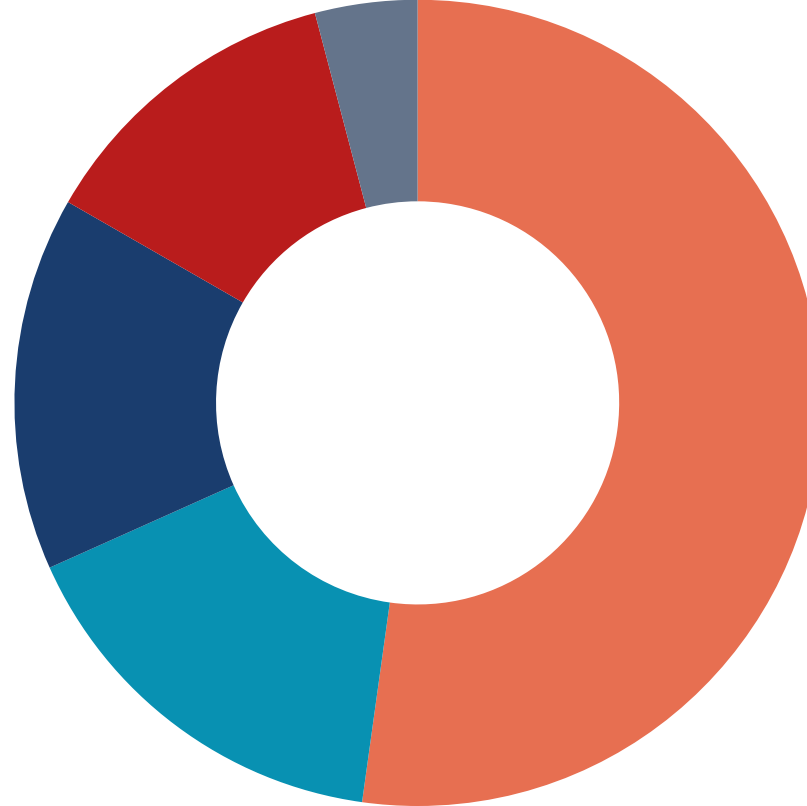
Karbapenem direnci

**%49,7**

493 izolat arasında  
(2019 yılı)

Türkiye'nin OXA-48-baskın profili

Karbapenemaz enzim dağılımı



- OXA-48 (%52,2)
- KPC (%16,1)
- NDM-1 (%15)
- OXA-48+NDM-1 (%12,6)
- Diğer (%4,1)

Süzük-Yıldız S ve ark., Mikrobiyol Bul 2021;55(1):1-16

## Türkiye'de Çift Karbapenemaz Sinyali

# %12,6

### OXA-48 + NDM-1 birlikte üretimi

*Türkiye'de tek başına ikinci en sık karbapenemaz profili*

*Süzük-Yıldız S ve ark., Mikrobiyol Bul 2021;55(1):1-16*

### Neden önemli?

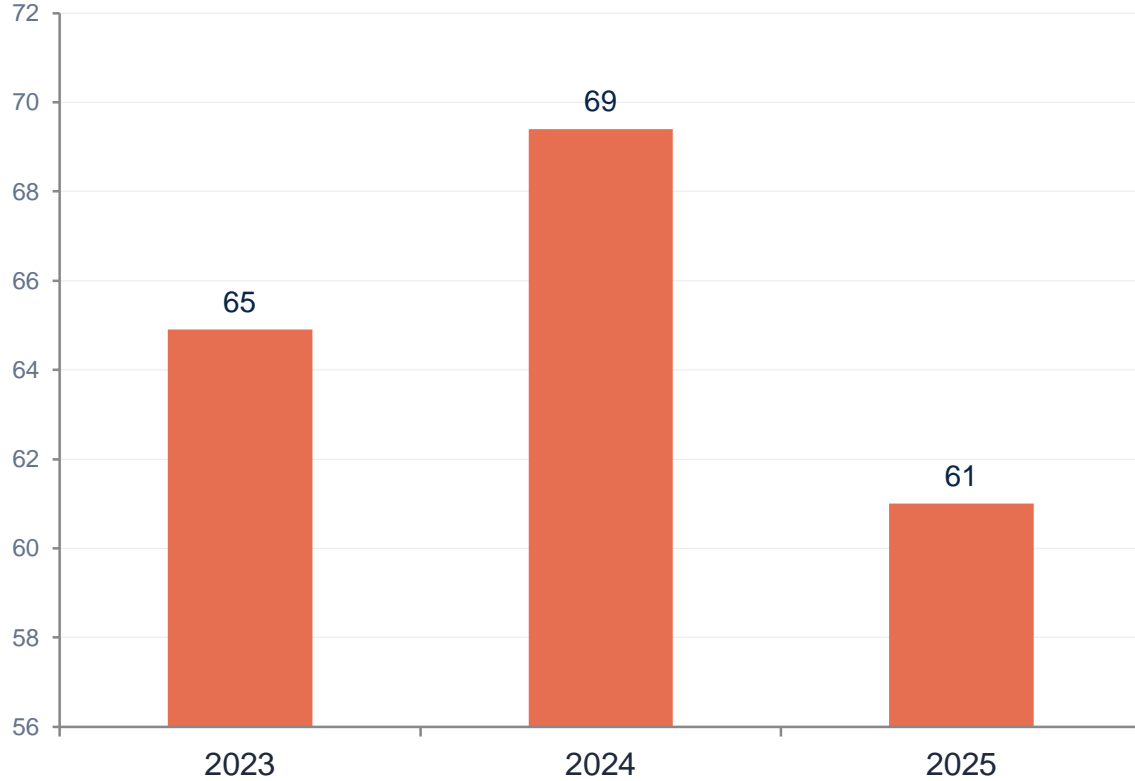
Çift karbapenemaz, CZA dahil birçok yeni ajanın monoterapisini etkisizleştirebilir.

### Ne söylüyor?

Türkiye, iki ayrı direnç ekosisteminin (OXA-48 ve NDM) kesişim noktasında.

## Üçüncü basamak, 2023–2025, 2376 *K. pneumoniae*

Yıllık CRKP prevalansı (genel %66,8)



### CRKP izolatlarında eşlik eden direnç

Tigesiklin	<b>%14,7</b>
Kolistin	<b>%23,0</b>
Fosfomisin	<b>%47,6</b>
Seftazidim-avibaktam	<b>%50,9</b>
Amikasin	<b>%66,8</b>

Mermer S, Çağlayan E. BMC Microbiol 2026;26(1):114.(DOI) .

## Avrupa çapında b6lgesel farklılaşma: EURECA çok merkezli prospektif sürveyans 2016-2018

**TR Türkiye**

*blaOXA-48 ST14*

**GR Yunanistan**

*blaKPC ST258/512*

**IT İtalya + İspanya**

*blaKPC ST258/512*

**RO Romanya + Sırbistan**

*blaOXA-48 ST101*

*Türkiye'nin klonal profili Avrupa'nın geri kalanından ayrışıyor.*

*Budia-Silva M ve ark., Nat Commun 2024;15(1):5092*

## İşler ve ark. — 187 hastalık kan akımı kohortu

**%75**

*Tüm OXA-48  
benzerlerinin payı*

**%31**

*OXA-232'nin  
OXA-48 benzerleri  
içindeki payı*

**%51**

*30 günlük mortalite  
(OXA-232 alt grup)*



OXA-232 büyük oranda ST2096 klonu üzerinde; genel kohort mortalitesinden (%44) belirgin yüksek.  
OXA-48-benzeri / NDM ko-üretici suşlar: %16

İşler B ve ark., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2022;41(5):841-847

## OXA-48 + KPC artışı ve yeni tehditler

İbik ve ark., 2023, Rize, 2017-2020, 32 izolat

En sık klon:

# ST101

Ardından: ST16 • ST307 • ST14 • ST147 • ST309 • ST377 • **ST395** • ST2096

Rize'de KPC: %46,8 oranında — OXA-48'i tamamlayan ikinci enzim



## İlk ST395 Salgını

*Karbapenem + kolistin çift dirençli K. pneumoniae*

Türkiye'de yükseliş gösteren yeni bir direnç fenotipi.

## CRE epidemiyolojisinin entegre yönetimi

1



### Ulusal moleküler sürveyans

*Tür ve varyant düzeyinde süreklilik*

2



### İnfeksiyon kontrolü

*Uygunluğun sürekli denetlenmesi*

3



### Hızlı tanı teknolojileri

*İmmünokromatografik lateral akım vb.*

4



### Antibiyotik yönetimi

*Yönetim programlarının güçlendirilmesi*

5



### Kurumsal uyum

*Klinik gerçeklik ↔ SUT uyumsuzluğu*



# Teřekkürler

okanderin@gmail.com