

# KARBAPENEM DİRENCİ TESPİTİNDE FENOTİPİK DİRENÇ TESTLERİ; ARTILAR-EKSİLER

**DOÇ. DR. NİSEL YILMAZ**

S.B.Ü. TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIBBİ MİKROBİYOLOJİ



Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlar en güncel sağlık sorunlarından biridir.



# Türkiye'deki Karbapenem Direnci



Table 5.46 Percentages of resistance for *E. coli* and *K. pneumoniae* among blood and CSF Isolates In Turkey, 2017

| Antibiotic (group)                    | <i>E. coli</i> |                | <i>K. pneumoniae</i> |                |
|---------------------------------------|----------------|----------------|----------------------|----------------|
|                                       | N              | Resistance (%) | N                    | Resistance (%) |
| Imipenem/meropenem (R) <sup>c</sup>   | 4321           | 3              | 3165                 | 32             |
| Imipenem/meropenem (I+R) <sup>c</sup> | 4321           | 4              | 3165                 | 38             |

Table 5.48 Percentages of resistance for *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. among blood and CSF Isolates in Turkey, 2017

| Antibiotic (group)                    | <i>P. aeruginosa</i> |                | <i>Acinetobacter</i> spp. |                |
|---------------------------------------|----------------------|----------------|---------------------------|----------------|
|                                       | N                    | Resistance (%) | N                         | Resistance (%) |
| Imipenem/meropenem (R) <sup>a</sup>   | 1552                 | 37             | 2540                      | 91             |
| Imipenem/meropenem (I+R) <sup>a</sup> | 1552                 | 44             | 2540                      | 92             |

# Karbapenem Direnç Mekanizmaları

## **Enterobacteriaceae**

Karbapenamaz (OXA, NDM)  
Sefalosporinaz + porin kaybı

## ***P. aeruginosa***

Porin kaybı  
Artmış eflüks  
Karbapenamaz (VIM)

## ***Acinetobacter spp.***

Sefalosporinaz + porin kaybı  
Karbapenamaz (OXA)



## Karbapenem Direnci Nasıl Oluşur?

- Genellikle **karbapenemaz** enziminin salınımı ile karbapenem moleküllerinin hidrolizi ile,
- Porin kaybı ya da
- Artmış efluks pompa fonksiyonu gibi mekanizmalar da karbapenem direncine yol açabilmektedir
- Bu mekanizmalar ertapenem >> meropenem veya imipenem

# Karbapenamazlar

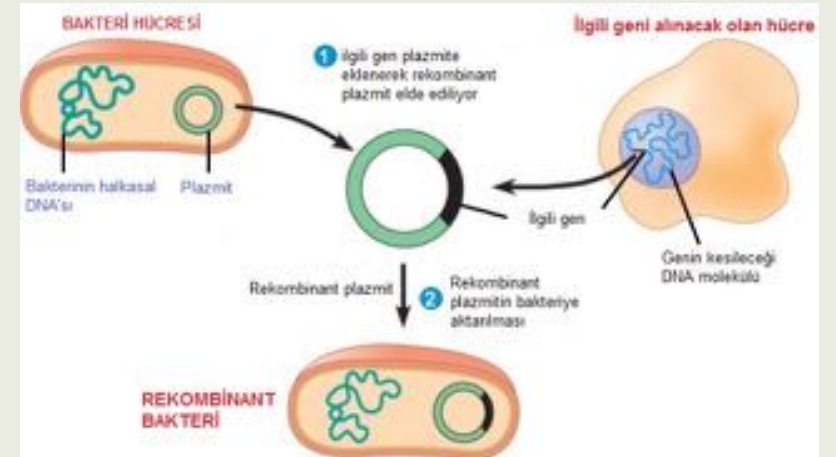
- Penisilinleri, çoğu olguda sefalosporinleri, belirli dereceye dek karbapenemleri ve monobaktamları hidrolize eden  $\beta$ -laktamazlar
- Karbapenamazlar, Ambler sınıflamasında A, B ve D sınıfı beta-laktamazları içeren geniş bir gruptur

## Karbapenemazlar

| Sınıf                                       | Enzim                        | En sık görülen tür   |
|---|------------------------------|--|
| Sınıf A                                     | KPC, SME, IMI, NMC, GES      | Enterobacteriaceae ( <i>P. aeruginosa</i> ;<br><i>Acinetobacter</i> daha az) |
| Sınıf B<br>(metallo- $\beta$ -<br>laktamaz) | IMP, VIM, GIM, SPM, IND, NDM | <i>P. aeruginosa</i><br>Enterobacteriaceae<br><i>Acinetobacter</i> spp.      |
| Sınıf D                                     | OXA                          | <i>Acinetobacter</i> spp.<br>Enterobacteriaceae<br>(OXA-48)                  |

# Karbapenamazların Önemi

- Karbapenemaz enzimleri ile ortaya çıkan dirençte asıl önemli konu, bu enzimleri kodlayan genlerin transfer edilebilen **plazmidler** üzerinde yer alması ve direncin bu plazmidler yardımı ile hızla aynı ve farklı türler arasında yayılabilmesidir







# Karbapenamazların Önemi

## Karbapenamazlar

### Önem

| Direnç mekanizmasının belirlenmesinin önemi          |       |
|--|-------|
| Antimikrobiyal duyarlılık kategorisi için gereklidir | Hayır |
| Enfeksiyon kontrolü                                  | Evet  |
| Halk sağlığı   | Evet  |

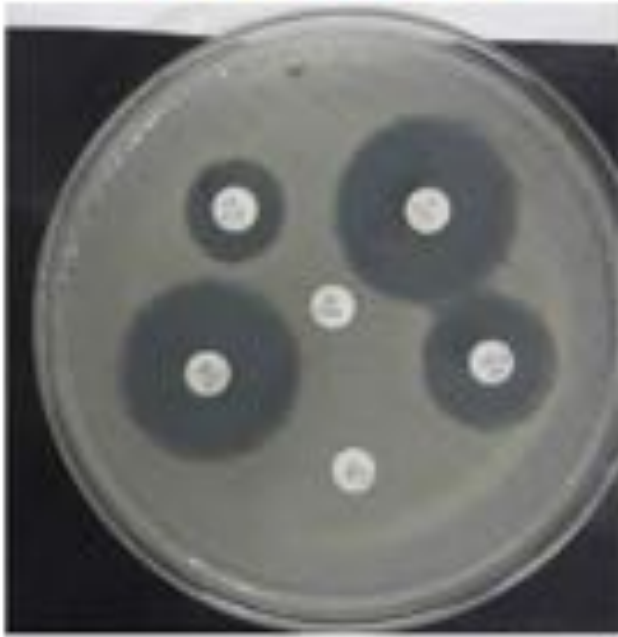
Giske CG *et al.* EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0 December 2013

## Karbapenamazların Önemi

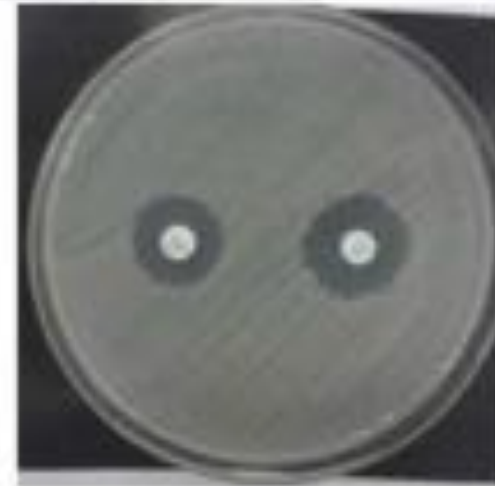
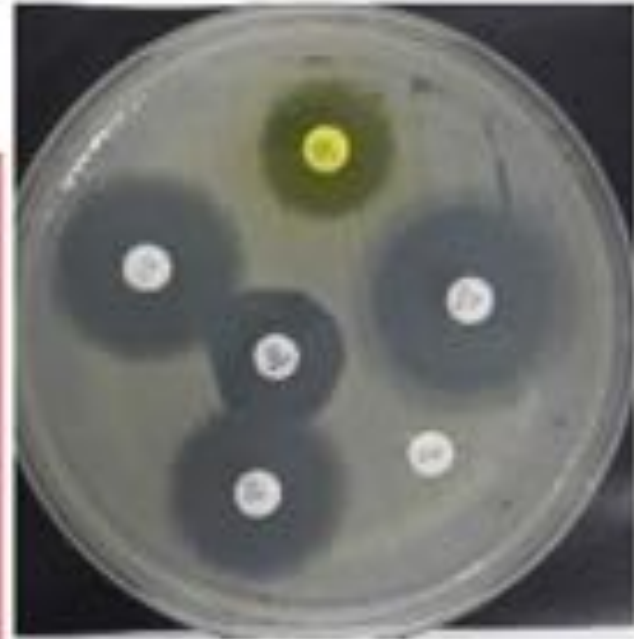
Bu nedenle karbapenemaz üreten izolatların **saptanması**,

- Hem tedavinin doğru yönlendirilebilmesi
- Hem de yayılımın önüne geçilebilmesi önem göstermektedir.

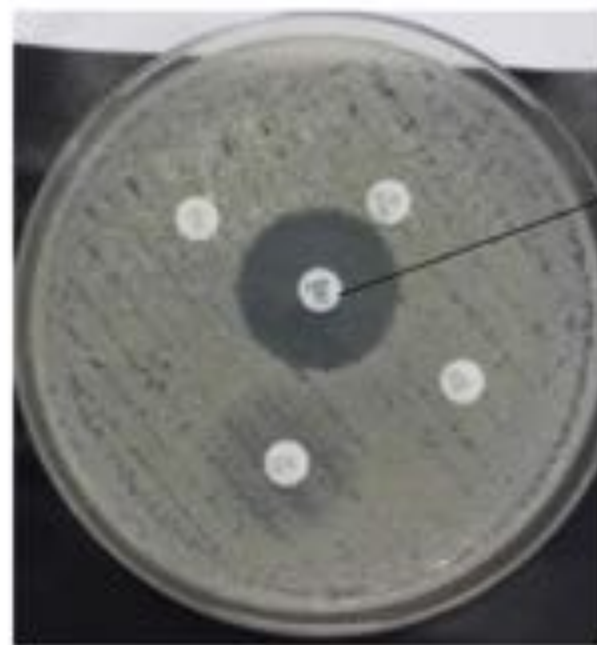
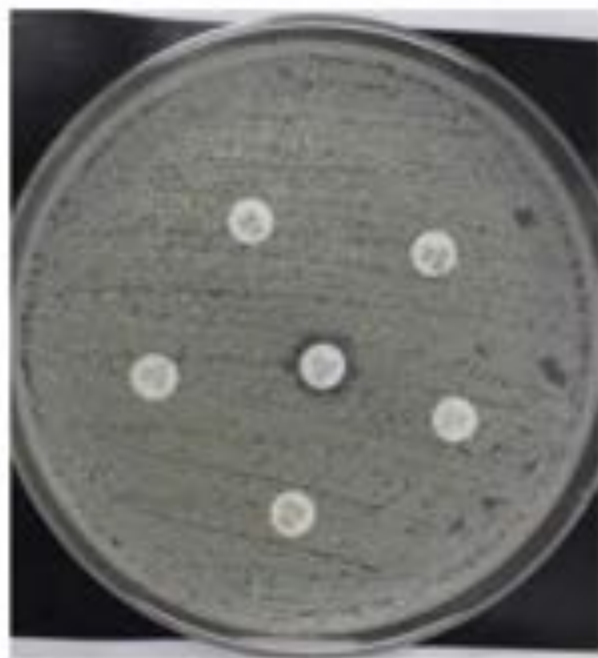




Amp-R  
AMC-R  
CZ- 12 mm  
CAZ-28 mm S  
CTX- 29 mm S  
ETP-12 mm R  
IPM- 12 mm R  
MEM-18 mm I  
FOS- 24 mm  
SXT-R  
GN- 26 mm



OXA-48



FOS

NDM



# EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

## EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve direnç özelliklerini saptama kılavuzu

Versiyon 2.0<sup>1</sup>

(Temmuz 2017)

<sup>1</sup>EUCAST Klinik ve/veya epidemiyolojik önemi olan direnç mekanizmaları ve özel direncin saptanması ART Komitesi tarafından Aralık 2015'de yayınlanmış olan versiyon 1,0 temel alınmıştır. İlk versiyonun yazarları da dahil olmak üzere yazarlar: Christian G. Giske (İsveç), EUCAST Yönetim Kurulu ve EARS-Net Koordinasyon Grubu; Başkan), Louis Martinez Martinez (İspanya), Rafael Canton (İspanya, EUCAST), Stefania Stefani (İtalya), Robert Skov (Almanya) Yuri Glupczynski (Belçika), Patrice Nordmann (Fransa), Mandy Wootton (Birleşik Krallık), Vvli Miragou (Yunanistan), Gunnar Skov Simonsen (Norveç, EARS-Net Koordinasyon Grubu), Helena Zemlickova (Çek Cumhuriyeti, EARS-Net Koordinasyon Grubu), James Cohen –Stuart (Hollanda) ve Marek Gniadkowski (Polonya).

Çeviri: Deniz Gür, Zeynep Gülay

### İçindekiler

#### Bölüm

1. Giriş
2. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae
3. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Enterobacteriaceae
4. Kazanılmış Amp-C üreten Enterobacteriaceae
5. Gram negatif basillerde polimiksin direnci
6. *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* izolatlarında karbapenem direnci
7. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*
8. Glikopeptidlere duyarlı olmayan *Staphylococcus aureus*
9. Vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*
10. Penisiline duyarlı olmayan *Streptococcus pneumoniae*



# KARBAPENEM DİRENCİ TESPİTİNDE

## GENOTİPİK TESTLER

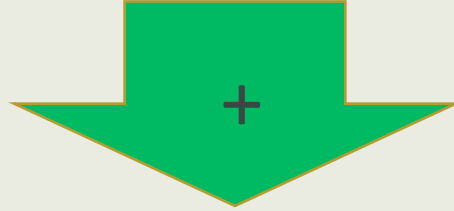
- Hızlı ve güvenilir;
- Yüksek maliyetli
- Uygun teknik altyapı gerektirdiğinden..

## FENOTİPİK TESTLER

Rutinde kullanılması  
önerilmekte

# FENOTİPİK TESTLER

KARBAPENAMAZ TARAMA TESTLERİ



KARBAPENAMAZ DOĞRULAMA TESTLERİ

# KARBAPENAMAZ TARAMA TESTLERİ

## 1. Karbapenemaz üretiminin taranacağı fenotipler

- İlk olarak karbapenemlere karşı **azalmış duyarlılık** fenotipi gösteren suşların belirlenmesi gerekir.
- Güncel EUCAST rehberi karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae'nın belirlenmesinde, direncin maksimum duyarlılıkta saptanmasını garantilemek için pozitif örneklerde **düşük klinik sınır değerlerinin** kullanılmasını önermektedir

# 1. Karbapenemaz üretiminin taranacağı fenotipler

Tablo-1. Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae için kinik sınır değerler ve tarama eşik değerleri (EUCAST)

| Karbapenem             | MİK (mg/L)       |                    | Disk difüzyon zonları (mm) (10 µg diklerle) |                    |
|------------------------|------------------|--------------------|---|--------------------|
|                        | S/I sınır değeri | Tarama eşik değeri | S/I sınır değeri                            | Tarama eşik değeri |
| Meropenem <sup>1</sup> | ≤ 2              | > 0.12             | ≥ 22  | <28 <sup>2</sup>   |
| Ertapenem <sup>3</sup> | ≤ 0.5            | > 0.12             | ≥ 25  | <25                |

✓ <sup>2</sup>Zon çapı 25-27 mm olan izolatlar ancak piperasilin tazobaktam ve/veya temosiline dirençli ise (temosilin özgüllük açısından daha iyidir) çalışılmalıdır.

✓ Meropenem zonu <25 mm ise karbapenemazlar açısından tarama mutlaka yapılmalıdır.

Rutin duyarlılık testlerinde karbapenem duyarlılığında azalma saptandıktan sonra, karbapenemaz varlığını göstermek için fenotipik doğrulama testleri uygulanmalıdır



# Hangi karbapenem ile test edelim?



ERTAPENEM

Duyarlılık iyi  
Özgüllük düşük  
(porin mutasyonları, GSBL  
ve AmpC tipi enzim  
varlığında)

MEROPENEM

Duyarlılık ve  
özgüllük dengesi  
açısından en iyi

İMİPENEM

# KARBAPENAMAZ DOĞRULAMA TESTLERİ

## **MEM ile inhibitörler arasındaki sinerji**

1. Kombinasyon Disk testi

## **MEM hidrolizine dayanan testler**

2. Biyokimyasal testler
3. Karbapenem İnaktivasyon Testi (CIM)
4. Maldi TOF MS

5. Lateral Akım Yöntemleri

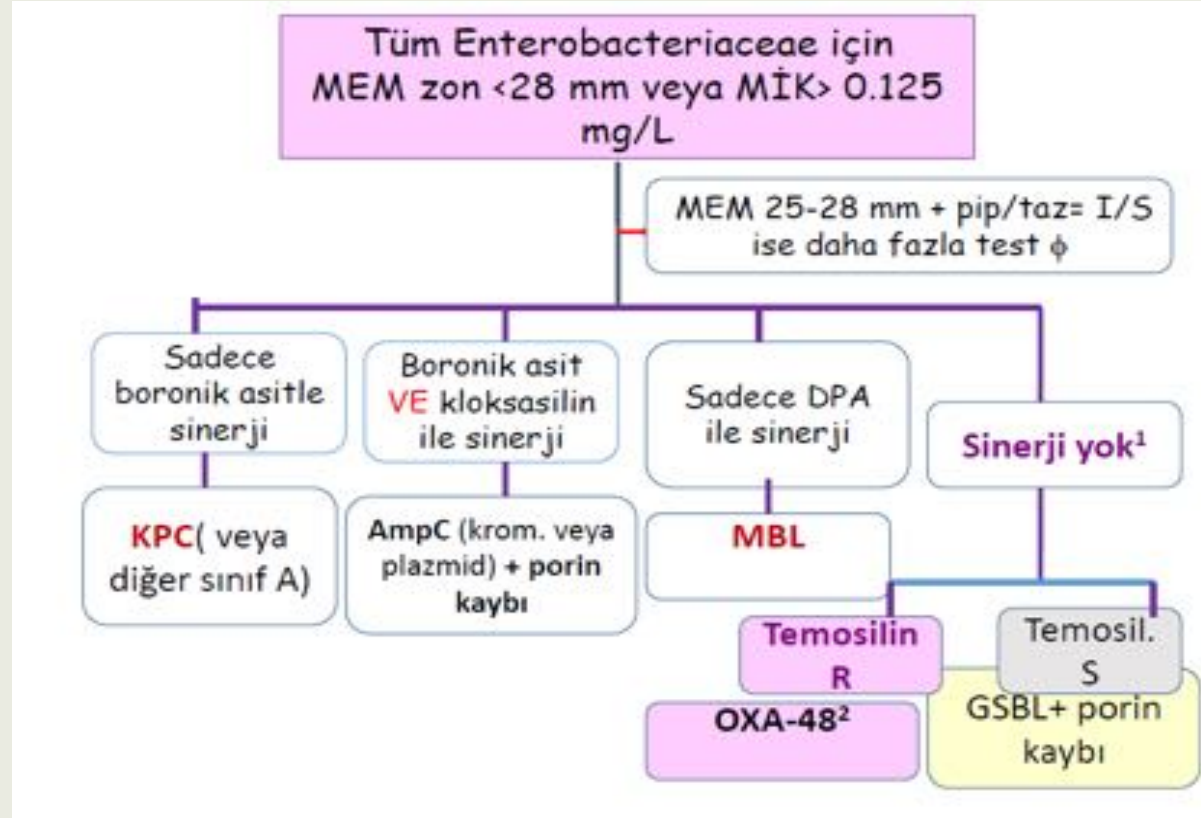
6. Kültür Bazlı Metodlar

7. Modifiye Hodge Testi

8. Otomatize Sistem

## 2. Kombinasyon Disk Testi

- Diskler veya tabletlerin meropenem yanı sıra çeşitli kimyasal maddeler içererek inhibisyon yapması mekanizmasına dayanır.



<sup>1</sup>Çeşitli karbapenemazların birlikteliği de sinerji görülmemesine neden olur (ör. MBL ve KPC birlikteliği). Genel olarak bu olgularda moleküler yöntemler kullanılır.

<sup>2</sup> Yüksek düzey temosilin direnci (MIC > 128 mg/L veya temosilin diski ile <11 mm zon: OXA-48 için fenotipik belirleyicidir.



## 2. Kombinasyon Disk Testi

**Tablo 2-** Disk veya tabletlerle uygulanan fenotipik testlerin yorumu

| B-laktamaz           | Meropenem (10µg) disk/tableti ile zon çapında artış |          |          |     | Temosilin<br>Mik>128mg/L<br>veya zon çapı<br>< 11 mm |
|----------------------|---|----------|----------|-----|--|
|                      | DPA/EDTA  | APBA/PBA | DPA+APBA | CLX |  |
| MBL                  | +   | -        | -        | -   | Değişken <sup>1</sup>                                |
| KPC                  | -   | +        | -        | -   | Değişken <sup>1</sup>                                |
| MBL+KPC <sup>2</sup> | Değişken  | Değişken | +        | -   | Değişken <sup>1</sup>                                |
| OXA-48-benzeri       | -   | -        | -        | -   | Evet   |
| AmpC+porin kaybı     | -   | +        | -        | +   | Değişken <sup>1</sup>                                |
| GSBL+porin kaybı     | -   | -        | -        | -   | Hayır  |

Kısaltmalar: MBL= Metallo-β-laktamaz, KPC= Klebsiella pneumoniae Carbapenemase, DPA= Dipikolinik asit, EDTA= Etilendiamintetraasetik asit, APBA= aminofenil boronik asit, PBA=fenil boronik asit, CLX= kloksasilin

<sup>1</sup>Temosilin sadece hiçbir sinerjinin gözlenmediği durumlarda OXA-48 üretimi ile GSBL+porin kaybının ayırt edilmesinde önerilir. Yüksek temosilin direnci OXA-48 enziminin saptanmasında iyi bir belirteç olarak önerilmiştir.

<sup>2</sup>İki inhibitörü (DPA veya EDTA +APBA/PBA) bir arada içeren tabletlerin kullanılmasını destekleyen sadece bir yayın bulunmaktadır. Ancak halen çok merkezli çalışmalar veya tek merkezde yapılmış çok sayıda çalışma sonuçları eksiktir. Bu fenotip Yunanistan dışında nadirdir ve karbapenemlere yüksek düzey dirence yol açar.



**Karbapenemaz doğrulama testi için EUCAST fenotipik yöntemi –  
Ticari kitler**

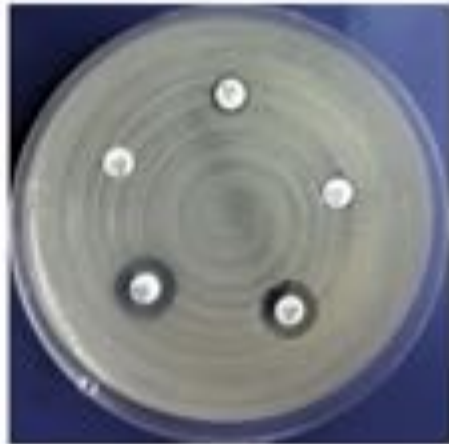
Hazır ticari kitler

Mast

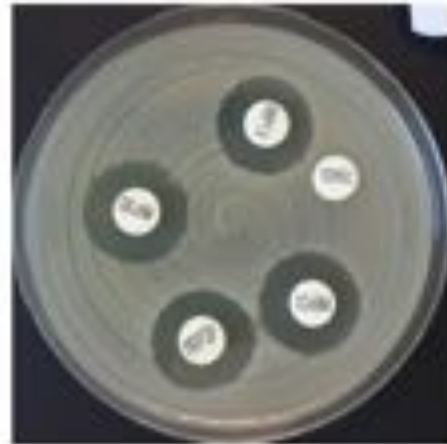
Rosco

Liofilchem

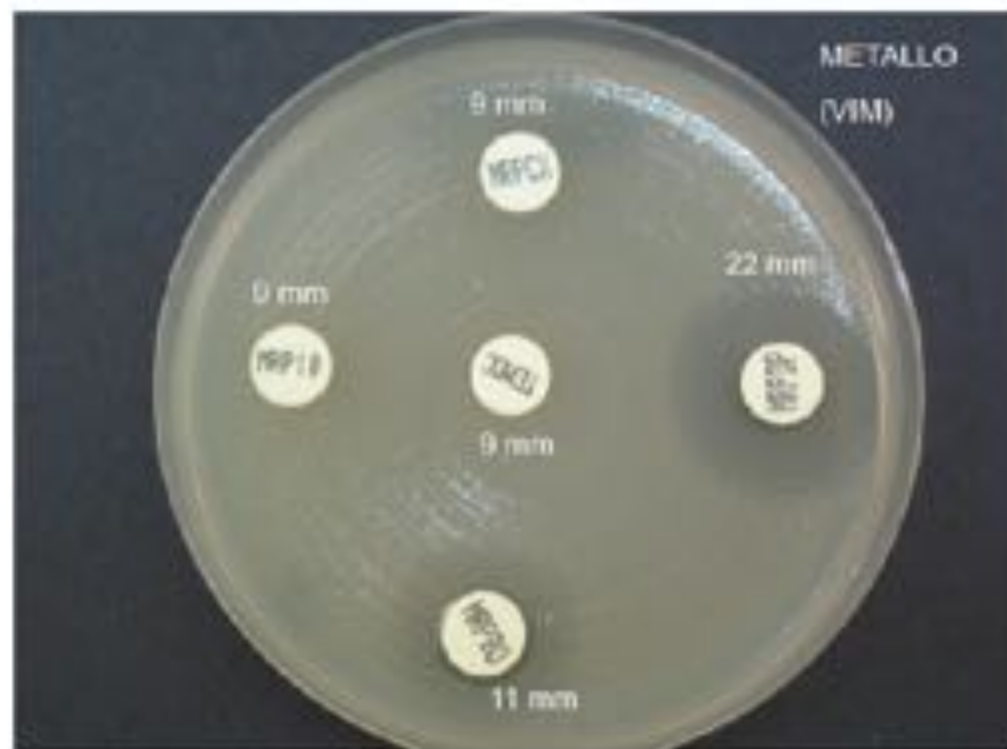
Bioanalyse\*



Mast diskleri

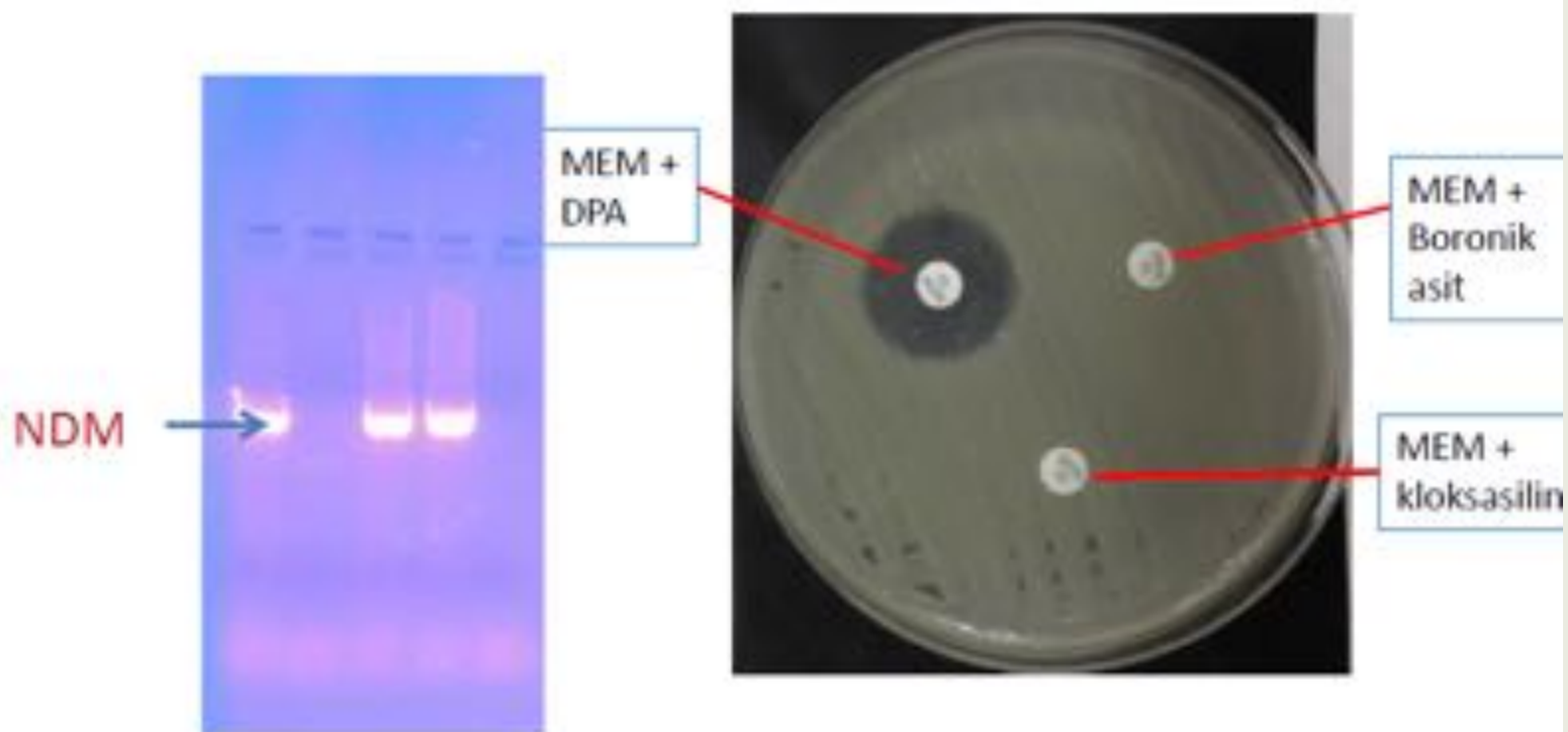


Rosco tabletleri



Mast, UK, Rosco Danimarka

## Hangi karbapenemaz?



## 2. Kombinasyon Disk Testi Artıları - Eksileri

- Kombinasyon disk yöntemi, ulaşılabilir, maliyeti düşük olması, çeşitli çalışmalarla valide edilmiş olması ve ticari olarak bulunabilmesi (Mast, ROSCO), duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek oluşu ve enzim sınıflandırılmasını sağlayan bir metot olması nedeniyle bazı **avantajlara** sahiptir
- Bu yöntemlerle ilgili temel **dezavantaj**, yapılması için 18 saat (pratikte bir gecelik inkübasyon) gerekmesidir. Bu nedenle de yeni hızlı yöntemler kullanıma girmiştir.



### 3. Biyokimyasal (kolorimetrik) Testler

Karbapenem hidroliz reaksiyonunun oluşturduğu pH değişikliğinin indikatör maddeler (fenol kırmızısı, brom-timol mavisi vb.) kullanılarak renk değişimi ile gösterilmesi esasına dayanan yöntemlerdir.

- **CarbaNP (Karbapenemase Nordmann-Poirel) testi**

- Testin çalışma prensibi, karbapenem hidrolizi sonucunda hızlı şekilde (< 2saat) fenol kırmızısı solüsyonunun kırmızıdan sarıya dönmesidir

### 3. Biyokimyasal (kolorimetrik) Testler

- Bu yöntemden geliştirilmiş bir ticari test de genel olarak, Enterobacteriaceae türlerindeki karbapenemazların saptanmasında, iyi bir performans göstermektedir.
- Bu testin yüksek duyarlılık ve özgüllükte olduğunu bildiren birçok yayın bulunmaktadır. Ancak, bazı yayınlarda mukoid koloniler ve OXA-48 üreticilerinde duyarlılığın düştüğü gözlenmiştir

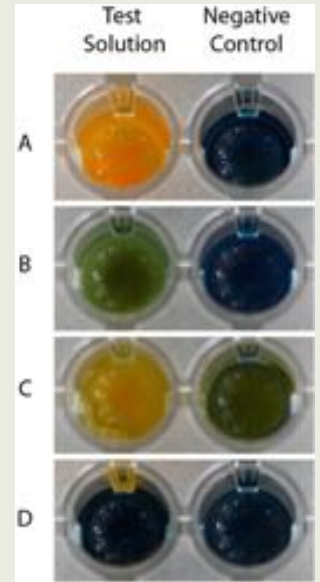


RAPIDEC® CARBA NP testi

### 3. Biyokimyasal (kolorimetrik) Testler

#### ■ Blue-Carba testi (BCT)

- CarbaNP testinin bir türevi olan bu test karbapenemaz üretimini gösteren bir başka hızlı (<2 st) testtir
- Önceden lizis yapılmadan doğrudan teste eklenen bakteri kolonilerinin **imipenemi** hidrolize etmesini; pH değişikliği oluşması ve bunun sonucunda indikatör olan brom timol mavisinin renginin değişmesi temeline dayanmaktadır.
- Yapılan bir çalışmada testin A ve B sınıfı enzimler açısından mükemmel duyarlılık gösterdiği; buna karşın OXA-48 enzimlerinin saptanmasında daha düşük performans sergilediği bildirilmiştir (*Pasteran F., et al. Evaluation of the Blue-Carba test for rapid detection of carbapenemases In gram-negative bacilli. J Clin Microbiol. 2015 ;53(6):1996-8.*)



### 3. Biyokimyasal (kolorimetrik) Testler

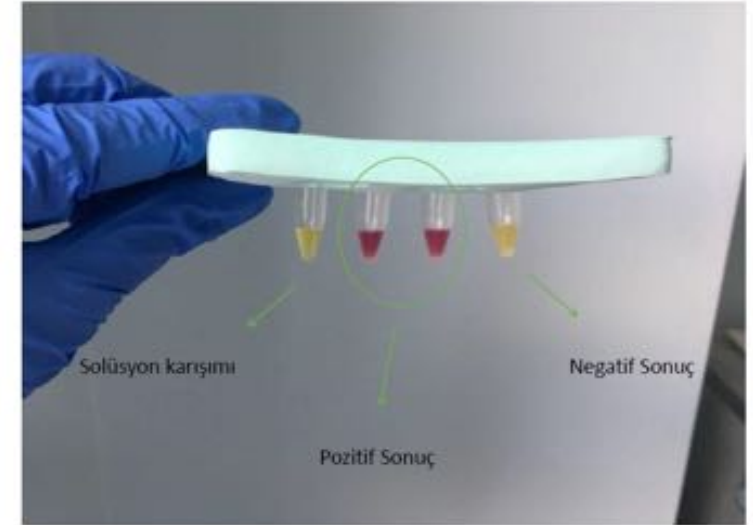
- **$\beta$ -CARBA testi** de yine < 2saatte sonuç verebilmektedir.
- Bu testte de 1-3 koloni test reaktifleri ile karıştırılmaktadır. Okumalar en fazla 30 dk inkübasyon sonunda yapılmalıdır.
- Bir çalışmada üretici tarafından önerilen 0.5 saatlik inkübasyon süresinin OXA-48 üreten izolatlar için çok kısa olduğu bildirilmiştir. Ancak değerlendirilen suş koleksiyonu çok kısıtlıdır ve testin performansının diğer biyokimyasal testlerle kıyaslanabileceği daha geniş bir çalışma önerilmiştir (Compain F, et al. Assessment of Carbapenem Resistance in Enterobacteriaceae with the Rapid and Easy-to-Use Chromogenic O-Carba Test. J Clin Microbiol. 2016;54(12):3065-3068)
- Bir başka çalışmada ise testin KÜE izolatlarında özellikle de OXA-48 üretenlerde çok iyi performans gösterdiği belirtilmiştir.



### 3. Biyokimyasal (kolorimetrik) Testler

- Ancak,  $\beta$ -CARBA testinin, A sınıfı karbapenemazlarını saptama performansının tekrar değerlendirilmesi gerektiği ve K1 aşırı üretimi gibi diğer beta-laktamazların varlığında yanlış pozitif sonuç alınabildiği hatırlanmalıdır .

#### B-Carba Test (Bio Rad)





AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Journal of  
Clinical Microbiology®

September 2018 Volume 56 Issue 9

## Rapid Detection of Carbapenemase Production Directly from Blood Culture by Colorimetric Methods: Evaluation in a Routine Microbiology Laboratory

Dalana de Lima-Morales,<sup>a</sup> Helena Ávila,<sup>a</sup> Tatiana Soldi,<sup>a</sup> Tanise Vendruscolo Dalmoim,<sup>a,b</sup> Larissa Lutz,<sup>c</sup> Valério Aquino,<sup>c</sup> Alexandre Prehn Zavascki,<sup>d</sup> Afonso Luis Barth<sup>a,b</sup>

Carba NP ve Blue Carba testleri: 61 simüle örnek (karbapenemaz +) ve 314 kan kültüründe denemiş

KAN KÜLTÜRÜ- 30 izolat PZR(+)  
Hızlı testler 24ünde (%80) pozitif (Süre 3-5 saat)  
Özgüllük %100- Hemen rapor edilebilir

KPC, NDM, IMP +  
kontrollerle %95  
pozitif  
OXA-48 ve GES-  
%65 pozitif

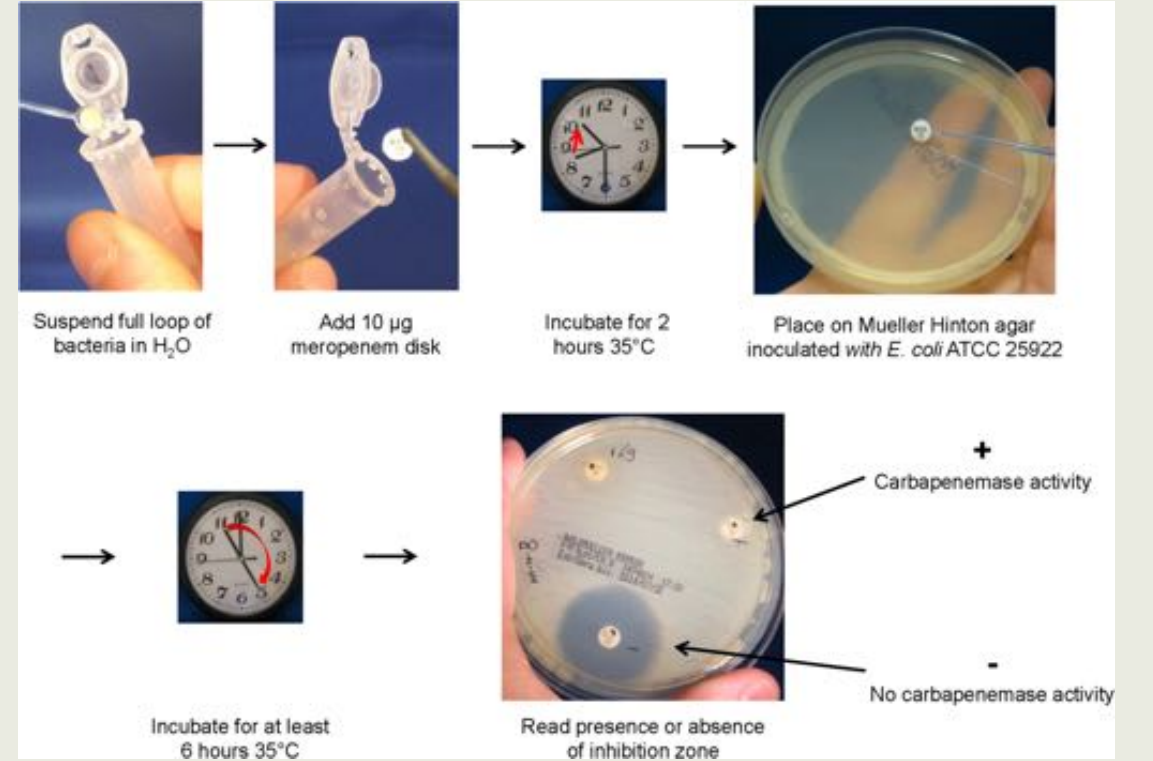
### 3. Biyokimyasal (kolorimetrik) Testler Artılar/Eksiler

- Düşük maliyetle, kısa sürede, yüksek duyarlılık ve özgüllükte sonuç vermektedir. Rutin laboratuvarlarda bu özellikleri ile kullanıma uygun olarak değerlendirilmektedir
- Ancak, tüm kolorimetrik ticari testlerde, sonuçların %3-5'i renk değişiminin “şüpheli” olması nedeniyle, yorumlanamamaktadır.
- Ayrıca, bazı karbapenamaz türlerini (OXA-48 gibi) saptamada yetersizlik olduğu unutulmamalıdır.
- Maliyeti: manuel hazırlama; >2\$, ticari formlar; 2,5-15\$ arası



## 4. Karbapenem İnaktivasyon Yöntemi (Carbapenem Inactivation Method; CIM)

- Bir karbapenemin bakteri süspansiyonu ile inkübasyonu sonucunda enzim aracılığıyla parçalandığını gösterme temeline dayanır.
- Meropenem diski, bir öze dolusu bakteri ile 2 saatlik inkübe edilir
- *E.coli* ATCC 25922 (meropeneme duyarlı suş) yayılmış Mueller- Hinton besiyerine yerleştirilmektedir.
- Enzimatik inaktivasyon oldu ise disk etrafında inhibisyon zonu oluşmamakta veya çok daralmaktadır

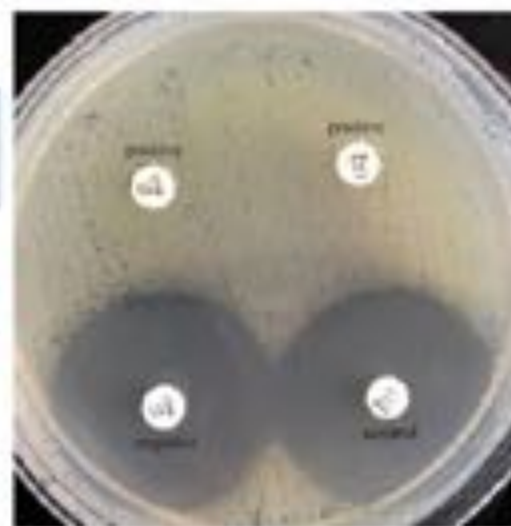


mCIM EUCAST v 2.0  
ve CLSI 2017-+



**BASİT CIM**  
(simple CIM)

KPC(+)  
K.pneumoniae



NDM(+)  
E.coli



Kanlı by.deki kolonilerden  
1-3ü imipenem diskine  
sürülür

VIM (+)  
P.aeruginosa  
"satellit üreme"



OXA-23 +  
A.baumannii  
"satellit üreme"

sCIM PZR sonuçları ile % 99,5, modifiye CIM ile %100 uyumlu

TABLE 4 | Comparison of sCIM and mCIM results for selected strains.

| Strain (n)                | Type of carbapenemase                     | sCIM zone diameter (mm) | mCIM zone diameter (mm) |
|---------------------------|---|-------------------------|-------------------------|
| Enterobacteriaceae (147)  | KPC-2, IMP-4, IMP-2, VIM-1, NDM-1, OXA-48 | 6                       | 6                       |
| <i>P. aeruginosa</i> (23) | VIM-1, VIM-2, VIM-4                       | 6                       | 6–12                    |
| <i>P. aeruginosa</i> (1)  | VIM-4                                     | 21*                     | 22                      |
| <i>P. aeruginosa</i> (1)  | IMP-4                                     | 6                       | 6                       |
| <i>A. baumannii</i> (52)  | OXA-23                                    | 6–20*                   | 21–24                   |
| <i>A. baumannii</i> (1)   | VIM-2                                     | 18*                     | 24                      |

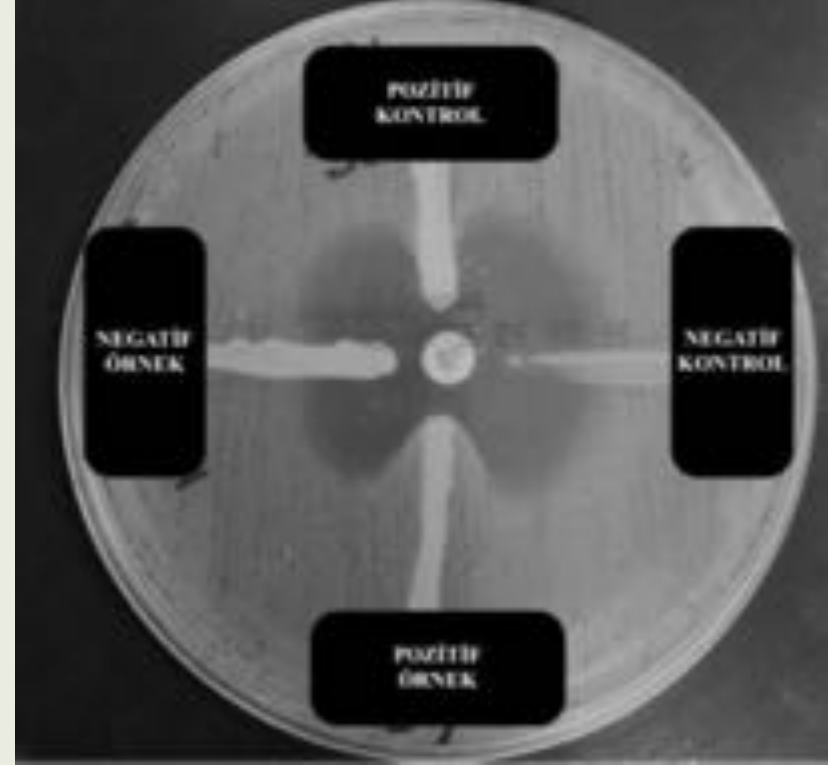
BAŞARILI BULUNMUŞ; doğrudan kan kültür izolatlarında da uygulanabilir

## 4. Karbapenem İnaktivasyon Yöntemi Artıları-Eksileri

- Basit, ulaşılabilir, ucuz ve kısa sürede hazırlanabildiği için iyi bir alternatif
- Duyarlılığı Carba NP ile benzerken, özgüllüğü daha düşük bulunmuştur. Carba NP çok kısa sürede sonuç verebilirken (10 dk-2 saat), CIM için en az sekiz saatlik inkübasyon (bazen bir gece) gerekmektedir
- Karbapenem inaktivasyon metodunda alınan bakteri miktarı, inkübasyon süreleri, disk içeriği, inhibisyon zon çapı gibi değişkenlerin standardize edilmeleri için çalışmalar gerekmektedir.
- Bu yöntemin temel dezavantajı sonuç alınabilmesi için en az 18 saat gerekmesidir.
- Maliyeti; <1 \$

## 5. Modifiye Hodge Testi (Yonca yaprađı testi)

- Karbapenemaz üreten suşların, testte kullanılan karbapenemi inhibe etmesi sonucunda indikatör suş olarak kullanılan duyarlı *E.coli* suşunun inhibisyon zonundaki değişikliği yorumlamayı esas alan bir testtir.
- Meropenem (10 µg) veya ertapenem (10 µg) diski, *E.coli* ATCC 25922 standart suşu
- Sonuçlar; 18-24 saat
- Ort. Maliyet; < 1.00 \$





## 5. Modifiye Hodge Testi (Yonca yaprađı testi)

- **CLSI**, karbapenemaz araştırılmasında MHT kullanımını önermektedir. MHT, Ambler sınıf A (KPC) ve sınıf D (OXA-48) karbapenemazları üreten enterobakteriyel izolatları saptamada üstün bir duyarlılığa sahiptir
- Bununla beraber **EUCAST** kılavuzu bu testin kullanımını düşük özgüllüğü, duyarlılığının optimalin altında olması ve değerlendirilmesindeki güçlkle gibi nedenlerle önermemekte, bunun yerine kombinasyon disk testi ve temosilin inhibisyon zon çapının değerlendirildiği inhibitör tabanlı testleri ya da “Carba NP” gibi biyokimyasal testleri önermektedir

## 5. Modifiye Hodge Testi Artıları-Eksileri

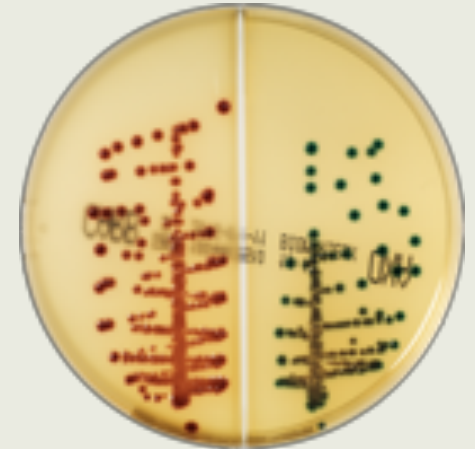
- Kolay kullanımı ve disk difüzyon testinde kullanılan malzemeler dışında ilave bir ekipman gerektirmemesi nedeniyle maliyeti düşük bir test olmakla beraber;
- Sonuçların yorumunun zor olması hem de duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle EUCAST tarafından önerilmemektedir.
- Duyarlılığı her karbapenemaz türünde aynı değildir. KPC ve OXA üreten suşlarda sonuçlar başarılı iken MBL üreten suşları saptamada duyarlılığın nispeten düşük, yanlış negatif. ESBL ve AmpC pozitif örneklerde yanlış pozitif.
- Bu test için de bazı yeni değişiklikler önerilmişse de bunların rutinde uygulanması zor ve zaman alıcıdır; ayrıca duyarlılık ve özgüllük ile ilgili tüm problemler de çözülememiştir.

## 6. Kültür bazlı metotlar

- **Kolonize hastanın hastalanmadan önce tespiti!**
- Karbapenemaz reten *Enterobacteriaceae* suşlarının neden olduğu infeksiyonların önlenmesinde, kontrolünde ve srveyansında **rektal taramalarla** kolonize hastaların hızlı tespiti ve izolasyonu önemli bir yer tutmaktadır
- CDC tarafından çeşitli tarama besiyerleri bu amaçla kullanılmaktadırlar
- Rektal sürüntü örneklerinden **triptik soy buyyonlu bir prosedürde**, sürüntü rneėi sıvıya konarak bir gece inkübasyon - daha sonra MacConkey agara ekim - bir gece inkübe edilir. Şüpheli koloniler ileri işlem yapılır
- **Direkt karbapenem disk yönteminde**, klinik örneklerin ekiminden sonra ekim sahalarına karbapenem diski konur. Inkübasyon sonrasında zon içinde üreyen dirençli koloniler değerlendirilir

## 6. Kültür bazlı metotlar

- **Kromojenik besiyerleri**; diğer bakterilerin üremesini inhibe eden spesifik ajanlar kullanılarak hazırlanmıştır. Klinik örneklerde ve rektal taramalarda hedeflenen kolonilerin rahatça seçilmesini sağlamakta, böylece karbapenemaz üreten bakterilerin saptanmasında subkültür ve pasajlamaya minimal gereksinimle zaman ve işlem basamaklarının kısaltılmasını hedeflemektedir.
- ChromID CARBA, SUPERCARBA, Brilliance CRE, CHROMagar KPC gibi besiyerleri mevcuttur.
- Duyarlılık ve özgüllükleri değişmektedir





## 7. Karbapenem hidrolizinin MALDI-TOF MS ile saptanması

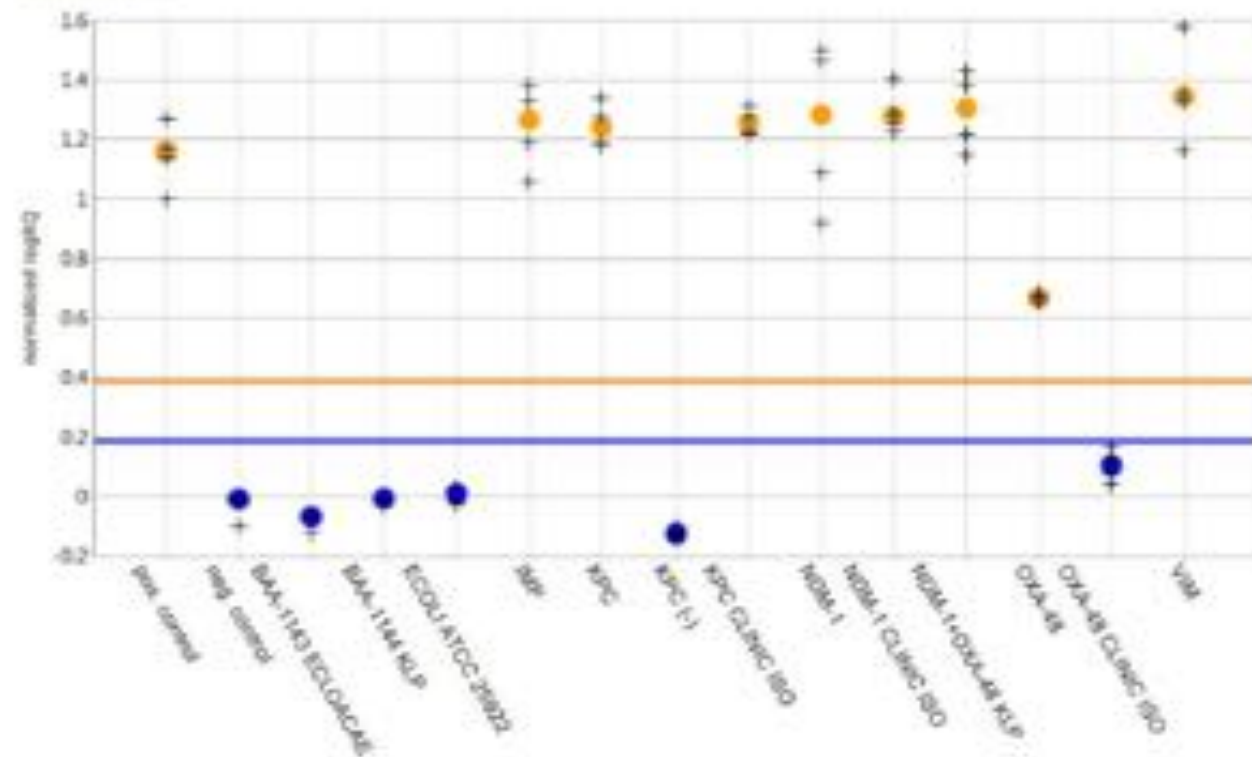
- MALDI-TOF MS (Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi), bakteri ve fungusların identifikasyonunda kullanılan yöntem
- Bakteride karbapenemaz varlığı durumunda karbapenem kullanılarak hidrolitik ürünlerin analizi sayesinde kısa sürede karbapenemaz üretimini saptayabilmektedir
- Değişik çalışmalarda, OXA-48 üreten izolatlar haricinde, bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü iyi bulunmuştur. OXA-48 ile ilgili problemin üstesinden gelmek için reaksiyona ek reaktif eklenmesi önerilmektedir
- Testlerin 1-4 saat arasında sonuçlanabilmesi, yüksek duyarlılık ve özgüllük, test süresinin kısa olması, dolaşım sistemi infeksiyonları gibi hayati infeksiyonlarda kan kültürü şişesinden kısa sürede direnç analizi yapabilme potansiyeli gibi bir çok avantajı var

# MALDI-TOF MS ile karbapenemaz aktivitesi saptanması

MEM

Δ controls + LM

■ No Resolubiliton



Şekil . STAR-BL testi ile meropenem antibiyotiği için gerçekleştirilmiş bir çalışmaya ait sonuç örneği

## 8. Lateral akım yöntemleri

- İmmünolojik reaksiyon temelli bu yöntemde, kromatografik kağıtta sabitlenmiş antikorla örnekte bulunan antijenin birleşmesi sonucu oluşan immün kompleks, kağıtta renk değişimi oluşturmakta ve böylece antijen ya da antikor varlığı test edilebilmektedir.
- Karbapenemaz enzimlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar sayesinde karbapenemaz saptanması temeline dayanmaktadır . OXA-48 ve KPC enzimleri için ticari testler (*Coris BioConcept*) geliştirilmiştir.
- Test yaklaşık 4 dakika sürmektedir.

## 8. Lateral akım yöntemleri

- Yüksek özgüllük ve duyarlılıkta
- Bazı karbapenemaz tiplerinin endemik olduğu bölgelerde o enzime yönelik immünokromatografik testlerin kullanılması verimli olabilmektedir.
- Bazı nonkarbapenamaz OXA enzimlerinde yanlış pozitif

### İmmünokromatografik yöntem

OXA-48 K-Set (Coris BioConcept, Belçika)

Basit  
Hızlı (15 dakika)





## İmmünokromatografik yöntem

### OXA-48 K-SeT (Coris BioConcept, Belçika)

**Tablo 1.** OXA-48 K-SeT kitinin çalışma kökenleri (n=262) ile elde edilen performansı

|                 | Karbapenemaz geni | n   | OXA-48 K-Set (n) |         |
|-----------------|-------------------|-----|------------------|---------|
|                 |                   |     | Pozitif          | Negatif |
| %100 duyarlılık |                   |     |                  |         |
| %100 özgüllük   |                   |     |                  |         |
|                 | OXA-48            | 194 | 194              | 0       |
|                 | OXA-48 + NDM-1    | 13  | 13               | 0       |
|                 | OXA-48 + VIM      | 1   | 1                | 0       |
|                 | NDM-1             | 16  | 0                | 16      |
|                 | KPC               | 3   | 0                | 3       |
|                 | IMP               | 3   | 0                | 3       |
|                 | VIM               | 2   | 0                | 2       |
|                 | Negatif           | 30  | 0                | 30      |

Karatuna ve ark. OXA-48 K-SeT immünokromatografik testinin OXA-48 karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* kökenlerinin hızlı tanımlanması için değerlendirilmesi. 12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri 1-3 Nisan 2016, İstanbul.

## 9. Otomatize Sistemler ile Karbapenamaz Saptanması

BD Phoenix CPO kartları ile otomatize sistem içinde ilk

- Kan kültür pozitif ve yoğun bakım yatan hastalarda, 6 saatte
- Karbapenamaz taraması; Var/ Yok
- Sınıflama (Ambler'e göre A, B, D ayrımı)
- Seftalazon/Tazobaktam ve Seftazidim Avibaktam MIK
- İlk antibiyogram sonucu ile aynı anda, daha kısa sürede, daha düşük maliyet ile ve hiç bir ek test iş gücü gerektirmeden yapılabilmektedir.
- Duyarlılığı %97, özgüllüğü % 69 (Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates , JCM, November 2018 Volume 56 Issue 11 e01140-18 )



### Combo CPO Panel



### Emerge Panel



| Yüksek Bakım Potansiyel | Combo-Gen Neg                    |   |
|-------------------------|----------------------------------|---|
| 1                       | Antibiyotik                      | 8 - 16 - 32   |
| 2                       | Antibiyotik/Tezleştirme (MİK)    | 2 - 4 - 8 - 16  |
| 3                       | Artıkalgıyaçın                   | 4 - 8 - 16  |
| 4                       | Artıkalgıyaçın/Tezleştirme       | 1 - 2 - 4 - 8   |
| 5                       | Safleştirme                      | 4 - 8 - 16 - 32                                       |
| 6                       | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4 - 8   |
| 7                       | Safleştirme                      | 4 - 8 - 16  |
| 8                       | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4 - 8   |
| 9                       | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4   |
| 10                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,25 - 0,125 - 0,25 - 0,5 - 1                         |
| 11                      | Safleştirme                      | 0,5 - 1 - 2   |
| 12                      | Kültür                           | 0,5 - 1 - 2 - 4                                       |
| 13                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,25 - 0,5 - 1  |
| 14                      | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4   |
| 15                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,25 - 0,5 - 1 - 2 - 4 - 8                            |
| 16                      | Artıkalgıyaçın/Tezleştirme       | 4 - 8 - 16  |
| 17                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,5 - 1 - 2   |
| 18                      | Artıkalgıyaçın/Tezleştirme (MİK) | 2 - 4 - 8   |
| 19                      | ESBL                             | 1 Ağır ve/veya EUCAT Çaprazlama Uygun Tarzına Nüveler |

| Yüksek Bakım Potansiyel | EMERGE w/ CPO                    |   |
|-------------------------|----------------------------------|---|
| 1                       | Antibiyotik                      | 4 - 8 - 16 - 32                                       |
| 2                       | Antibiyotik                      | 4 - 8 - 16 - 32                                       |
| 3                       | Antibiyotik/Tezleştirme (MİK)    | 2 - 4 - 8 - 16 - 32                                   |
| 4                       | Artıkalgıyaçın                   | 4 - 8 - 16  |
| 5                       | Artıkalgıyaçın/Tezleştirme       | 1 - 2 - 4   |
| 6                       | Safleştirme                      | 4 - 8 - 16 - 32                                       |
| 7                       | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4 - 8 - 16                                    |
| 8                       | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4   |
| 9                       | Safleştirme                      | 0,5 - 1 - 2   |
| 10                      | Safleştirme                      | 4 - 8 - 16  |
| 11                      | Safleştirme - Tezleştirme        | 0,5 - 1 - 2   |
| 12                      | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4 - 8 - 16                                    |
| 13                      | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4   |
| 14                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,25 - 0,125 - 0,25 - 0,5 - 1                         |
| 15                      | Artıkalgıyaçın                   | 1 - 2 - 4   |
| 16                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,25 - 0,5 - 1 - 2                                    |
| 17                      | Artıkalgıyaçın                   | 16 - 32 - 64  |
| 18                      | Safleştirme                      | 1 - 2 - 4   |
| 19                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,25 - 0,5 - 1 - 2 - 4 - 8                            |
| 20                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,125 - 0,25 - 0,5 - 1 - 2 - 4 - 8                    |
| 21                      | Artıkalgıyaçın/Tezleştirme       | 4 - 8 - 16 - 32                                       |
| 22                      | Artıkalgıyaçın                   | 1 - 2 - 4   |
| 23                      | Artıkalgıyaçın/Tezleştirme (MİK) | 1 - 2 - 4 - 8   |
| 24                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,5 - 1 - 2 - 4 - 8                                   |
| 25                      | Safleştirme - Artıkalgıyaçın     | 0,25 - 0,5 - 1 - 2 - 4 - 8 - 16                       |
| 26                      | Artıkalgıyaçın                   | 0,5 - 1 - 2   |
| 27                      | Artıkalgıyaçın                   | 1 - 2 - 4 - 8   |
| 28                      | CPO Phishing                     | 108 - 108*  |
| 29                      | CPO Outlets                      | 108 - 108*  |
| 30                      | ESBL                             | 1 Ağır ve/veya EUCAT Çaprazlama Uygun Tarzına Nüveler |

Becton Dickinson İth. İhr. Ltd. Şti.  
S. Sımsı Dergi/ Cad. No: 6 Akat İşletme Alanı, A Blok, 3. Kat Katıncık, Beşiktaş 34805 İstanbul  
Telefon: +90 212 680 10 02 Fax: +90 212 680 16 55

[bd.com/tr-tr](http://bd.com/tr-tr)

© 2019 BD. BD logosu ve diğer ticari markaları Becton, Dickinson and Company'ye aittir.



# Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Lab.

Dr. Özlem Koyuncu Özyurt – Prof. Dr. Dilara Öğünç  
38.TMC Kongresi Sözlü sunumlar

446 suş Mcim ve BD Phoenix CPO paneli ile çalışıldı.

Uyumsuzlar ve BD Phoenix CPO pozitif suşlar tekrar PCR ile çalışıldı.

BD Phoenix CPO Detect ile mCIM testinin uyumu %95.7 olarak belirlenmiştir

| Karbapenemaz üretimi ve tipi<br>(n) | BD Phoenix CPO Detect tarafından tanımlanması |         |         |  |         |
|-------------------------------------|---|---------|---------|--|---------|
|                                     | Class A                                       | Class B | Class D | Karbapenemaz üreten<br>organizma (CPO) | Negatif |
| Class B (23)                        | 1   | 14      |         | 7                                      | 1       |
| Class D (135)                       |   |         | 114     | 20                                     | 1       |
| Çift karbapenemaz* (4)              |   | 1       | 1       | 2                                      |         |
| Negatif (285)                       | 2   |         | 2       | 6                                      | 275     |



# SB Halk Sağlığı Genel M¼d¼rl¼ę¼, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı

| Direnç Geni<br>(In house PCR) | İzolat Sayısı | Phoenix<br>CPO Emerge Panel | Duyarlılık (%) |
|-------------------------------|---------------|-----------------------------|----------------|
| OXA-48                        | 57            | 55*                         | 96.49          |
| OXA-48 ve NDM                 | 17            | 16*                         | 94.11          |
| KPC                           | 5             | 5                           | 100            |
| NDM                           | 2             | 2                           | 100            |
| IMP                           | 2             | 2                           | 100            |
| KPC ve OXA-48                 | 2             | 2                           | 100            |
| Toplam                        | 85            |                             |                |

## EUCAST Karbapenem dirençli *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* için ne öneriyor?

- *Pseudomonas* MBL(metallo beta-laktamaz) için:
- MBL G Test ?
- Kombinasyon disk (DPA veya EDTA) ?
- **Kolorimetrik testler** *Pseudomonas*'ta  
*Acinetobacter*'e göre başarılı
  
- GENEL olarak GENOTİPİK TESTLER yapılmalı.
- Kontrol suşları *P.aeruginosa* NCTC 13437 (VIM 10);  
*A.baumannii* NCTC 13301 (OXA-23 +)

# Karbapenemaz Üreten Suşlarda Karbapenem İnaktivasyon Testi ve Modifiye Hodge Testinin Karşılaştırılması

Ismail Davarcı<sup>1</sup>, Mücahide Esra Koçođlu<sup>2</sup>, Ferhat Zengin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Erzincan, Türkiye

<sup>2</sup>Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Sonuç olarak karbapenemaz kodlayan genleri tespit etmek için moleküler testler gereklidir. Ancak yeterli altyapısı olmayan laboratuvarlarda karbapenemaz saptamak için KIT'in, MHT'den daha iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.**

# Karbapenem Dirençli *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Saptanmasında Karbapenemaz İnaktivasyon Testinin Kullanımı

Tayfun DEMİRAY\*, Özlem AYDEMİR\*, Ümit KILIÇ\*\*, Kerem YILMAZ\*\*, Mehmet KÖROĞLU\*\*,  
Mustafa ALTINDIŞ\*\*

*Sonuç: Moleküler yöntem altın standart olarak değerlendirildiğinde; modifiye Hodge testinin ve karbapenemaz inaktivasyon testlerinin duyarlılıkları sırasıyla 0.85 ve 0.80, özgüllükleri ise 0.95 ve 0.93 olarak hesaplanmıştır. Enzim inhibisyonuna bağlı fenotipik testler düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle rutin uygulamalarda tercih edilebilmektedirler. Ancak bu testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin değişken olduğu umutlanmamalıdır.*



## Klinik *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Karbapenemaz Üretimini Saptanmasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Fenotipik Yöntemlerin Karşılaştırılması

Yamaç TEKİNİTAŞ<sup>1</sup>, Feriha ÇİLLİ<sup>2</sup>, Bayrı ERAÇ<sup>3</sup>, Melike YAŞAR<sup>2</sup>, Sabire Şöhret AYDEMİR<sup>2</sup>, Mine HOŞGÖR LİMONCU<sup>3</sup>

MASTDISC –  
kombinasyon disk test  
ile  
CIM test karşılaştırması

oldukça önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, karbapenem dirençli *K.pneumoniae* izolatlarındaki karbapenemaz varlığı ve tiplerini araştırarak, bu amaçla kullanılacak ticari bir ürün olan “MASTDISC™ ID carbapenemase detection disc set” ve görece yeni bir yöntem olan “Carbapenem Inactivation Method (CIM)” yöntemlerinden elde edilecek sonuçların polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle karşılaştırmasının yapılmasıdır. Bu amaçla, ertapenem, meropenem ve imipenem antibiyotiklerinden

IMIP VIMP CIM  
klon gözlenmiştir. “MASTDISC™ ID carbapenemase detection disc set” karbapenemaz üreten izolatların tamamını saptayabilirken, metallo beta-laktamaz (MBL) ve OXA-48 enzim birlikteliği olan izolatlarda OXA-48 ayırımı yapmada yetersiz kaldığı gözlenmiştir. CIM yöntemi OXA-48 içeren izolatlarda oldukça düşük oranda (%46.15) pozitif sonuç verirken,  $bla_{NDM}$  içeren izolatlarda saptama oranı (%85.71) daha başarılı olarak bulunmuştur. Çalışmamız kapsamında, Mastdiscs-ID yönteminin, ülkemizde prevalansı yüksek olan  $bla_{OXA-48}$  varlığını saptamada başarıyla kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



## Rapid detection of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains derived from blood cultures by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS)

We found 100% agreement between the carbapenemase-producing profile generated by MALDI TOF MS and that obtained using conventional methods. The assay detected and discriminated different carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates within 30 min to 3 h after incubation with Ertapenem.

**Conclusions:** MALDI-TOF MS is a promising, rapid and economical method for the detection of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* strains that could be successfully introduced into the routine diagnostic workflow of clinical microbiology laboratories.



# Karbapenemaz Üreticisi Enterobacteriaceae İzolatlarının Saptanmasında Modifiye Hodge Testi ile İnhibitör Tabanlı Testlerin Karşılaştırılması\*

Ebru Us<sup>1,2</sup>, Hüseyin Haydar Kutlu<sup>3</sup>, Alper Tekeli<sup>1</sup>

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2016, 69 (3)*

**Sonuç:** Karbapenemaz aktivitesini saptamada İTT, MHT'ye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. İTT karbapenemaz tipini belirlemede PZR ile %90'ın üzerinde uyum göstermekle birlikte bazen yalancı pozitiflikler karşımıza çıkabilmektedir. MHT ülkemiz gibi OXA-48 üreticilerinin endemik olduğu bölgelerde %90'ın üzerinde duyarlılığa sahiptir. İmkani kısıtlı laboratuvarlar için MHT önerilmekle birlikte yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. MHT'nin 0,5 McF türbiditedeki süspansiyon ile uygulanması, hem duyarlılığı artırması, hem de laboratuvar iş yükünü azaltması bakımından önerilmektedir.

## Carba NP ve CIM Testi

**Tablo.** Karbapenemaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* kökenlerinde karbapenemaz aktivitesinin saptanmasında Carba NP ve CIM testlerinin performanslarının karşılaştırılması

| Karbapenemaz geni | n   | Karbapenemaz Fenotipi (n) |     |
|-------------------|-----|---------------------------|-----|
|                   |     | Carba NP                  | CIM |
| IMP               | 2   | 2                         | 2   |
| KPC               | 2   | 2                         | 2   |
| NDM               | 32  | 29                        | 26  |
| OXA-48            | 249 | 196                       | 95  |
| OXA-48 + NDM-1    | 41  | 40                        | 38  |
| OXA-48 + IMP      | 1   | 1                         | 1   |
| OXA-48 + VIM      | 1   | 1                         | 1   |
| Negatif           | 77  | 2                         | 1   |

Karatuna ve ark. Karbapenemaz üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.* kökenlerinde karbapenemaz aktivitesinin saptanmasında Carba NP testi ve CIM testinin performanslarının karşılaştırılması. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 18-22 Kasım 2015, Antalya.



**TABLE 1** Select phenotypic tests for carbapenemase detection in clinical isolates<sup>a</sup>

| Test parameter             | Modified Hodge test (18, 19, 20)  | Cefixime NP test and variants (14, 20, 25, 30)   | uCBH (1, 16, 31, 32)   | Lateral flow immunoassays (21, 22)   | Targeted carbapenemase assays (27-29)  | uCBH (14) and hydrolytic assays (26, 33-35)  |
|----------------------------|---|--|--|--|--|--|
| Carbapenemase organism     | <i>Enterobacteriaceae</i>   | <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  | <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>   | <i>Enterobacteriaceae</i>  | Generally <i>Enterobacteriaceae</i>  | <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , & <i>Acinetobacter</i>  |
| Sensitivity                | For <i>Enterobacteriaceae</i> , sensitivity ~90% and specificity ~90%. Other positive results with EITC or KspC require confirm with more robust, laboratory-based tests with HPLC. | For <i>Enterobacteriaceae</i> , sensitivity ~80% and specificity ~100%. For <i>P. aeruginosa</i> , sensitivity ~90% and specificity ~90% with change in beta-lactam and clearing pH sensitivity reduced to close to 90%. Laboratory-based tests with HPLC/MS products or mixed system. | For <i>Enterobacteriaceae</i> , sensitivity 90% and specificity 90%. For <i>P. aeruginosa</i> , sensitivity 90% and specificity 90%. uCBH shows reduction of COA-MS. No products over 120. False-positive results may occur with KspC hyperconcentrating. Clinical studies of uCBH identify 90% in <i>Enterobacteriaceae</i> . | For <i>Enterobacteriaceae</i> , sensitivity 100% and specificity ~90%. Non-specific results with some <i>Enterobacteriaceae</i> (22) common. | Accuracy varies by test, e.g., uCBH-MS test sensitivity 90% and specificity 90%. KspC gradient assay, sensitivity 92% and specificity 100%. HPLC gradient assay, sensitivity 90% and specificity 90%. MS HPLC assay (29) lowest sensitivity 90% and specificity 90%. | For <i>Enterobacteriaceae</i> , sensitivity 77% (90%) and specificity 99% (100%).  |
| Ease of use                | Easy to perform, no special reagents or media necessary.  | For manual variants, best results tend to be prepared frequently due to limited stability of reagents unless pH meter available; commercially available kits reduce the requirement for reagent preparation and need for a pH meter.   | Easy to perform, no special reagents or media necessary.   | Easy to perform, no special reagents or media necessary besides the test kit.  | MS requires generally readily available reagent gradient steps or disk.  | Complexity varies based on approach.   |
| Interpretation of results  | Interpretation of zone diam of 2 used toward carbapenem disk along diameter within reading of zone inhibition can be subjective.  | Color change from red to yellow or blue to yellow depending on the pH indicator while change can be subjective for intermediate results.   | Positive zone diam of 6-10 mm indicates positive, 16-18 mm negative, >14 mm requires repeat setup with clear shading of disk only diam of 1, not following 4 h of incubation.  | Positive results based on the presence of visible lines, specific for carbapenemase type.  | Varies by test; for MS, there is only used for MS detection, zone of the MS/MS test or 1:4 or presence of phenacetin zone or deformation of ellipse.   | Complex to interpret, requires MS/MS test instrument settings differs from those traditionally used for MS, apparent molecular distribution. |
| Total time to perform test | 1 h run for setup and 2 min to read the following day.  | 40-50 min run (rapid based on test).   | 1 min for initial setup, 10 min to incubate plate and 2 min to read the following day.   | 1 min for initial setup and 2 min to read.   | Varies by test; for MS, 10-min setup and ~3 min to read the following day.   | 3-4 h.   |
| Turnaround time            | 16-24 h   | Same-day result, 30 min to 2 h.  | 16-24 h, requires TBT tag, non-sterile with shorter incubation of the disk with the indicator reagent.   | Same-day result 1 h plus.  | 16-24 h.   | Same-day result 4 h.   |
| Estimated cost             | ~\$100  | For manual variants, ~\$100 cost because of reagent-based reagents are not used within 1 day; commercial variants are more expensive, at ~\$200-~\$1,000 (varies based on test).   | ~\$100.  | Prices have not yet been established.  | Varies by test; ranges from ~\$1,000-24,000, MS, gradient assay, ~\$400.   | ~\$1,000 for MS/MS test instrument, already available.   |
| Regulatory status          | CEI or longer (23) authorized.  | CEI except the Rapid Cefixime NP is FDA cleared for use with <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>P. aeruginosa</i> ; manual Cefixime NP is CEI authorized.  | CEI, CEI authorized.   | RUO.   | RUO.   | RUO.   |

<sup>a</sup>NP, imipenem; IPK, imipenem inhibitor (imipenem plus EDTA); RUO, research use only; CEI, laboratory-developed test. Costs extracted from references 18.

# FENOTİPİK DİRENÇ TESTLERİ

## ARTILARI

- Kullanım kolaylığı,
- Ulaşılabilir,
- Maliyeti düşük,
- Hazır ticari kitlerinin olması veya ev yapımı yapılabilmesi

## EKSİLERİ

- Duyarlık ve özgülükleri değişken
- Uzun enkübasyon
- OXA-48 özgülüğü



# STRAIN OF 1997

YOU ARE THE NEXT CLASS OF DRUG-RESISTANT BACTERIA. AS HUMANS CONTINUE TO ABUSE AND OVERUSE ANTIBIOTICS, YOUR RANKS WILL SWELL. SO, GO OUT THERE AND MUTATE! AND REMEMBER: THAT WHICH DOES NOT KILL US MAKES US STRONGER!!

