



Editörler

Prof. Dr. Deniz Gür
Prof. Dr. Zeynep Gülay



İçindekiler

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılmasında gram boyamanın rolü	2
Antibiyotiklere duyarlılığın belirlenmesinde MALDI TOF MS temelli yaklaşımlar.....	6
<i>Enterobacterales</i> idrar ve idrar dışı örnekler için kısıtlı bildirim önerileri.....	12
Fosfomisin i.v. sınır değerlerinin kullanımına ilişkin EUCAST kılavuz dökümanı	14
Antibiyotik direncine ilişkin en son yayımlanan makale özetleri.....	15
EUCAST geliştirme laboratuvarında devam eden çalışmalar	21
Bir olgumuz var	22
Dr. Belkıs Levent ile <i>Campylobacter</i> spp. üzerine	27

Değerli meslektaşlarımız

ADTS Bültenimizin 2. sayısında değerli yazarlarımızın sizin için derlediği bilgilerin yanında ADTS grubunun Sayın Prof. Dr. Ufuk Hasdemir ve Prof. Dr. Güner Söyletir öncülüğünde güncellediği Enterobacterales tablolarını sunuyoruz. Prof. Dr. Zeynep Gülay sizler için antibiyotik direncine ilişkin en son yayınları özetledi. Bunların yanında EUCAST ile ilgili son duyuruları yapmaya devam ediyoruz. Bu sayıda sizin için yine bir olgumuz ve bu olguya ilişkin Dr. Belkıs Levent ile yaptığımız bir söyleşi var. Sizlerin de bu bülteneye katkı sunmanız ve geri bildirimde bulunmanız bizi çok mutlu eder; bu sayımızı da zevkle okumanızı dileriz.

Emeği geçen herkese teşekkürlerimizle...

Bilimsel kurul

Prof. Dr. Şöhret Aydemir
Prof. Dr. Ufuk Hasdemir
Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Prof. Dr. Çiğdem Kayacan
Prof. Dr. Güner Söyletir
Doç. Dr. Onur Karatuna
Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılmasında Gram boyamanın rolü



Dr. Mustafa Ata Türkoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



Prof. Dr. Şöhret Aydemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Japon araştırmacılar (Hiroshi Ito ve arkadaşları), Gram boyamanın klinik bilgi edinmede oldukça kolay ve ucuz bir yol olduğunu ve uygun antibiyotik seçimi konusunda doktorların karar verme sürecine katkıda bulunabileceğini ön görerek başlattıkları çalışmayı, Eylül 2023'te Infectious Diseases Now dergisinde "Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımının Azaltılmasında Gram Boyamanın Rolü: Bir Sistematik Literatür Derlemesi ve Meta-Analizi " başlığıyla yayınlamışlar.

Araştırmacılar, Ocak 1996 ile Eylül 2022 tarihleri arasında antibiyotik seçimine rehberlik etmek için Gram boyamayı kullanan çalışmaları belirlemek amacıyla PubMed ve Web of Science'ta 457 makalenin özetlerini incelemiş, çeşitli sebeplerle (kontrol grubunun olmaması, çalışma protokolünün olmaması vb.) 452'sini dışlamışlar ve toplamda 5 makaleyi bu meta-analiz için uygun bulmuşlar.

Aralarından Fukuyama ve ark. (2014) ve Yoshimura ve ark. (2022)' nin yaptıkları çalışmalarda hasta gruplarını 2 ayrı gruba bölüp bir gruba hasta örneklerinin Gram boyama sonucuna göre antibiyotik tedavisi başlayıp diğer gruba kılavuzlara göre antibiyotik tedavisi başlamışlar ve iki grup arasındaki gerçek klinik sonuçları karşılaştırmışlar. Taniguchi ve ark. (2015), Yoshimura ve ark. (2017), Taniguchi ve ark. (2020) 'nin yaptıkları çalışmalarda ise hastalar kılavuzlara göre antibiyotik tedavisi almışlar ayrıca eğer hastalar örneklerinin Gram boyama sonucuna göre antibiyotik tedavisi alsalardı klinik sonuçlar bundan nasıl etkilenirdi diye varsayımsal bir çalışma planlamışlar.

Meta-analize dahil edilen çalışmaların detayı Tablo1'dedir.

Tablo 1.

Referans	Ülke	Hasta popülasyonu ve büyüklüğü	Çalışma ortamı	Çalışma tasarımı ve dönemi	Enfeksiyon bölgesi	Maruz kalma (müdahale) ve karşılaştırma
Fukuyama ve ark. (2014)	Japonya	Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkin hastalar (n = 670)	Üçüncü basamak bir hastane	Tek merkezli, ileriye dönük gözlemsel bir çalışma (Ağustos 2010-Temmuz 2012)	Pnömoni (hem toplum kaynaklı hem de hastane kaynaklı pnömoni)	Balgam Gram boyama rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 172) ve Japon kılavuzlar rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 498)
Taniguchi ve ark. (2015)	Japonya	Bakteriyel enfeksiyon şüphesi olan, hastaneye yatırılan yetişkin hastalar (n = 208)	Üçüncü basamak bir hastane	Tek merkezli, prospektif tanımlayıcı bir çalışma (Mayıs 2013-Nisan 2014)	Şüpheli solunum, idrar yolu veya yumuşak doku enfeksiyonu	Balgam, idrar veya kan Gram boyama rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 208) ve Japon kılavuzlar rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 208)
Yoshimura ve ark. (2017)	Japonya	Ventilatör ilişkili pnömoni ile yoğun bakım ünitesinde yatan yetişkin hastalar (n = 131)	18 yoğun bakım yataklı üçüncü basamak hastane	Tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir çalışma (Şubat 2013-Şubat 2016)	Ventilatör ilişkili pnömoni	Endotrakeal aspirat Gram boyama rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 131) Amerikan kılavuzlar rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 131)
Taniguchi ve ark. (2020)	Japonya	Bakteriyel menenjit nedeniyle hastaneye yatırılan yetişkin hastalar (n = 34)	Üçüncü basamak bir hastane	Tek merkezli, retrospektif gözlemsel bir çalışma (Ocak 1995-Ocak 2015)	Menenjit	BOS Gram boyama rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 34) ile Japon kılavuzlar rehberliğinde bakteriyel menenjit tedavisi (n = 34)
Yoshimura ve ark. (2022)	Japonya	Hastaneye yatırılan ventilatör ilişkili pnömonisi olan yetişkin hastalar (n = 206)	12 tane üçüncü basamak sevk hastanesinin yoğun bakım üniteleri	Çok merkezli randomize bir klinik çalışma (1 Nisan 2018- 31 Mayıs 2020)	Ventilatör ilişkili pnömoni	Endotrakeal aspirat Gram boyama rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 103) ile Amerikan kılavuzları rehberliğinde antibiyotik tedavisi (n = 103)

Fukuyama ve arkadaşları Gram boyama grubuyla kılavuz grubu arasında benzer klinik yanıt oranları bulurken; Yoshimura ve arkadaşları (2022) Gram boyama grubunda anlamlı olarak daha iyi klinik yanıt oranları bulmuşlar.

Başlangıç antibiyotik tedavisinin kapsama oranlarını üç çalışmada bildirmişler ve bu üç çalışmada da Gram boyama sonucuna göre başlanan antibiyotik tedavisinin kapsam oranı ile kılavuzlara göre başlanan antibiyotik tedavisinin kapsam oranları arasında anlamlı bir fark bulamamışlar.

Gram boyama sonucuna göre antibiyotik tedavisi başlanıldığında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının (antipseudomonal antibiyotikler, anti-MRSA antibiyotikler, karbapenemler) anlamlı olarak azaldığı saptamışlar. Sadece Taniguchi ve arkadaşlarının 2020’de yaptığı çalışmada Gram boyama grubuyla kılavuz grubu arasında anti-MRSA antibiyotiklerinin kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmamış.

Fukuyama ve arkadaşları Gram boyama sonucuna göre antibiyotik tedavisi başladıklarında antibiyotik tedavi süresini anlamlı olarak daha kısa bulmuşlar, Yoshimura ve arkadaşları (2022) ise Gram boyama grubuyla kılavuz grubu arasında antibiyotik tedavi süresi açısından anlamlı bir fark bulamamışlar.

Mortalite oranları iki çalışmada karşılaştırılmış, iki çalışmada da Gram boyama grubu ile kılavuz grubu arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunmamış.

Meta-analize dahil edilen çalışmalarda listelenen bulgular Tablo 2’dedir.

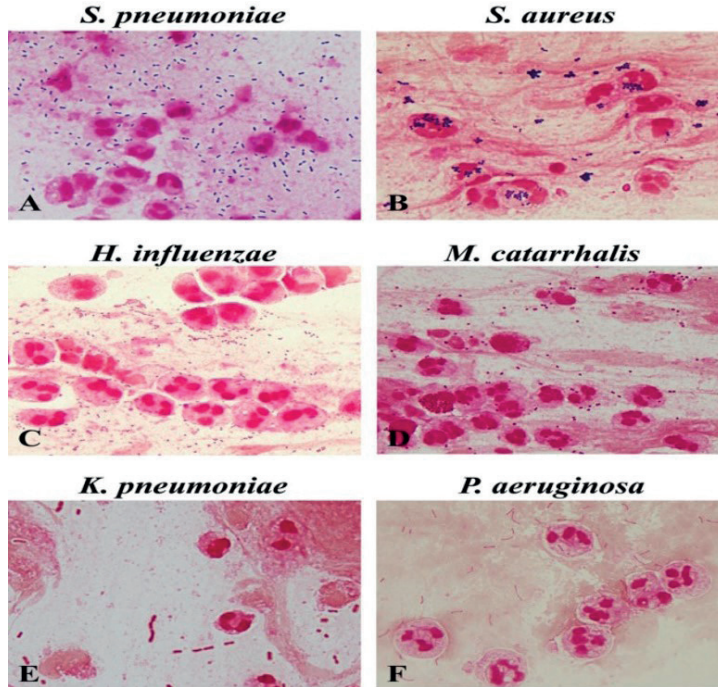
Tablo 2.

Referans	Klinik yanıt oranı	Başlangıç antibiyotik tedavisinin kapsama oranı	Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	Antibiyotik tedavisinin süresi	Ölüm oranı
Fukuyama ve arkadaşları (2014)	n = 159 (%92,4) vs. n =437 (%87,8) , p = 0,091	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş	İntravenöz tedavi, ortalama gün sayısı, 8 gün vs. 9 gün, p <0,001	Hastane içi mortalite, n= 14 (%8,1) vs. n=45 (%9,0), p = 0,72
Taniguchi ve arkadaşları (2015)	Rapor edilmemiş	n = 186 (%89,4) vs. n=191 (%91,8), p = 0,207	Antipseudomonal, n= 11 (%5,3) vs. n= 115 (%55,3) Anti-MRSA, n = 3 (%1,4) vs. n=6 (%2,9) Karbapenem, n = 7 (%3,4) vs. n= 59 (%28,4)	Gerçek intravenöz tedavi ortalama süresi toplum kaynaklı pnömoni için 5.7 gün , aspirasyon pnömonisi için 6.2 gün, piyelonefrit için 9.7 gün , komplike piyelonefrit için 10.9 gün, ürosepsis için 10.2 gün prostatit için 6.6 gün , kateterle ilişkili piyelonefrit için 12.0 gün , şiddetli selülit için 10.8 gün ,MRSA şüpheli selülit 13.5 gün	Rapor edilmemiş
Yoshimura ve arkadaşları (2017)	Rapor edilmemiş	n = 121 (%92,4) vs. n=125 (%95,4), p = 0,134	Antipseudomonal, n = 68 (%51,9) vs. n= 92 (%70,2), p<0,001 Anti-MRSA, n = 41 (%31,3) vs. n=93 (%71,0), p < 0,001	Rapor edilmemiş	Rapor edilmemiş

Taniguchi ve arkadaşları (2020)	Rapor edilmemiş	n = 34 (%100,0) vs. n=34 (%100,0)	Antipseudomonal, n= 2 (%7,7) vs. n= 27 (%79,4) Anti-MRSA, n=21 (%61,7) vs. n= 27 (%79,4), p = 0,18 Karbapenem, n = 1 (%2,9) vs. n= 19 (%55,9), p < 0,001	Gerçek antibiyotik tedavisi ortalama gün sayısı 14 gün	Gerçek ölüm oranı, n = 4 (%11,8)
Yoshimura ve arkadaşları (2022)	n = 79 (%76,7) vs. n=74 (%71,8), p < 0,001	Rapor edilmemiş	Antipseudomonal, n = 72 (%69,9) vs. n= 103 (%100,0), p < 0,001 Anti-MRSA, n = 63 (%61,2) vs. n= 103 (%100,0), p < 0,001	Antibiyotik tedavisi ortalama gün sayısı 8 gün vs. 8 gün, p = 0,09	28 günlük mortalite, n= 14 (%13,6) vs. n= 18 (%17,5), p = 0,44

Ayrıca Fukuyama ve arkadaşları(2014) balgamda Gram boyamanın duyarlılık ve özgüllüğünün altını çizmişler.

BAKTERİ	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	%62,5	%91,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	%60,9	%95,1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	%68,2	%96,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	%39,5	%98,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	%22,2	%99,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	%9,1	%100



Araştırmacılara göre bu çalışmayı diğer pek çok çalışmadan ayıran en belirgin özellik Gram boyamanın klinik yanıt oranı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mortalite oranı, başlangıç antibiyotik tedavisinin kapsam oranı, antibiyotik tedavi süresi gibi klinik sonuçlar üzerindeki etkisini araştırmasıdır ve Gram boyamanın, klinik sonuçları bozmadan geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını azaltmada etkili olduğunu göstermiş olmaları, klinik ortamlarda Gram boyamanın uygulanmasının teşvik edilmesini destekleyecektir.

Antibiyotiklere duyarlılığın belirlenmesi MALDI TOF MS temelli yaklaşımlar

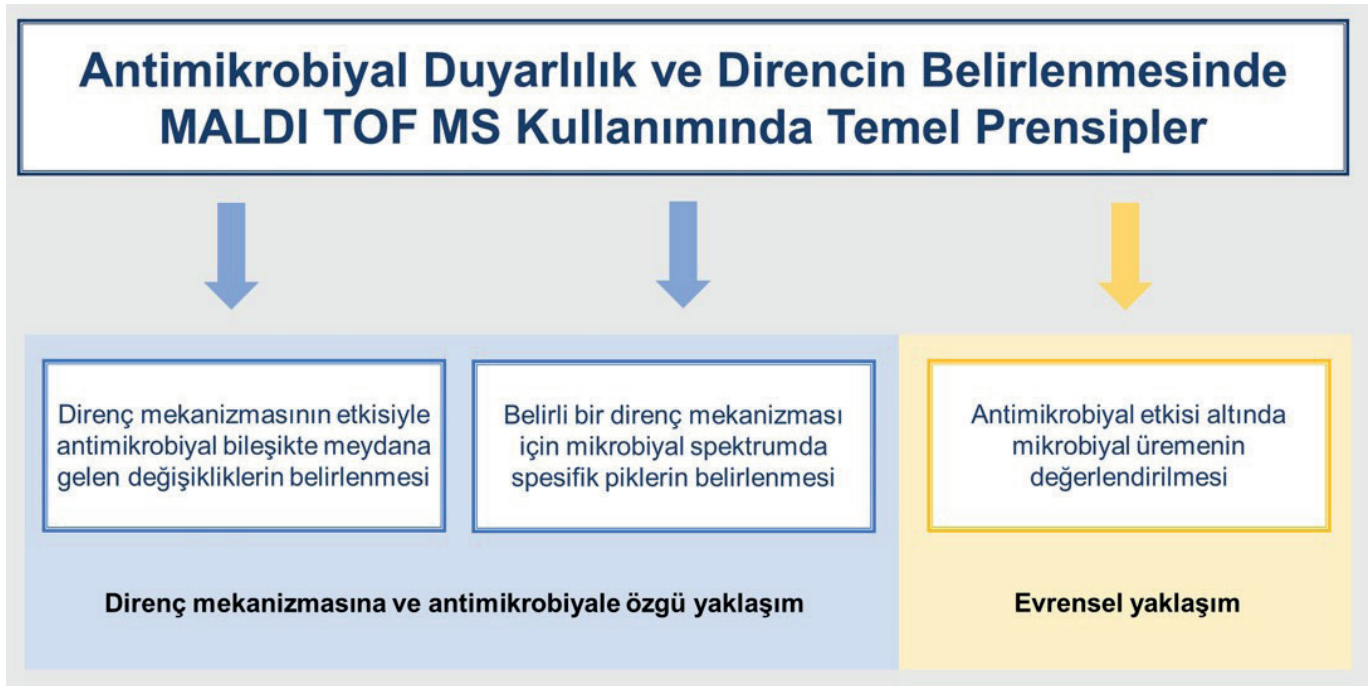


Dr. Yeşim Beşli

VKV SK Amerikan Hastanesi

Matriks destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisinin (MALDI TOF MS) kullanıma girmesi, son on yılda klinik mikrobiyolojinin rutinini önemli ölçüde değiştirmiştir. MALDI TOF MS'in neden olduğu ilerleme esas olarak bakteri ve mantarların tanımlanmasıyla sınırlı kalırken, mikrobiyoloji laboratuvarının bir diğer önemli işlevi olan antimikrobiyal duyarlılık testinin (ADT) pratikte iyileştirilmesi hala geride kalmaktadır. Birçok araştırmacı, ADT'yi hızlandırmak için yenilikçi çözümler önermiştir. Bu yaklaşımlar arasında, mikrobiyal direncin veya duyarlılığın MALDI TOF MS ile tespit edilmesidir. Bu konudaki MALDI TOF MS temelli yaklaşımlar iki ana gruba ayrılabilir:

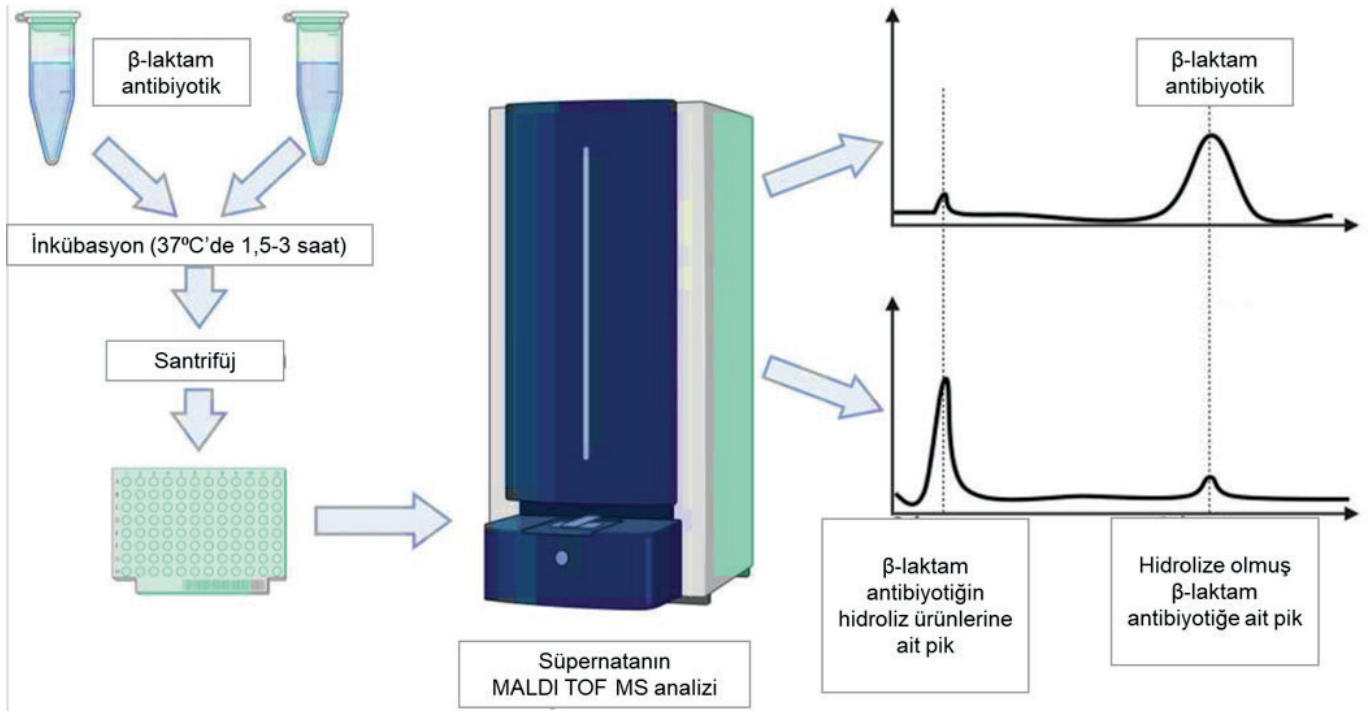
- Direnç mekanizmasına ve antibiyotiğe özgü yaklaşım ile direnç mekanizmasının belirlenmesi
- Evrensel fenotipik ADT (Şekil 1)(1).



Şekil 1. MALDI TOF MS kullanılarak antimikrobiyal duyarlılık ve direncin belirlenmesine yönelik temel yaklaşımlar (1).

β -Laktamaz Aktivitesinin Değerlendirilmesi

β -laktam antibiyotiklerin aerobik veya anaerobik bakterilerle muamele edilmesi sonucu, bakteri tarafından eksprese edilen β -laktamaz enziminin etkisiyle meydana gelen β -laktam halkasının hidrolizi sonucunda, MALDI TOF MS kütle spektrumlarında antibiyotiğe karşılık gelen pikin azalması ve antibiyotiğin hidroliz ürünlerini temsil eden piklerin ortaya çıkması ile anlaşılabilmektedir (Şekil 2) (2-6).



Şekil 2. β -laktamaz üreticilerinin, hedef β -laktam antibiyotiğin hidrolizine dayalı olarak MALDI-TOF MS ile pik kaybolmasının gösterilmesiyle tespiti (7).

Direnç ile İlişkili Biyobelirteçlerin Belirlenmesi

MALDI-TOF MS tabanlı bir yaklaşım kullanılarak, karbapenemlere dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında bla_{KPC} genini taşıyan plazmidlerce kodlanan karbapenem direncinin tespit edilebileceği gösterilmiştir (8). Ayrıca, *Acinetobacter* türü sefalosporinazlar ailesine ait C sınıfı beta-laktamazın karbapenem direnci için bir biyobelirteç olarak değerlendirildiği ve $40.279 \pm 87 \text{ m/z}$ 'de sinyal gösterdiği belirlenmiştir (9). KPC üreten ve üretmeyen *Klebsiella pneumoniae* suşlarının protein paternlerini karşılaştırmak için ClinProtTools analiz yazılımı kullanılmış ve KPC üreten izolatlarda 11.109-Da bir pik tespit edilmiştir (10). Bu pik, bla_{KPC} genini taşıyan plazmidlerin bir alt kümesinde bulunmamaktadır, bu nedenle negatif sonuçların doğrulanması için ilave testler gerekmektedir (8).

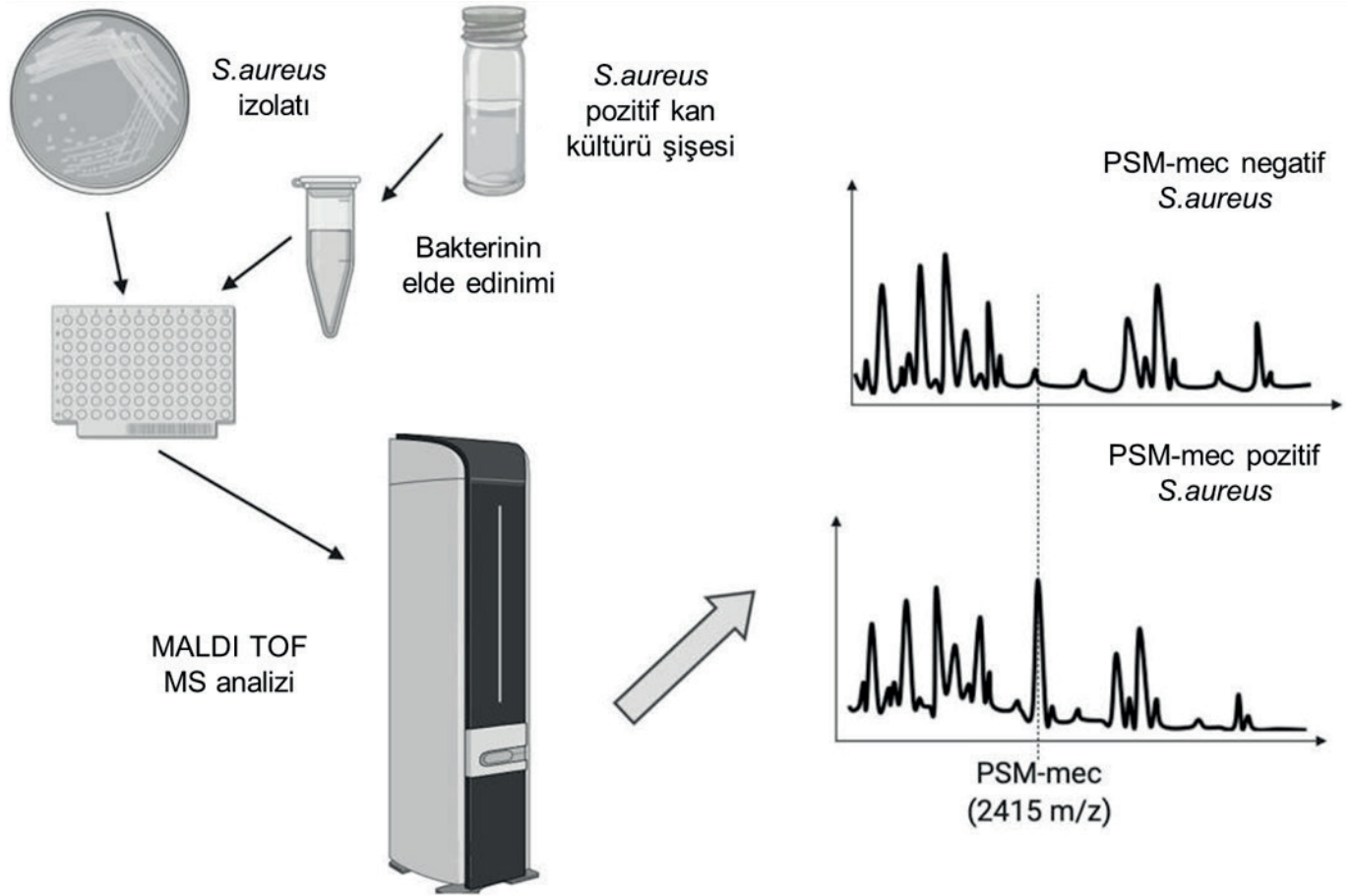
Bacteriodes fragilis izolatlarında *cfiA*-pozitif ve *cfiA*-negatif izolatlara özgü spektrumlar oluşturulabilmiştir (11). Ayrıca, karbapeneme dirençli *B. fragilis* izolatlarının taramalanması için bir biyobelirteç pik tabanlı tanıma modeli geliştirilebilmiştir (4).

Pseudomonas aeruginosa yüksek riskli klonlarında MALDI-TOF analiziyle tanımlanan iki biyobelirteç pikinin (6.911 ve 7.359 m/z) ST175 suşlarında bulunduğu belirtilmektedir (12,13).

Membran lipidlerinin analiziyle, bakteriyel tanımlamaya izin veren türe özgü özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Antibiyotik direncinin tespiti ve mikropların tanımlanması için lipid ekstraksiyon protokolü kullanılarak kültür gerektirmeyen bir yöntem geliştirilmiştir. Bu şekilde farklı direnç biyobelirteçleri tespit edilmiştir: *mcr-1* içeren *P. aeruginosa* suşlarında $1,446\text{-}1,569 \text{ m/z}$ 'de kütle kayması, *K. pneumoniae* ve *Morganella morganii*'nin lipid A'da yapısal değişikliklere neden olmuştur (14,15).

MALDI TOF MS teknolojisinden yararlanarak Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olmak üzere iki farklı grup olarak sınıflandırmanın mümkün olduğunu da belirtilmektedir. MRSA izolatlarında, fenolde çözünebilen bir protein toksininin (phenol-soluble protein toxin; PSM-mec) tespiti, $2415 \pm 2.00 \text{ m/z}$ piki yardımıyla kısmi bir başarı elde etmiştir. Bu piki tespit etmek, *S. aureus*'un *mecA* taşıyıcılığını %100'e yakın bir özgüllükle tahmin etmektedir. Bu amaçla, "MBT subtyping module" yazılımı

kullanılmış ve PSM-mec'in varlığı metisilin direncine dair dolaylı bir kanıt oluşturmuştur. Bununla birlikte, PSM-mec'in varlığı metisilin direncine sahip koagülaz-negatif stafilokoklarda (KNS) sınırlı yararlılığa sahiptir, çünkü çoğu KNS bu proteini üretmemektedir. (Şekil 3).



Şekil 3. PSM-mec pikinin saptanmasına dayalı olarak *Staphylococcus aureus* suşlarında metisilin direncinin belirlenmesinde MALDI-TOF MS kullanılımasının şematik gösterimi (7).

MALDI Biotipleyci- Hızlı Antibiyotik Duyarlılık Test Metodu (MALDI Biotyper-Antibiotic Susceptibility Test Rapid Assay, MBT-ASTRA)

Bu yöntem, antibiyotiğe maruz kalan veya kalmayan bakterilerin spektrumlarının hesaplanmasına dayanmaktadır. Prensipte olarak, MBT-ASTRA tüm antibiyotik sınıfları ve mikrobiyal türler için kullanılabilir (7).

MBT-ASTRA'nın *Mycobacterium tuberculosis* ve tüberküloz dışı mikobakterilerin (NTM) antimikrobiyal direnç profilleri doğru bir şekilde tespit edilmiştir. Ancak, sonuç süresi *M. tuberculosis* için kısalmazken, NTM için bir hafta daha erken olmuştur (16).

MBT-ASTRA yöntemi, gentamisin ve siprofloksasine karşı direnci ve sefotaksim, piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasine karşı direnci tespit etmek için *Enterobacteriales* türlerinde ve sepsisli hastalardan elde edilen monomikrobiyal kan kültürlerinde kullanılmıştır. Bu yöntemle mikrobiyal tanımlama ve duyarlılık testi sonuçları ~4 saat içinde elde edilebilmektedir. Ancak, bazı izolatların antibiyotik duyarlılıkları yöntem tarafından yanlış kategorizasyon olabildiği ve yöntemin optimize edilmesi gerektiği belirtilmiştir (6,17).

Kararlı İzotop Etiketlemeden Sonra Pik Kaymasının Tespitine Dayalı Testler (MBT-Resist)

MALDI-TOF MS ile ilaç direncini belirlemek için önerilen bir yöntem, radyoaktif olmayan izotop etiketli besiyerlerinin kullanılmasıdır. Bakteriler, ¹²C ve ¹³C içeren iki farklı kültür ortamında yetiştirilir. Antibiyotik

içeren izotop etiketli besiyerde yetiştirilen dirençli bakterilerin kütle spektrumu, antibiyotik içermeyen etiketsiz besiyerde yetiştirilen aynı suşun kütle spektrumu ile karşılaştırılır (7,18).

Bu metodla MSSA ve MRSA suşlarının ayırt edilmesi için ^{13}C işaretli lizin kullanılması değerlendirilmiştir. Ayrıca *P. aeruginosa* ve *Candida albicans* suşlarının direncinin belirlenmesi için de benzer yöntemler kullanılmıştır. Ancak mikrobiyal büyüme için gereken inkübasyon süresi, farklı izolat-antibiyotik kombinasyonları için deneysel koşulları optimize etme ihtiyacı, kütle spektrumlarındaki değişiklik ile MIC değerleri arasındaki korelasyon sorunu gibi dezavantajlar ile karşılaşmıştır (19-21).

Doğrudan Hedef Üzerinde Mikro Damlacık Üreme Testi (Antibiotic-Resistance by Direct-on-Target Microdroplet Growth Assay, DOT-MGA) ile Antibiyotik Direncinin Saptanması

Her bir antibiyotik-mikroorganizma kombinasyonu için ilgili klinik sınır değer konsantrasyonlarında antibiyotik ile inkübe edilen bakterilerin antimikrobiyal direncinin / duyarlılığının doğrudan MALDI-TOF MS plakasında tespit edilmesine izin vermiştir. Bu yöntemde, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi çeşitli mikroorganizmaların direnci test edilmiş ve yüksek duyarlılık ve özgüllük elde edilmiştir. Benzer şekilde, mikro damlacık büyüme testi, meropenem duyarlı olmayan *Enterobacteriaceae* izolatlarının tespitinde etkili olmuştur. Araştırmacılar, meropenem içeren veya içermeyen mikro damlacıkların inkübasyonundan sonra yüksek geçerlilik, duyarlılık ve özgüllük elde etmiştir. Ayrıca, ESBL ve AmpC β -laktamaz aktivitelerinin tespiti için de doğrudan hedefe yönelik mikrodamlacık büyüme testi kullanılmış ve yüksek doğruluk sağlanmıştır. Bu yöntem, yaklaşık 14 saat tasarruf sağlamış ve diğer testlere kıyasla daha iyi sonuçlar vermiştir. Son olarak, MALDI-TOF MS ile yapılan bir başka çalışmada ise *A. baumannii*'nin ilaca direncinin tespitinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu yöntemde, belirli bir konsantrasyondaki antibiyotiklerle inkübe edilen bakterilerin analizi yapılmış ve dirençli veya duyarlı olarak sınıflandırılmıştır (22-25).

Yeni analitik algoritmaların geliştirilmesi, prosedürlerin otomasyonu ve tahlillerin optimizasyonunun klinik tanı mikrobiyolojisinde MALDI-TOF MS'in klinik uygulamalarını genişletmesi ve iyileştirmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Ilevich EA, Becker K. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Antimicrobial Susceptibility Testing. J Clin Microbiol. 2021 Nov 18;59(12):e0181419. doi: 10.1128/JCM.01814-19.
2. Burckhardt I, Zimmermann S. Using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry to detect carbapenem resistance within 1 to 2.5 hours. J Clin Microbiol. 2011 Sep;49(9):3321-4. doi: 10.1128/JCM.00287-11.
3. Hrabák J, Walková R, Studentová V, Chudácková E, Bergerová T. Carbapenemase activity detection by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol. 2011 Sep;49(9):3222-7. doi: 10.1128/JCM.00984-11.
4. Johansson Å, Nagy E, Söki J. Instant screening and verification of carbapenemase activity in *Bacteroides fragilis* in positive blood culture, using matrix-assisted laser desorption ionization--time of flight mass spectrometry. J Med Microbiol. 2014 Aug;63(Pt 8):1105-1110. doi: 10.1099/jmm.0.075465-0.
5. Johansson A, Nagy E, Söki J; ESGAI (ESCMID Study Group on Anaerobic Infections). Detection of carbapenemase activities of *Bacteroides fragilis* strains with matrix-assisted laser desorption ionization--time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). Anaerobe. 2014 Apr;26:49-52. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.01.006.

6. Jung JS, Popp C, Sparbier K, Lange C, Kostrzewa M, Schubert S. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid detection of β -lactam resistance in Enterobacteriaceae derived from blood cultures. *J Clin Microbiol.* 2014 Mar;52(3):924-30. doi: 10.1128/JCM.02691-13.
7. Florio W, Baldeschi L, Rizzato C, Tavanti A, Ghelardi E, Lupetti A. Detection of Antibiotic-Resistance by MALDI-TOF Mass Spectrometry: An Expanding Area. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Nov 11;10:572909. doi: 10.3389/fcimb.2020.572909.
8. (Lau AF, Wang H, Weingarten RA, Drake SK, Suffredini AF, Garfield MK, Chen Y, Gucek M, Youn JH, Stock F, Tso H, DeLeo J, Cimino JJ, Frank KM, Dekker JP. A rapid matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based method for single-plasmid tracking in an outbreak of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2014 Aug;52(8):2804-12. doi: 10.1128/JCM.00694-14.)
9. Chang KC, Chung CY, Yeh CH, Hsu KH, Chin YC, Huang SS, Liu BR, Chen HA, Hu A, Soo PC, Peng WP. Direct detection of carbapenemase-associated proteins of *Acinetobacter baumannii* using nanodiamonds coupled with matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Microbiol Methods.* 2018 Apr;147:36-42. doi: 10.1016/j.mimet.2018.02.014.)
10. Gaibani P, Galea A, Fagioni M, Ambretti S, Sambri V, Landini MP. Evaluation of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2016 Oct;54(10):2609-13. doi: 10.1128/JCM.01242-16.)
11. Nagy E, Becker S, S3ki J, Urb3n E, Kostrzewa M. Differentiation of division I (cfiA-negative) and division II (cfiA-positive) *Bacteroides fragilis* strains by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Med Microbiol.* 2011 Nov;60(Pt 11):1584-1590. doi: 10.1099/jmm.0.031336-0.)
12. Cabroler N, Sauget M, Bertrand X, Hocquet D. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry identifies *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *J Clin Microbiol.* 2015 Apr;53(4):1395-8. doi: 10.1128/JCM.00210-15.
13. Mulet X, Garc3a R, Gay3a M, Oliver A. O-antigen serotyping and MALDI-TOF, potentially useful tools for optimizing semi-empiric antipseudomonal treatments through the early detection of high-risk clones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 Mar;38(3):541-544. doi: 10.1007/s10096-018-03457-z.
14. Leung LM, Fondrie WE, Doi Y, Johnson JK, Strickland DK, Ernst RK, Goodlett DR. Identification of the ESKAPE pathogens by mass spectrometric analysis of microbial membrane glycolipids. *Sci Rep.* 2017 Jul 25;7(1):6403. doi: 10.1038/s41598-017-04793-4.
15. Liang T, Leung LM, Opene B, Fondrie WE, Lee YI, Chandler CE, Yoon SH, Doi Y, Ernst RK, Goodlett DR. Rapid Microbial Identification and Antibiotic Resistance Detection by Mass Spectrometric Analysis of Membrane Lipids. *Anal Chem.* 2019 Jan 15;91(2):1286-1294. doi: 10.1021/acs.analchem.8b02611.
16. Ceyssens PJ, Soetaert K, Timke M, Van den Bossche A, Sparbier K, De Cremer K, Kostrzewa M, Hendrickx M, Mathys V. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Combined Species Identification and Drug Sensitivity Testing in *Mycobacteria*. *J Clin Microbiol.* 2017 Feb;55(2):624-634. doi: 10.1128/JCM.02089-16
17. Sauget M, Bertrand X, Hocquet D. Rapid antibiotic susceptibility testing on blood cultures using MALDI-TOF MS. *PLoS One.* 2018 Oct 11;13(10):e0205603. doi: 10.1371/journal.pone.0205603.
18. Demirev PA, Hagan NS, Antoine MD, Lin JS, Feldman AB. Establishing drug resistance in microorganisms by mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2013 Aug;24(8):1194-201. doi: 10.1007/s13361-013-0609-x. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23568030.

19. Jung JS, Eberl T, Sparbier K, Lange C, Kostrzewa M, Schubert S, Wieser A. Rapid detection of antibiotic resistance based on mass spectrometry and stable isotopes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jun;33(6):949-55. doi: 10.1007/s10096-013-2031-5.
20. Sparbier K, Lange C, Jung J, Wieser A, Schubert S, Kostrzewa M. MALDI biotyper-based rapid resistance detection by stable-isotope labeling. *J Clin Microbiol*. 2013 Nov;51(11):3741-8. doi: 10.1128/JCM.01536-13. Epub 2013 Sep 4.
21. Marinach C, Alanio A, Palous M, Kwasek S, Fekkar A, Brossas JY, Brun S, Snounou G, Hennequin C, Sanglard D, Datry A, Golmard JL, Mazier D. MALDI-TOF MS-based drug susceptibility testing of pathogens: the example of *Candida albicans* and fluconazole. *Proteomics*. 2009 Oct;9(20):4627-31. doi: 10.1002/pmic.200900152.
22. Idelevich EA, Sparbier K, Kostrzewa M, Becker K. Rapid detection of antibiotic resistance by MALDI-TOF mass spectrometry using a novel direct-on-target microdroplet growth assay. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jul;24(7):738-743. doi: 10.1016/j.cmi.2017.10.016.
23. Idelevich EA, Storck LM, Sparbier K, Drews O, Kostrzewa M, Becker K. Rapid Direct Susceptibility Testing from Positive Blood Cultures by the Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry-Based Direct-on-Target Microdroplet Growth Assay. *J Clin Microbiol*. 2018 Sep 25;56(10):e00913-18. doi: 10.1128/JCM.00913-18.
24. Correa-Martínez CL, Idelevich EA, Sparbier K, Kostrzewa M, Becker K. Rapid Detection of Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL) and AmpC β -Lactamases in Enterobacterales: Development of a Screening Panel Using the MALDI-TOF MS-Based Direct-on-Target Microdroplet Growth Assay. *Front Microbiol*. 2019 Jan 24;10:13. doi: 10.3389/fmicb.2019.00013.
25. Li M, Liu M, Song Q, Xiong L, Chen Z, Kang M, Xie Y. Rapid antimicrobial susceptibility testing by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry using a qualitative method in *Acinetobacter baumannii* complex. *J Microbiol Methods*. 2018 Oct;153:60-65. doi: 10.1016/j.mimet.2018.09.002.

Enterobacterales idrar ve idrar dışı örnekler için ADTS'nin kısıtlı bildirim önerileri *

* Bu tablolar 1 ay için geçici tablolardır. Geri bildirimler dikkate alınarak son şekilleri verilecektir.

Tablo 1. Enterobacterales - İdrar Dışı Örnekler

Test Grubu	Antibiyotik Adı
A	Ampisilin ^a Sefazolin ^{b,c} Gentamisin ^d
B	Amoksisilin/klavulanik asit ^a Piperasilin-tazobaktam Sefuroksim-iv ^{b,e} Sefotaksim/Seftriakson Seftazidim Seftazidim-avibaktam Seftolozan-tazobaktam Amikasin ^d Siprofloksasin ^f Levofloksasin Trimetoprim-sulfametoksazol İmipenem ^g Meropenem
C	Ertapenem Sefepim Kolistin ^h Tigesiklin ⁱ Fosfomisin-iv ^j

^a Aminopenisilinlerin bildiriminde izlenecek algoritma yakında paylaşılacaktır.

^b Sadece 'I' veya 'R' olarak bildirilir. EUCAST'taki 'I' kategorisi açıklaması ADT raporunda yer almalıdır.

^c Sadece *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'de (*K. aerogenes* hariç) idrar yolundan kaynak alan enfeksiyonlar için bildirilir.

^d Sistemik enfeksiyonlarda ADT raporu düzenlenirken 'Aminoglikozidler, sistemik enfeksiyonlarda monoterapide kullanılmaz, diğer aktif tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılmalıdır' notu yer almalıdır.

^e Sadece *E. coli* ve *Klebsiella* spp. (*K. aerogenes* hariç), *Raoultella* spp. ve *P. mirabilis* için bildirilir.

^f Menenjit olgularında düşük düzey siprofloksasin direncini ekarte etmek üzere ya MİK çalışın ya da duyarlılığı 5 µg peflofloksasin diski ile belirleyin.

^g *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp. düşük düzey imipenem direnci gösterdiğinden bu türler 'S' olarak bildirilmez, Sonuca göre 'I' veya 'R' olarak bildirilir.

^h MİK değeri verilir. >2 mg/L ise 'R', ≤2 mg/L ise 'ilaç yüksek dozla tedavide başarı elde edilebilecek enfeksiyonlar haricinde monoterapide kullanılamaz, diğer aktif tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılır.' notu raporda yer almalıdır.

ⁱ Sadece *E. coli* ve *Citrobacter koseri* için bildirilir. Zon çapı değerleri sadece *E. coli* için geçerli.

^j Fosfomisin zon çapı değerleri sadece *E. coli* için geçerli.

* Bu tablolar 1 ay için geçici tablolardır. Geri bildirimler dikkate alınarak son şekilleri verilecektir.

* Bu tablolar 1 ay için geçici tablolardır. Geri bildirimler dikkate alınarak son şekilleri verilecektir

Tablo 2. *Enterobacterales* - İdrar Örnekleri

Test Grubu	Antibiyotik Adı
A	Ampisilin ^a Sefazolin ^{b,c} Gentamisin Fosfomisin (p.o) ^{d,k} Nitrofurantoin ^e Trimetoprim-sulfametoksazol
B	Amoksisilin/klavulanik asit ^a Sefuroksim-iv ^{b,e} Sefuroksim-oral ^{f,g} Sefotaksim/Seftriakson Sefiksim ^g Seftazidim-avibaktam Seftolozan-tazobaktam Ertapenem Amikasin Siprofloksasin Levofloksasin
C	İmipenem ^h Meropenem Sefepim Kolistin ⁱ Tigesiklin ⁱ Fosfomisin-iv ^k

^a Aminopenisilinlerin bildiriminde izlenecek algoritma yakında paylaşılacaktır.

^b Sadece 'I' veya 'R' olarak bildirilir. EUCAST'taki 'I' kategorisi açıklaması ADT raporunda yer almalıdır.

^c Sadece *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'de (*K. aerogenes* hariç) bildirilir.

^d Fosfomisin (per-oral) sadece *E. coli* için ve komplike olmayan İYE'da bildirilir.

^e Sadece komplike olmayan İYE'da ve sadece *E. coli* için bildirilir.

^f Sadece *E. coli* ve *Klebsiella* spp. (*K. aerogenes* hariç), *Raoultella* spp. ve *Proteus mirabilis* için bildirilir.

^g Sadece komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu için bildirilir.

^h *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp. düşük düzey imipenem direnci gösterdiğinden bu türler 'S' olarak bildirilmez, Sonuca göre 'I' veya 'R' olarak bildirilir.

ⁱ MİK değeri verilir. >2 mg/L ise 'R', ≤2 mg/L ise 'ilaç yüksek dozla tedavide başarı elde edilebilecek enfeksiyonlar haricinde monoterapide kullanılamaz, diğer aktif tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılır.' notu raporda yer almalıdır.

^j Sadece *E. coli* ve *Citrobacter koseri* için bildirilir. Zon çapı değerleri sadece *E. coli* için geçerli.

^k Fosfomisin zon çapı değerleri sadece *E. coli* için geçerli.

* Bu tablolar 1 ay için geçici tablolardır. Geri bildirimler dikkate alınarak son şekilleri verilecektir.

Fosfomisin intravenöz (i.v.) sınır değerlerinin kullanımına ilişkin EUCAST kılavuz dökümanı



Mervener Demir

Hacettepe Üniversitesi

Fosfomisin i.v. başta idrar yolu enfeksiyonları olmak üzere *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda monoterapide kullanılmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonlarında *E. coli* için bir sınır değeri destekleyen klinik veriler bulunmakta iken, bu sınır değerin diğer enfeksiyon türlerindeki etkinliği öngörüp görmeyeceği şu anda bilinmemektedir. Fosfomisinin güncellenmiş sınır değeri sadece *E. coli* idrar yolu enfeksiyonları için geçerlidir ve 8 mg/L'dir; bu da sokak tipi popülasyonun tamamını kapsamaktadır. Bu sınır değeri FK/FD ve klinik verilerle desteklenmektedir. Diğer türler için, çoğunun içsel olarak daha az duyarlı olması ve dolayısıyla daha yüksek ECOFF'lara sahip olması, prelinik FK/FD hedeflerine ulaşılamaması ve antibiyotiğin monoterapide kullanımını destekleyen klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle herhangi bir sınır değeri belirlenmemiştir. *P.mirabilis*, ECOFF'u 8 mg/L olduğundan, genel kuralın dışındadır, ancak yine de bu tür için bir sınır değeri destekleyecek klinik veri bulunmamaktadır.

Ek olarak, fosfomisin i.v. çeşitli enfeksiyonlarda çeşitli patojenlere karşı kombinasyon tedavisinde de kullanılmaktadır. Şu ana kadar fosfomisinin kombinasyon tedavisindeki yararını değerlendirmek mümkün olmamıştır ve eldeki verilere göre MİK değerlerinin klinik etkinliği öngördüğünü gösteren hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle EUCAST, duyarlılık testinin kombinasyon tedavisinin planlanmasına nasıl yarar sağlayacağı konusunda kılavuz yayınlamayacaktır.

Fosfomisin ECOFF'ları mic.eucast.org adresinde bulunabilir.

Fosfomisin Gerekçe Dökümanı <https://www.tmc-online.org/> adresinde bulunabilir.

Antibiyotik direncine ilişkin en son yayımlanan makale özetleri



Prof. Dr. Zeynep Gülay

Başkent Üniversitesi, Zübeyde Hanım Araştırma
Uygulama Hastanesi Klinik Laboratuvarı, İzmir

Clinical Microbiology and Infection dergisinde henüz yayın aşamasında bir makale. Yazarlar arasında grubumuzdan arkadaşlarımızın bulunması da gurur verici

***Pseudomonas aeruginosa*'nın antibiyotik duyarlılık profilleri, direnç mekanizmaları ve uluslararası klonları: ESGARS-ESCMID/ISARPAE grubundan bir güncelleme**

Oliver A, Rojo-Molinero E, Arca-Suarez J, Beşli Y, Bogaerts P, Cantón R, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility profiles, resistance mechanisms and international clonal lineages: update from ESGARS-ESCMID/ISARPAE Group. Clin Microbiol Infect. 2023 Dec 30:S1198-743X(23)00634-1. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.12.026>

Pseudomonas aeruginosa, yüksek mortalite ve morbiditeye yol açması nedeniyle en önemli sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon etkenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bakteri türünün, son kromozomal mutasyonlar ve aktarılabılır elemanlarla antibiyotiklere direnç geliştirme kapasitesinin çok yüksek olması, ve epidemik klonların tüm dünyada yayılması nedeniyle, oluşturduğu tehdit de giderek artmaktadır. ESCMID alt gruplarından ESGARS (European Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance) *Pseudomonas aeruginosa* direncinin yayılımını izlemek amacıyla; 18 ülkeden 40 araştırmacının desteği ile 2022 yılında "Improving Surveillance of Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Europe" (ISARPAE) grubunu kurmuştur. Bu grup tarafından yazılan derlemenin amacı; *P. aeruginosa* direnç mekanizmaları ve çok dirençli (XDR)/Tedavisi güç (Difficult to treat; DTR) yüksek -riskli uluslararası klonlar ile ilgili bilgiyi güncellemek ve son zamanlarda kullanıma giren beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarının bu direnç mekanizmalarını nasıl etkilediğini irdelenmek, bunun yanı sıra, yine bu yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi ile direnç tanımlarının nasıl etkilendiğini belirlemek ve güncellemektir.

Bültenimizin gelecek sayılarından birinde bu makalenin tümüne yer vereceğiz.

EUCAST uygulamaları

Ertapenem ve temosilin tarama sınır değerlerinin kan kültüründen hızlı antibiyograma (RAST) eklenmesi, OXA-48 üreten *Klebsiella pneumoniae* izolatlarının hızlı saptanmasını sağlıyor

Fernández-Caso B, Lumbreras-Iglesias P, Rodicio MR, Fernández J, Rodríguez-Lucas C. Usefulness of inclusion of ertapenem and temocillin screening breakpoints in the EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) for rapid detection of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* directly from positive blood cultures. J Antimicrob Chemother. 2023 Dec 28:dkad406. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad406>

Kan dolaşımı enfeksiyonları (KDi), özellikle de karbapenemaz üreten Enterobacterales (CRE) gibi çoklu dirençli bakteriler etken olduğunda, önemli bir mortalite ve morbidite etkenidir. Erken tanı ve uygun tedaviye başlanması, hasta için yaşamsal önem taşımaktadır.

Enterobacterales özellikle de *K. pneumoniae*, KDI' nin sık görülen etkenleridir. Güney Avrupa ülkelerinde OXA-48 üreten çok dirençli *K. pneumoniae* yaygındır. Kan kültürlerinden hızlı antibiyogram ve karbapenemaz üretiminin saptanması, hem etkin antimikrobiyal tedavi, hem de hastanede yayılımın önlenmesi için gereklidir.

Bu makaledeki çalışmanın amacı (i) EUCAST'ın RAST için meropenem tarama sınır değerlerinin (sRAST), OXA-48 karbapenemazı üreten *K.pneumoniae* izolatlarının doğrudan kan kültür şişesinden saptanmasındaki etkinliğinin değerlendirilmesi ii) ertapenem ve temosilin disklerinin RAST'a eklenmesinin OXA-48 üreten izolatların saptanmasını artırıp arttırmadığının belirlenmesidir. Çalışmaya 77'si OXA-48 pozitif 40'ı karbapenemlere duyarlı olan 117 ardışık olmayan *K.pneumoniae* izolatı alınmıştır. Kan kültür şişeleri (Becton Dickinson, BACTEC plus Aerobic F ve BD BACTECT Lytic/10 Anaerobic/F) izolatlarla inoküle edilmiş ve üreme sinyali alınmasını takiben RAST uygulanarak, MHA yüzeyine meropenem (10µg/ disk), ertapenem (10µg/ disk), ve temosilin (30µg/ disk), diskleri yerleştirilmiştir. İnhibisyon zonları 4, 6 ve 8 saat inkübasyondan sonra manuel olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçlar Meropenem sRAST eşik değeri ile 6-8 saat sonunda OXA-48 üreten izolatların %90.9'u saptanabilmiştir. Ertapenem ve temosilin için önerilen sRAST tarama eşik değerleri (ertapenem için (<19 mm -4/6 st ve <20 mm 8 st) ve temosilin için (<10 mm 4 st ve <11 mm 6/8st))kullanıldığında ise OXA-48 üreten tüm izolatlar, herhangi bir yalancı pozitiflik olmadan saptanmıştır.

OXA-48 üreten izolatların prevalansının yüksek olduğu sağlık kurumlarında, sRAST işlemlerine ertapenem ve temosilin disklerinin eklenmesi, 4-6 saat gibi kısa bir sürede OXA-48 üreten *K. pneumoniae* izolatlarının kan kültüründen doğrudan saptanmasını sağlayabilir.

Yeni betalaktamaz inhibitörleri

Son zamanlarda kullanıma giren veya çeşitli aşamalarda onay bekleyen beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarının dirençli *Enterobacterales*'e karşı etkinliğini ele alan bir makale.

Zeruborbaktamın (Xeruborbactam; XER) çeşitli beta-laktam antibiyotiklerle kombinasyonunun karbapenem dirençli (KR) ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacterales* üyelerine invitro etkinliğinin diğer beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör (BLI) kombinasyonları ile kıyaslanması

Lomovskaya O, Castanheira M, Lindley J, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Sun D, Totrov M, Loutit J, Dudley M. In vitro potency of xeruborbactam in combination with multiple β -lactam antibiotics in comparison with other β -lactam/ β -lactamase inhibitor (BLI) combinations against carbapenem-resistant and extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacterales*. Antimicrob Agents Chemother. 2023 Nov 15;67(11):e0044023. <https://doi.org/10.1128/aac.00440-23>.

Bir siklik boronik asit türevi olan XER, hem serin beta-laktamazlar hem de metallo betalaktamazları inhibe edebildiği bildirilen yeni bir beta-laktamaz inhibitörüdür. Bu çalışmada, XERin beta-laktamaz inhibisyon spektrumu ve potansı, saflaştırılmış beta-laktamazlar kullanılarak hem biyokimyasal olarak, hem de serin beta-laktamaz ve metallo beta-laktamaz üreten suşlarda mikrobiyolojik olarak değerlendirilmiştir. Bunun yanı sıra, diğer BL/BLI kombinasyonlarındaki beta-laktam antibiyotiklerle XER kombine edilerek karbapeneme dirençli *Enterobacterales* üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada XER yanı sıra, avibaktam, vaborbaktam, relebaktam, taniborbaktam ve durlobaktam ile bu inhibitörlerin meropenem ve sefepim kombinasyonları da incelenerek XER' in vitro etkinliği ile kıyaslanmıştır. XER kombinasyonlara 4 veya 8 mg/L olacak şekilde sabit konsantrasyonda eklenmiştir. MİK testleri CLSI yöntemi kullanılarak ve çift kör olacak şekilde uygulanmıştır. Çalışmada, sadece XER ve taniborbaktam (TAN), önemli metallo beta-laktamazları inhibe edebilmiştir. XER' in etki spektrumu *Enterobacterales*'teki çeşitli metallo beta-laktamazları ve taniborbaktamın da inhibe edemediği IMP enzimleri ve NDM-9 gibi beta-laktamazları da kapsamaktadır. MBL üretmeyen karbapenem

dirençli izolatlar için, XER MİK90 değeri, 0.125 mg/L dir. MBL üreten izolatlarda etkili olan kombinasyonlar sadece meropenem-XER ve sefepim-TAN olup, MEM-XER kombinasyonun etkinliği FEP-TAN'dan 16 kat fazladır. İzolatların %90'ından fazlası için MEM-XER MİK değeri ≤ 8 mg/Ldir. A, B,C,D sınıflarından (MBL dahil) çeşitli beta-laktamazlar üreten GSBL ve/veya KRE Enterobacterales izolatları ile çalışıldığında, XER' in kombine edilmesi ile sefepim, aztreonam, seftriakson, piperasilin, ertapenem gibi beta-laktam antibiyotiklerin etkinliği de belirgin ölçüde artmaktadır.

Bu sonuçlar XER'in bulunduğu kombinasyonların sayısının artırılmasını desteklemektedir.

***Acinetobacter baumannii* enfeksiyonlarında yeni bir kombinasyon: sulbaktam-durlobaktam ve direnç**

Moussa SH, Shapiro AB, McLeod SM, Iyer R, Carter NM, Tsai Y-K, Siu LK, Miller AA. Molecular drivers of resistance to sulbactam-durlobactam in contemporary clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2023 Nov 15;67(11):e0066523. <https://doi.org/10.1128/aac.00665-23>.

Acinetobacter baumannii-calcoaceticus kompleksi (ABC), özellikle hastane ortamlarında ciddi ve çok dirençli olmaları nedeniyle tedavi edilmesi zor enfeksiyonlara yol açan bakterilerdir. Sulbaktam-durlobaktam (SUL-DUR) çoklu dirençli ve karbapenemaz üreten *Acinetobacter* enfeksiyonlarında kullanılmak üzere geliştirilmiş yeni bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyondur. 2016-2021 yılları arasında yapılmış ve 5032 ABC izolatını kapsayan yeni bir global surveyans çalışmasında, ABC izolatlarının %2' sinden azının SUL-DUR MİK değerleri > 4 mg/L bulunmuştur (yani dirençlidir). Bu izolatların genomik incelenmesinde başlıca direnç nedenlerinin, metallo beta-laktamaz üretimi ve PBP 3 mutasyonları olduğu belirlenmiştir. Bazı PBP 3 mutasyonları (ör. A515V) sulbaktam direncine yol açmazken, bu izolatlarda AdeJK pompası ile durlobaktamın aktif olarak atılması direnç üzerine etkili olmaktadır.

Beklenmedik direnç özellikleri

Mikobakterilerde plazmid kökenli ilaç direnci: Buzdağının ucu mu?

Mycobacterium chelonae'de geniş-konak-dağılımlı plazmidlerde ve kromozomda taşınan, *erm* (55) 23S rRNA Metilaz genine bağlı olarak indüklenebilir makrolid direncinin çıkması

Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr, Wengenack NL, Workman SD, Cameron ADS, Bush G, et al. Emergence of Inducible Macrolide Resistance in *Mycobacterium chelonae* Due to Broad-Host-Range Plasmid and Chromosomal Variants of the Novel 23S rRNA Methylase Gene, *erm*(55). J Clin Microbiol. 2023 Jul 20;61(7):e0042823. <https://doi.org/10.1128/jcm.00428-23>

Bu makale üzerine yorum

Derbyshire KM, Salfinger M. Plasmid-mediated drug resistance in mycobacteria: the tip of the iceberg? J Clin Microbiol. 2023 Oct 24;61(10):e0062823. <https://doi.org/10.1128/jcm.00628-23>

Tüberküloz dışı mikobakteriler, genellikle birçok ilaca doğal dirençli olabildiğinden (TDM) tedavisinde, klaritromisin gibi makrolidler çok önemli bir yer tutmaktadır. Direnç gelişimi ile ilgilenenlerin şaşırmayacağı gibi, kullanıma paralel olarak *M. avium* ve *M. abscessus* gibi bazı TDM türlerinde makrolid direnci görülmektedir. Dirençten sorumlu mekanizmalar 23 S ribozomal RNAda nokta mutasyonları ve rRNA'nın *erm* geni ile kodlanan bir metilaz tarafından metilasyonudur. Kromozomal *erm* genleri makrolid dirençli birçok türde saptanmıştır. Ancak, *M. chelonae*'de gösterilmemiştir.

Brown-Elliott ve arkadaşlarının çalışmasında makrolidlere yüksek düzey dirençli, *M.chelonae* klinik izolatlarında erm (55) olarak adlandırılan ve kromozomda veya plazmid üzerinde taşınabilen yeni bir erm varyantı tanımlanmıştır. Kromozomal erm(55) geni mobil elemanlarla ilişkilidir. Genlerden biri olası bir transpozon ile ilişkili iken, bir başkası büyük (37 kB) bir insersiyon/delesyon bölgesinde bulunmaktadır. erm(55) taşıyan plazmid üzerinde ayrıca aktarımdan sorumlu olduğu düşünülen Tip IV ve Tip VII sekresyon sistemleri de kodlanmaktadır. TDMler arasında erm(55) geninin aktarımı henüz gösterilmemekle beraber, plazmid kökenli ilaç direncinin diğer klinik bakterilerde nasıl yayıldığı düşünüldüğünde, bu mobil genlerin TDM türlerinde de direnç yayılımına neden olabileceği sonucuna varılmaktadır.

Üretral sürüntü örneğinden üretilmiş çok dirençli bir *Haemophilus parainfluenzae* izolatında CTX-M-15 GSBL enzimi saptanması

Caméléna F, Merimèche M, Liberge M, Maubaret C, Donay JL, Taha MK, Fouéré S, Berçot B. Detection of CTX-M-15 ESBL in XDR *Haemophilus parainfluenzae* from a urethral swab. J Antimicrob Chemother. 2024 Jan 10;dkad408. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad408>

Haemophilus parainfluenzae solunum yolu enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara yol açabilen fırsatçı patojen bir bakteridir. Bu türde çoklu ilaç direnç gelişimi endişe vericidir. Direnç açısından hem kazanılmış direnç genleri (ör. blaTEM ile beta-laktam direnci) hem de hedef gen mutasyonları (ör. kinolonlarda *gyr A* ve *parC* mutasyonları) önemlidir. Direnç genlerinin kazanılması, plazmidler ve integrasyon konjugasyon elemanları (ICE) gibi hareketli elemanlar aracılığı ile olmaktadır. Bu türde 3. Kuşak sefalosporinlere direnç de artmaktadır ve genellikle *fts I* geni ve kodladığı PBP 3'ün transpeptidaz bölgesindeki değişimlerle gelişmektedir. *Haemophilus* türlerinde beta-laktamaz üretimi sık görülmektedir. Buna neden olan ROB-1, TEM-1 gibi enzimler, amoksisilin ve ampisilin direncine yol açmakta ancak, 3. Kuşak sefalosporinleri etkilememektedir. 2007 yılında bu bakterilerde GSBL niteliğindeki TEM-15 taşıyan plazmidler saptanmıştır. Bu enzim, Enterobacterales'de sık görülmesine rağmen *Haemophilus*'ta saptanan ilk GSBL'dir. Yakın zamanda ise İspanyada ürogenital örneklerde üretilmiş ve GSBL (+) dört (4) *H. Influenzae* izolatı bildirilmiştir. Bu izolatlardaki GSBL CTX-M-15dirve kromozoma entegre olmuş ICElerce taşınmaktadır.

Bu çalışmada da, bir hastanın genital ülserinden üretilmiş, çok dirençli (Extremely Drug Resistant (XDR)) bir *H. parainfluenzae* (HPO1 olarak adlandırılmıştır) izolatında CTX-M-15 saptanmış ve bu izolatın genotipik özellikleri ile daha önce bildirilmiş olan 4 izolatın özellikleri kıyaslanmıştır.. İspanyada üretilmiş izolatlara benzer şekilde, bu çalışmadaki XDR izolatda da CTX-M-15 geni bir ICE içinde yer almaktadır. Yine bu yapı içerisinde Tip IV pilus /SS kodlayan genler de bulunmaktadır. HPO1 karbapenemler hariç denenen tüm beta-laktamlar, florokinolonlar, tetrasiklin, doksisisiklin, azitromisin, trimetoprim sulfametoksazol ve kloramfenikole yüksek düzeyde dirençlidir. CTX-M-15 enzimi 1990'larda ilk kez saptandıktan sonra, birçok Enterobacterales üyesinde, bunun dışında *Acinetobacter* ve *Pseudomonas*'ta gösterilmiştir. Prevalansı tüm dünyada hızla artmış ve özellikle E.coli'de en sık rastlanan GSBL haline gelmiştir. HPO1 suşunda *Enterobacterales*'te de olduğu gibi bla CTX-M-15 geni önünde (insersiyon dizisi) ISEcp-1, bulunmaktadır. Bu dizi, direnç geninin kazanıldığı ve genomu transpoze olduğunun bir göstergesidir. Bu IS Ecp-1-bla CTX-M15 dizisinin 37°C'deki mobilizasyon hızı $6.4 (\pm 0.5) \times 10^7$ 'dir. Bu mobilizasyon kapasitesi bu direnç genlerinin ürogenital bölgede bulunan bir Enterobacterales üyesinden alınmış olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, gerek HPO1 gerekse daha önce CTX-M-15 saptanan dört *Haemophilus influenzae* izolatındaki transferden sorumlu olabilecek elemanların benzerliği, bu enzimin özellikle *H. influenzae*'de yaygınlaşma ve tedavideki en önemli antibiyotikler olan aminopenisilinler yanısıra 3. Kuşak sefalosporinlere de yaygın direnç geliştirme potansiyeli nedeniyle, kaygı vericidir.

Penisiline duyarlı olmayan *Streptococcus agalactiae* izolatları saptanabiliyor mu?

Humphries RM, Lu J, Martin I, Rauch CA, Wojewoda C, McCarter Y, Long T, Simner PJ. Detection of Penicillin Nonsusceptible *Streptococcus agalactiae* by Laboratories That Participate in the College of American Pathologist's Proficiency Testing Program. J Clin Microbiol. 2023 Aug 23;61(8):e0059523. <https://doi.org/10.1128/jcm.00595-23>

Streptococcus agalactiae (Grup B streptokoklar), yeni doğanlar, gebeler ve diyabet, obezite gibi hastalıkları olan kişilerde önemli bir patojendir. *S. agalactiae* izolatları hemen her zaman penisilinlere duyarlıdır. Bu nedenle beta-laktamlar, hem intrapartum profilaksi, hem de her yaş grubunda gelişen enfeksiyonların tedavisi için ilk seçenektir. *S. agalactiae* izolatları arasında nadiren penisilin MİK düzeyi ≥ 0.12 mg/L ve ampisilin MİK düzeyi ≥ 0.25 mg/L olan izolatlar saptanmaktadır. MİK saptanması için mikrodilüsyon testi altın standart yöntemdir ancak klinik laboratuvarlarda nadiren kullanılmaktadır.

Amerikan Patoloji Derneğinin (CAP) 2021 yılındaki "D" Bakteriyoloji Yetkinlik Değerlendirilmesi kapsamında, Japonya'da toplum kökenli pnömonisi olan 85 yaşında bir kadın hastadan üretilmiş bir izolat, öyküsü "27 yaşında bir gebenin vajinal, rektal sürüntü örneğinden izole edilmiş" şeklinde değiştirilerek, laboratuvarlara gönderilmiştir. İzolatın penisilin MİK değeri 0.25 mg/L'dir. Tüm genom analizinde, bu MİK değeri ile uyumlu olarak PBP 2X geninde beta-laktamlara karşı azalmış duyarlılığa yol açan Q 557 E mutasyonu bulunmaktadır.

S. agalactiae için penisilin I ve R sınır değerleri olmadığı için, laboratuvarlardan penisilin "S" olmadığı takdirde "R" olarak rapor etmeleri istenmiştir. Bu dış kalite çalışmasına katılan 737 laboratuvardan %73.1'i otomatize sistem kullanmaktadır. Disk difüzyon kullananlar % 18.7'dir. Gradyent şerit kullanımı %5'tir. Sonuçta bu laboratuvarların sadece %10.4'ü izolatı "duyarlı değil" (veya dirençli) olarak bildirmiştir. Direnç, en yüksek oranda (%41.3) Sensititre kullanıcıları tarafından saptanmıştır. Ancak, toplam 7 laboratuvar bu yöntemi kullandığı için istatistiksel önemi tartışmalıdır. Bu arada referans sıvı mikrodilüsyon testini kullanan 2 laboratuvarın da, duyarlılıktaki azalmayı atladığı görülmüştür.

S. agalactiae'de penisilin duyarlılığında azalma/direnç bazı coğrafi bölgelerde çok nadir olmakla birlikte 2015-2017 yılında CDC (Amerika Hastalık Kontrol Merkezi) tarafından yapılan bir çalışmada, invazif *S. agalactiae* izolatlarının %0.87'sinin yine *pbp2X* genindeki mutasyonlara bağlı olarak, penisiline "duyarlı olmadığı" saptanmıştır.

CLSI'da dirençli klinik sınır değer bulunmamasına rağmen, EUCAST önerilerinde *S. agalactiae* için "dirençli" sınır değeri (menenjit için MİK > 0.125 mg/L ve menenjit dışı enfeksiyonlar için MİK > 0.25 mg/L) mevcuttur. MİK > 0.12 mg/L olduğunda tedavi sonucunun nasıl etkilendiği tam bilinmemekle beraber, penisilinlerin farmakokinetik özellikleri nedeniyle zaten BOS'a geçişi sınırlı olduğu için, duyarlılıkta hafif düşmeler bile ilaç etkinliğini düşürecektir.

Beta-laktamlara azalmış duyarlılık saptanmasında 10U penisilin diski ile "çok büyük hata" oranı yüksektir (bu çalışmada %100). Buna karşın, oksasiline diski (1 µg), seftizoksime (30 µg) veya seftibuten (30 µg) diski kullanıldığında referans mikrodilüsyon testi ile (sırasıyla) %95.5, %92.2, %94.1 kategorik uyum bulunmaktadır. Yine seftibuten 128 mg/L ile agar taramanın da başarı oranı %81.6 olarak bildirilmektedir.

Dolayısıyla, makale sonucunda CLSI'daki penisilin sınır değerlerinin değiştirilmesi, tedavi sonuçlarının klinisyenlerle birlikte izlenmesi ve olası başarısızlıkların tartışılması, ve bu türde penisilin duyarlılığındaki azalma açısından sürekli izlem/sürveyans önerilmektedir.

Yılmaz N, Altınkanat Gelmez G, Söyletir G. Türkiye’de COVID-19 pandemi döneminde antimikrobiyal direnç değişimi. Mikrobiyol Bul 2023;57(4):507-534. <https://doi.org/10.5578/mb.20239943>

Bu çalışmada ilki COVID-19 pandemisi öncesindeki dönem, ikinci ve üçüncüsü ise pandemi sürecinde olmak üzere üç kesitsel dönemde (COVID-19 pandemi öncesinde (Kasım 2019) ve sürecinde (Kasım 2020 ve Temmuz 2021)) hastanelerin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve diğer yataklı kliniklerinde yatan hastaların idrar, kan ve alt solunum yolu örneklerinden etken olarak izole edilen *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *S. aureus* izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık oranlarındaki değişim araştırılmıştır. Çalışmaya, Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) Antibiyotik Duyarlılıklarının Saptanması ve İzlenmesi (ADSİ) Çalışma Grubu üyelerinden gönüllü olan toplam 17 hastane katılmıştır. Bakterilerin tanımlanması otomatik bakteri tanımlama sistemleri (Vitek 2, bioMérieux, Fransa veya Phoenix Sistem, BD, ABD) ile yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri ise bir merkezde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle diğer merkezlerde otomatik antibiyotik duyarlılık test sistemleri (Vitek 2, bioMérieux, Fransa veya Phoenix Sistem, BD, ABD) ile yapılmış ve Avrupa Antibiyotik Duyarlılık Test Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık değişimleri ki kare veya Fisher’s exact test kullanılarak istatistiksel olarak analiz edilmiştir. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. ***E. coli* izolatlarında** sefotaksim ve seftazidime duyarlılık oranının pandemi döneminde arttığı (sırasıyla, $p = 0.04$, $p = 0.001$); nitrofurantoin duyarlılık oranının ($p = 0.02$) ve genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) oranlarının ($p < 0.001$) azaldığı belirlenmiştir. Diğer tüm incelenen antimikrobiyallerin duyarlılık oranlarının istatistiki olarak değişmediği görülmüştür. ***K. pneumoniae* izolatlarında** tüm antimikrobiyallerin duyarlılık oranlarının pandemi döneminde azaldığı, ancak GSBL oranlarının 2019-2020 arası arttığı ($p = 0.01$), 2020-2021 arası azaldığı ($p = 0.02$) görülmüştür. Pandemi öncesi ve sonrası olarak değerlendirme yapıldığında ise **GSBL oranlarının arttığı saptanmıştır. *S. aureus* izolatlarında** ise siprofloksasin ($p = 0.0001$), levofloksasin ($p = 0.003$) ve gentamisine ($p = 0.005$) duyarlılık oranlarının pandemi döneminde arttığı görülmüştür. Diğer antimikrobiyal duyarlılık oranlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. *S. aureus* izolatlarının metisilin direnci 2019-2020 arasında azalıp ($p = 0.03$) 2021’de tekrar arttığı ($p = 0.04$) ve pandemi öncesi dönemdeki orana döndüğü görülmüştür. Çalışma sonuçları; pandemiyle beraber COVID-19 yayılımını azaltmak için alınan önlemlerin (karantina uygulamaları, artan el hijyeni, maske kullanımı ve ulusal/uluslararası seyahat kısıtlaması gibi) GSBL üreten *E. coli* gibi bakterilerin yayılımını ve el hijyen indikatörü olarak değerlendirilen metisiline dirençli *S. aureus* oranını azaltabileceğini düşündürmektedir. *K. pneumoniae* izolatlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık oranların azalması ve GSBL oranının artması pandemi döneminde antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanılması bağlı olabilir.

EUCAST geliştirme laboratuvarında devam eden çalışmalar



Onur Karatuna

EUCAST Development Laboratory, Växjö, İsveç

İsveç'in Växjö şehrinde bulunan EUCAST Geliştirme Laboratuvarı (EUCAST Development Laboratory) bakteriler için EUCAST fenotipik antibiyotik duyarlılık test yönteminin geliştirilmesinden sorumludur. Laboratuvarında devam etmekte olan bazı çalışmalar aşağıda özetlenmektedir:

Neisseria gonorrhoeae – Bakterinin neden olduğu enfeksiyonlarda antibiyotiklere dirençte son yıllarda gözlenen hızlı artış sonucu tedavi seçenekleri azalmıştır. EUCAST, tedaviyi yönlendirmede yardımcı olmak üzere disk difüzyon yöntemi geliştirme çalışmaları başlatmıştır ve gerçekleştirilen başlangıç çalışmalarında umut verici sonuçlar alınmıştır. Laboratuvarların kolaylıkla erişebileceği bir besiyeri ile önemli antibiyotikler için disk difüzyon yöntemi geliştirme çalışmaları sürmektedir.

Anaerob bakteriler – Halihazırda klinik sınır değer tablolarında yer alan beş anaerob bakterinin (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium necrophorum*, *Clostridium perfringens* ve *Cutibacterium acnes*) dışındaki önemli anaerob bakteri türleri için EUCAST disk difüzyon yönteminin geliştirilmesi ve klinik sınır değerlerinin belirlenmesi çalışmaları devam etmektedir.

Güç üreyen bakteriler için MH-F agara alternatif bir katı besiyeri – EUCAST yönteminde güç üreyen bakterilerin test edilmesi için kullanılan MH-F besiyeri, bazı ülkelerde ve hatta bazı geniş coğrafi bölgelerde çeşitli sebeplerle kullanılamamaktadır. Bunun başlıca sebebi, MH-F besiyerinin hazırlanması için gereken at kanına olan erişim kısıtlılığıdır. MH-F, hem streptokok türlerinin hem de içerdiği β -NAD sayesinde *Haemophilus* spp. ve benzer türlerin üremesini desteklemektedir. Değerlendirilen alternatif besiyerlerinin bu kadar geniş kapsayıcılığı olması beklenmediğinden, MH-F besiyerinin yerine geçecek bir besiyeri olarak değil ama MH-F kullanımının mümkün olmadığı durumlarda MH-F besiyerine bir alternatif olarak önerilmesi hedeflenmektedir.

***E. faecalis* ve *E. faecium* dışındaki enterokok türleri için *Enterococcus* spp. klinik sınır değerlerinin uygunluğu** – Güncel haliyle *Enterococcus* spp. klinik sınır değerleri, *E. faecalis* ve *E. faecium* türleri ile gerçekleştirilen çalışma sonuçlarına dayanmakta, klinik sınır değerlerinin ve hatta tanımlanmış antibiyotik duyarlılık test yönteminin diğer türler için uygunluğu bilinmemektedir. EUCAST bu iki tür dışındaki enterokok türleri (*E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. hirae*, *E. mundtii* ve *E. raffinosus*) için sistematik bir çalışma başlatmıştır. Çalışma ile referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi ve disk difüzyon yöntemlerinin ve mevcut enterokok sınır değerlerinin bu türler için uygunluğu değerlendirilecektir.

Yeni antibiyotikler – Yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları, **sefepim-enmetazobaktam** ve **aztreonam-avibaktam** için klinik sınır değer belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca, **sefiderokol** MİK değerlerinin belirlenmesi ile ilgili teknik sorunların aydınlatılması ve standart yöntem konusunda uzlaşya varılması için yoğun bir çalışma yürütülmektedir.

Bir olgumuz var



Prof. Dr. Zeynep Gülay

Başkent Üniversitesi, Zübeyde Hanım Araştırma
Uygulama Hastanesi Klinik Laboratuvarı, İzmir

60 yaşında erkek hasta folliküler lenfoma relapsları nedeniyle 3 kemoterapi kürü uygulandıktan sonra allogeneik kök hücre tansplantasyonu için hastaneye yatırılmıştır. Transplantasyon sonrası 11. Gün hastada yüksek ateş, titreme, karın ağrısı ve solunum yetmezliği ile giden bir febril nötropeni atağı gelişir. Lökosit sayısı $< 100 /\text{mm}^3$. Karın tomografisinde (CT) ileit, ileit olan bölgede yağ dokusunda trabekülasyon ve az miktarda serbest sıvı görülür. Empirik olarak piperasilin tazobaktam (4 g/500 mg/6 st (iv) başlanır. Kan kültürü 50 saatlik inkübasyondan sonra pozitifleşir ve Gram boyasında Gram negatif kıvrık bazısı spiral bakteriler görülür.

Kendini Deneme Soruları

Soru 1- Bu aşamada hangi bakteri türünü /türlerini düşünürsünüz ?

Soru 2- Duyarlılık araştırmasında nasıl bir yol izlersiniz ? Tür ayırımı yapar mısınız? Ek antibiyotikleri dener misiniz?

Soru 3- Ek bir kültür alınmasını önerir misiniz?

Gram boyamada görülen spiral bakteriler *Campylobacter* spp olarak düşünülmüştür (1. Soru yanıtı). EUCAST önerilerine göre disk difüzyon veya sıvı mikrodilüsyon yapılabilir (2. Soru yanıtı) (Bkz . www.tmc.org ADTS/ EUCAST Güncel Klinik Sınır Değer tabloları (2023)).

Mikrobiyoloji Laboratuvarında, bakteri MALDI-TOF ve hippürat hidrolizi testleri ile *C. coli* olarak tanımlanır. Duyarlılık testinde zon çaplarını daha net görebilmek için 35°C de besiyeri kapağı çıkarılıp 15 dk kurutulmuş olan MH-F besiyerinde (%5 defibrine at kanı ve 20mg/L β - NAD içeren Mueller Hinton agar), disk difüzyon testi uygulanır. Plaklar 42° C'de mikroaerofilik ortamda 24 saat inkübe edilir.

Bu türde çoklu direnç sık olduğu ve kan kültüründe üreme olduğu için, literatür taraması yapıp EUCAST standartlarında duyarlılık testi yapılması önerilen siprofloksasin diski, (makrolid temsilcisi olarak yer alan) eritromisin ve tetrasiklin diskleri yanısıra, gradient şerit ile çeşitli antibiyotiklerin MİK değerlerine bakılmıştır. Kolistin için sıvı mikrodilüsyon uygulanmıştır. Değerler EUCAST duyarlılık sınırı tabloları, bu tablolarda bulunmayan antibiyotikler için ECOFF (KaynakTMC) ve Fransız Mikrobiyoloji Derneğinin antibiyogram önerilerine göre (gentamisin, imipenem, meropenem için) değerlendirilmiştir. EUCAST sınır değer tablosunda *C. coli* ve *C. jejuni* için duyarlılık sınırları farklıdır. Bu nedenle tür ayırımı gereklidir (2. Soru yanıtı). Klinikte *C.coli* kaynağı için dışkı kültürü de gönderilir (3. Soru yanıtı)

Tablo 1. Kan kültüründe üretilen *Campylobacter coli* izolatının antibiyotik duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlılık testi sonucu	MİK bakıldıysa (mg/L)
Eritromisin (Makrolidler için)	R	>256
Azitromisin	R (Eritromisin sonucundan çıkarsanır)	
Siprofloksasin	R	>32
Tetrasiklin	R	>256
Doksisisiklin	R /Tetrasiklin sonucundan çıkarsanır	
Tigesiklin	?	0.50
Imipenem	S (Fransız MD)	0.25
Meropenem	S (Fransız MD)	0.06

Gentamisin	S Fransız MD)	1
Kolistin	?	1
Fosfomisin	?	32

Kendini Değerlendirme Soruları

1- Soru işaretli yerleri siz nasıl değerlendirdiniz? (İpucu: www.tmc.org ADTS EUCAST Sınır Değerler Olmadığında İzlenecek Yol (Haziran 2023 TR) dokümanını inceleyiniz)

PDF (www.tmc-online.org)

2- Fosfomisin MİK saptanması için hangi yöntem uygulanmalıdır?

3- Dirençli bulunan antibiyotiklere karşı dirençten sorumlu mekanizmalar neler olabilir?

(Yanıtlar olgu sonunda yer almaktadır)

Hasta yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırılır ve tedavisi meropenem (i.v.) (1 g/8 stte bir) olacak şekilde değiştirilir. Sekiz gün YBÜde izlendikten sonra, genel durumunun düzelmesi sonucunda Enfeksiyon Hastalıkları servisine nakledilir. Servis yatışı sırasında hastanın diyare ve ateş atakları olur ve tekrarlayan dışkı kültürlerinde *C. coli* üretilir. Kan kültürlerinde üreme yoktur. Ancak, kemik iliği aktarımı sonrası 55. Gün, hastanın ikinci bir bakteriyemi atağı olur. Kan kültüründe yine *C. coli* üretilir. Antibiyogram paterni, meropenem MİK sonucunun 32 mg/L olması dışında ilk izolatla aynıdır. Rekürrens olarak kabul edilip izolatların hem moleküler epidemiyolojik özelliklerinin, hem de direnç mekanizmalarının incelenmesi için dış merkezde tüm genom dizi analizi uygulanır. Her iki izolatın duyarlılık paternleri ve bulunan direnç genleri/mechanizmaları Tablo -2 ve altındaki açıklamalarda yer almaktadır. İzolatlar MLST 899 klonunun üyesidir ve meropenem direnci ile ilgili olabilecek Por A mutasyonları dışında birbiriyle genomik olarak aynı gözükmemektedir.

Tablo 2. Birinci ve ikinci *C.coli* izolatlarının duyarlılık sonuçları ve tüm genom analizinde saptanan olası direnç mekanizmaları

Antibiyotik	1. izolat		2. izolat		Direnç mekanizması
	Duyarlılık sonucu	MİK (mg/L)	Duyarlılık sonucu	MİK (mg/L)	
Eritromisin (Makrolidler için)	R	>256	R	>256	<i>cmeABC</i> *
Azitromisin	R (Eritromisin sonucundan çıkarsanır)		R (Eritromisin sonucundan çıkarsanır)		YG
Siprofloksasin	R	>32	R	>32	<i>gyrT861</i> ve <i>cmeABC</i>
Tetrasiklin	R	>256	R	>256	tet (O)
Doksisiklin	R /Tetrasiklin sonucundan çıkarsanır		R /Tetrasiklin sonucundan çıkarsanır		YG
Tigesiklin	?	0.50	?	0.50	Yok
Piperasilin tazobaktam	R	>256	R	>256	<i>bla_{OXA61}</i> aşırı üretimi
Imipenem	S (Fransız MD)	0.25	S (Fransız MD)	0.25	Yok
Meropenem	S (Fransız MD)	0.06	S (Fransız MD)	32	2.izolatta <i>porA</i>
Gentamisin	S Fransız MD)	1	S Fransız MD)	1	Yok
Kolistin	?	1	?	1	Yok
Fosfomisin	?	32	?	32	Yok

YG; Yukarıdaki gibi; ***cmeABC*** çoklu dirence yol açan bir atım pompasını kodlar; ***gyr T861*** giraz A ünitesinde mutasyon sonucunda yüksek düzey florokinolon direnci gelişmiştir. **tet (O)** tetrasiklin plazmid veya kromozomal kökenli olabilen tetrasiklin direnç genidir. Tetrasiklinin bağlanmasına engel olan bir ribozomal koruma proteinini kodlar. Yüksek düzey tetrasiklin direncine neden olur. ***bla_{OXA61}*** aşırı beta-laktamaz üretimine neden olan bir mutasyon içermektedir. Bu nedenle karbapenemler hariç beta-laktamlara yüksek düzey direnç gelişmiştir. ***porA*** dış membran porin proteini mutasyonu Cme AB atım pompası ile birleştiğinde meropenem direncine yol acar.

TARTIŞMA/ARAŞTIRMA SORUSU

Aşağıdaki seçeneklerden hangisi meropeneme dirençli çoklu dirençli *Campylobacter coli*'ye bağlı tekrarlayan bakteriyemi için en etkin tedavi yaklaşımıdır?

(İpucu: Bu sorunun tek bir doğru yanıtı olmayabilir)

- A. Intravenöz tigesiklin
- B. Kolistin (i.v.) ve amikasin (i.v.)
- C. Gentamisin (oral) ve imipenem (i.v.)
- D. Oral fosfomisin

TEDAVİ YAKLAŞIMI İLE İLGİLİ YORUMLAR

Hasta 7 hafta meropenem tedavisi (iv) aldıktan sonra yeni bir atak geçirmektedir. Bu kez izolat meropenem dirençlidir. Ancak ilginç olarak, imipenem bu direnç gelişiminden etkilenmemiştir (Tablo 2). Hastaya imipenem başlanır ve 2. bakteriyemi atağı da kontrol altına alınır. Ayrıca **iki farklı tedavi yaklaşımı** uygulanır:

1-Hastanın kronik hipogammaglobulinemisi için iv immunoglobulin tedavisi

2-Antibiyotiklerle GIS dekolonizasyonu. Bunun için hastaya oral gentamisin (6 stte 1, 80 mg) ve oral kolistin başlanır, fakat hastada intolerans gelişmesi nedeniyle kolistin kesilerek, iv imipenem (500 mg /6 st) ve oral gentamisin (560 mg/gün) başlanır. Üç hafta tedavi sonucunda bu tedavi kesilerek, literatürde barsak dekolonizasyonu için önerilen antibiyotiklerden biri olan oral fosfomisin (3 g/48 saat) başlanıp taburcu edilir (2). Oral fosfomisin hastanın taburcu olmasından sonra 6 hafta sürdürülür. Günümüze kadar hastada başka bir atak görülmez.

Sindirim sisteminin oral antibiyotiklerle dekolonizasyonu, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalardaki tekrarlayan bakteriyemi ataklarında önerilmektedir. Bu amaçla, gentamisin ve kanamisin gibi aminoglikozitler etkin tedavi seçenekleridir. Yine çeşitli yayınlarda karbapenemler ve /veya aminoglikozitler ile hastaların başarıyla tedavi edilebildiği gösterilmiştir.

EUCAST sınır değer tablolarında *Campylobacter* için sadece eritromisin, tetrasiklinler ve florokinolonlar için sınır değer bulunmaktadır. Ancak burada sunulan olgu gibi bu antibiyotiklerin etkili olamadığı olgularda farklı antibiyotiklere gereksinim olmaktadır. Olgumuz bu yaklaşıma bir örnek olarak paylaşılmıştır.

Ayrıca, bu hastalarda, vücuttan temel atılım yolu safra ve dışkı olan, böylelikle dekolonizasyonu sağlayan tigesiklin de etkili olabilir. Örneğin hastamızda bu antibiyotiğin MİK değeri 0.25-0.50 mg/L'dir. Tedavi seçeneği olarak da düşünülebilir.

OLGUNUN ÖNEMİ

İmmün yetmezlikli hastalarda gelişen *Campylobacter spp* enfeksiyonlarının bakteriyemi ve diğer barsak dışı hastalıklar oluşturma potansiyeli bilinmekle birlikte özellikle yeni antibiyotiklere duyarlılık ve direnç epidemiyolojisi ilgili yayın ve güçlü veri kısıtlıdır. Bu durum, *Campylobacter spp.* in doğal direnç profili ile de birleşince tedavi seçeneklerinin belirlenmesini kısıtlamaktadır. Bu olgu, klinik tedavi sırasındaki zorluk ve karar sürecini; hastalığın gelişimi, tedavisi ve moleküler direnç mekanizmaları ile ele almaktadır. *Campylobacter spp.* ülkemizde ve dünyada en sık görülen enfeksiyöz diyare etkenleri arasındadır. Etken bakteriler, kanlı ishal, ateş ve karın ağrısı ile giden ağır tablolara yol açabilmekle birlikte hastalık genellikle kendini kısıtlayıcı özellikte olduğundan hastaneye yatmayı veya antibiyotik kullanmayı gerektiren olgu sayısı azdır.

Özellikle hayvancılıkta antibiyotiklerin sorumsuzca kullanılması sonucunda bu türlerdeki direnç giderek artmaktadır. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte siprofloksasin veya azitromisine duyarlı olmayan izolatlar %80'ni aşmış durumdadır. Bu konuda yapılan çalışmalar genel olarak florokinolon, tetrasiklin/doksisisiklin, eritromisin ve azitromisin duyarlılığını kapsamakta, yeni antibiyotiklere (karbapenemler, tigesiklin gibi) direnç/duyarlılık nadiren ele alınmaktadır. Bu da ağır olgularda klinik tedavi sürecine yardımcı olmaktan uzaktır. Ayrıca bu olguda da görüldüğü gibi karbapenemlere de uzamış tedavi sırasında direnç gelişmektedir. OXA-61 promoter bölge mutasyonu, aktif pompa sisteminin aşırı uyarılması ve bir de porin mutasyonu birleşince meropenem direnci ortaya çıkmıştır. Neyse ki, iv imipenem /silastatin, oral gentamisin ve sonrasında fosfomisin ile barsak dekolonizasyonu ve hipogamaglobulineminin düzeltilmesi bu hastada işe yaramıştır.

Campylobacter spp. antibiyotik direnci yönüyle de güçlü bir düşmandır. Florokinolonlar, makrolidler ve tetrasiklinlere kazanılmış ve aktarılabılır direncin yanısıra, sefalosporinlere ve folik asit inhibitörlerine (ör. trim-sulfa) doğal dirençlidir. Bunun yanısıra çok sayıda ilacı (makrolidler, tetrasiklinler, kinolonlar, beta-laktamlar, safra tuzları) hücre dışına atabilen aktif pompa sistemleri bulunmaktadır.

Bu olgu ile çoklu dirençli olabilen *Campylobacter* türlerini, duyarlılık testlerini ve değerlendirilmesini sizlere hatırlatmak istedik

2. Grup Kendini Değerlendirme Sorularının yanıtları

1-Soru işaretli yerleri siz nasıl değerlendirdiniz ? (İpucu: <https://www.tmc-online.org>)

ADTS EUCAST Sınır Değerler Olmadığında İzlenecek Yol (Haziran 2023 TR) dokümanını inceleyiniz. Kaynakta da belirtildiği gibi MİK çalışılarak varsa o tür ve o antibiyotik için bulunmuş ECOFF değeri ile karşılaştırılır. Eğer ECOFF tablolarında yoksa yukarıdaki belgede bulunan Tablo 1'deki "Aerop bakteri enfeksiyonlarını tedavisinde kullanılabilecek ancak standart EUCAST tablolarında sınır değeri olmayan antibiyotikler için direnci dışlayabilmek için yol gösterebilecek değerlere bakılır (MİK değerini saptanır ve direnci dışlayabilmek amacıyla tablodaki değerlerle karşılaştırılır). Ancak raporda sadece öneri bulunur. Kesin bir duyarlılık kategorisi bildirilmemelidir.

2-Fosfomisin MİK saptanması için hangi yöntem uygulanmalıdır ?

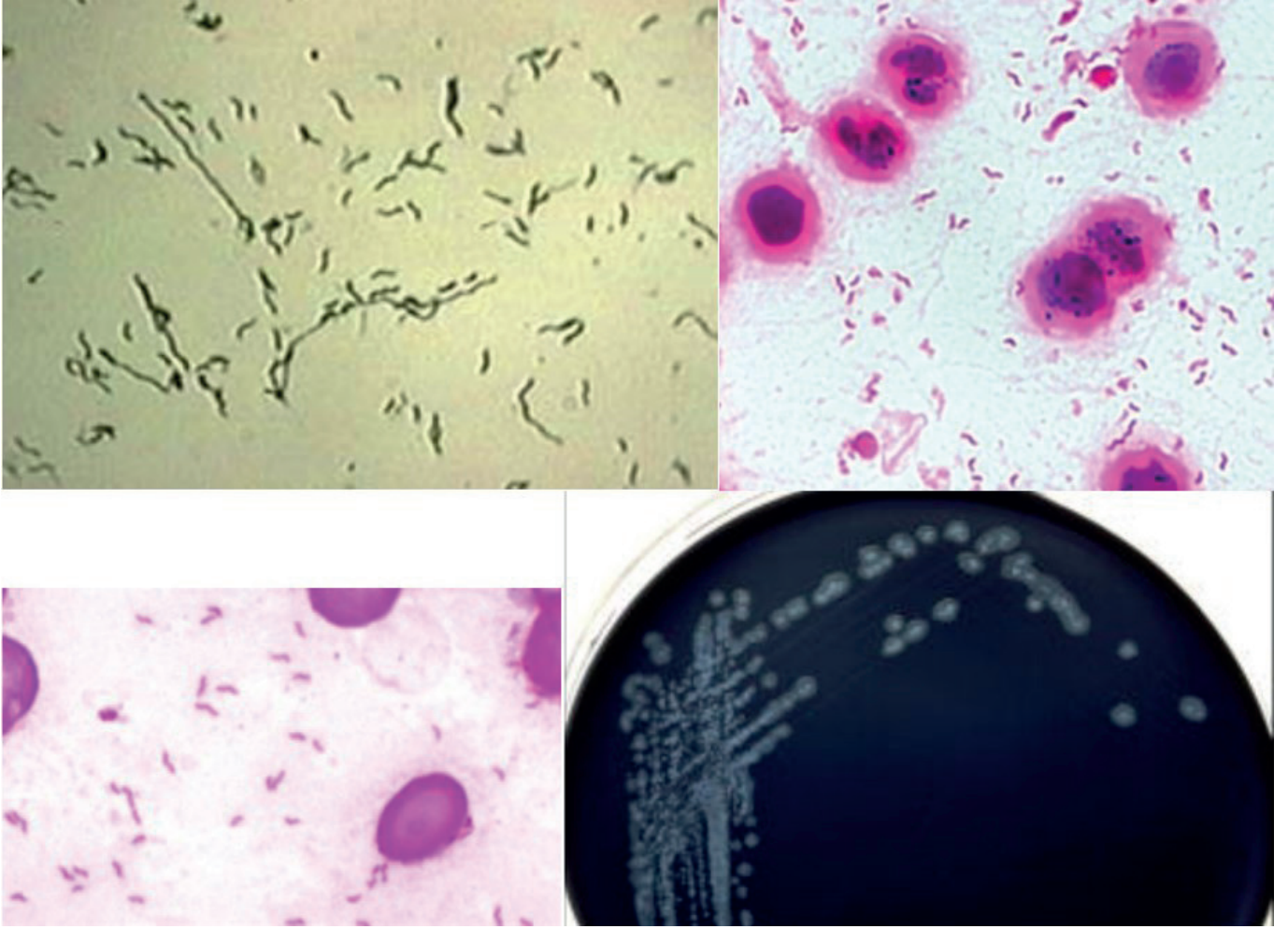
Agar dilüsyon bu antibiyotik için önerilen yöntemdir

3-Dirençli bulunan antibiyotiklere karşı dirençten sorumlu mekanizmalar neler olabilir?

Direnç mekanizmaları Tablo 2' nin altında açıklanmıştır.

Kaynaklar

1. Bonilla-Moreno M, TorrecillasM, Laporte-Amargos J, González-Díaz A., Mussetti A, Fe Tubau, Gudíol C, Domínguez M A, Martí S, Rodríguez-Sevilla G, Ardanuy C Recurrent bacteraemia of *Campylobacter coli* Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Downloaded from <https://journals.asm.org/journal/aac> on 22 August 2023 by 212.252.136.71
2. Dubreuil L, Goldstein F, Jarlier V, Morel C, Philippon A, Rouveix B, Sirot J, SoussyC, Thabaut A. 2022. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Société Française de Microbiologie 1:181. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2022/05/CASFM2022_V1.0.pdf.
3. Aguilar-Company J, Los-Arcos I, Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, Larrosa MN, Rodríguez-Garrido V, Sihuay-Diburga D, Almirante B. 2016. Potential use of fosfomycin-tromethamine for treatment of



Üst sıra : Mikroskopta kıvrık martı kanadı gibi bazısı spiral Gram negatif bakteriler, dışkı örneğinde lökositlerle birlikte

Alt sıra: Kan kültüründen direkt Gram boyamada kıvrık basiller, CCDA üzerinde tipik koloniler

Dr. Belkıs Levent ile *Campylobacter* spp. üzerine

Olgumuzda yer alan *Campylobacter* spp. ile ilgili olarak Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvarı Başkanı Dr. Belkıs Levent'le görüştük.



Dr. Belkıs Levent

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Sayın Dr. Levent ülkemizde enterik patojenler arasında *Campylobacter* spp. nin önemi ve tür dağılımı nedir?

BL: *Campylobacter* türleri akut bakteriyel gastroenteritin önde gelen etkenlerinden biri olup, tüm dünyada yaygın bir zoonotik bir patojendir. Enfeksiyonlar genellikle kontamine gıda ve suların tüketimi ile ortaya çıkmaktadır. Kanatlı hayvanlar, *Campylobacter* türlerinin en önemli konakçısıdır. Buna bağlı olarak, tüm dünyada başlıca kaynak kanatlı etleridir. Aynı zamanda pastörize edilmemiş çiğ sütler ile kontamine yüzey suları endemi ve epidemilerden sorumludur.

Avrupa ve ABD'de *Campylobacter* enfeksiyonlarının insidansı *Salmonella* enfeksiyonlarından daha yüksektir. *C. jejuni* ve *C. coli* dışkı örneklerinden en sık izole edilen türler olup, ülkemizde *Campylobacter*'e bağlı enterik enfeksiyonların yaklaşık %90'ından *C. jejuni* sorumlu iken, *C. coli* %10'un altındaki oranlarda izole edilmektedir. *Campylobacter fetus* ise başlıca kan kültürlerinden tespit edilmektedir.

Ülkemizde *Campylobacter* tanısına yönelik moleküler testler ve kültür yöntemleri yaygın olarak kullanılmadığı ve sınırlı sayıda laboratuvar da tanı konduğu için, patojenin ülkemizdeki gerçek insidansına yönelik yeterli bilgiye sahip değiliz.

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvarı'nda Aralık 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında gıda ve su kaynaklı salgın şüphesi ile gönderilen 164 dışkı örneği moleküler sendromik panel ve dışkı kültürü yöntemleri ile incelendiğinde, örneklerin %75,6'sında moleküler sendromik panel ile bir veya birden fazla bakteriyel, viral veya paraziter bir etken saptanmıştır. Moleküler sendromik panel ile, Enteroagregatif *Escherichia coli* en sık tespit edilen patojen olurken, *Campylobacter* spp. onuncu sırada saptanmıştır. *Campylobacter* spp. ülkemizde 2005 yılından beri laboratuvar dan bildirim zorunlu enfeksiyon etkenleri arasında yer almaktadır. Yine laboratuvarımızda 2018-2023 yılları arasında, dışkı örneklerinden yapılan *Campylobacter* kültürlerinde %78 oranında *C. jejuni*, %20 oranında *C. coli* izole edilmiştir.

***Campylobacter* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılığı konusunda bilgi verir misiniz?**

BL: *Campylobacter* türleri kinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, aminoglikozitler ve kloramfenikoller gibi çok çeşitli antibiyotiklere direnç gösterebilmektedir. Çoklu ilaç direnci, *Campylobacter* türleri için küresel düzeyde önemli bir problemdir. İnsan, kanatlılar, çiftlik hayvanları, vahşi hayvanlar, çevre ve gıdalardan antibiyotiğe dirençli *Campylobacter* türleri tespit edilmiştir. Çeşitli raporlar, hem insan hem de hayvan örneklerinden izole edilen *Campylobacter* türlerinde kinolon direncinde artışa dikkat çekmektedir. Yaygın kullanım sonucunda sürekli antibiyotik baskısı altında kalan *Campylobacter* türlerinde ilaç direnci daha hızlı şekilde yayılmaktadır.

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Enterik Patojenler Referans Laboratuvarı'nda 2018-2023 yılları arasında izole edilen *Campylobacter* suşlarının %89,2'si siprofloksasine, %4,6'sı eritromisine ve %55,4'ü tetrasikline karşı dirençli bulunmuştur. Eritromisin direnci, *C.coli* suşlarında daha yüksek düzeyde (%23,1) tespit edilmiştir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda *Campylobacter* direnç oranları siprofloksasin için %68,2 ile %74,3, eritromisin için %3,7 ile %20,0, tetrasiklin için %25,0 ile %59,3 arasında saptanmıştır. Sekans çalışmalarında *Campylobacter* türlerindeki kinolon direncinin *gyrA* gen bölgesindeki mutasyona bağlı olduğu belirlenmiştir.

Campylobacter'ler genellikle kendini sınırlayan enfeksiyonlara neden olmaktadır. Antimikrobiyal tedavi sadece şiddetli veya uzamış hastalık geçiren ya da yaşlı, hamile veya immün düşkün konaklar gibi risk faktörlerine sahip bireylerde önerilmektedir. Azitromisin tedavisi ile, *Campylobacter* enfeksiyonlarında gözlenen semptomların süresini kısaltabileceği bildirilmiştir.

Kaynaklar

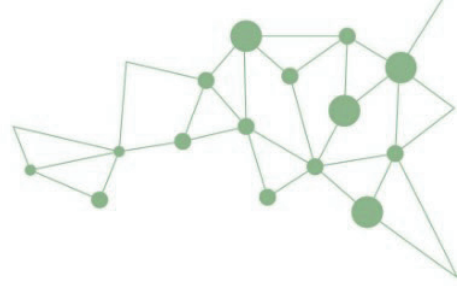
1. Eryıldız C, Tabakçioğlu K, Kuyucuklu G, Şakru N. Investigation of Antimicrobial Resistance and Virulence Genes of *Campylobacter* Isolates from Patients in a Tertiary Hospital in Edirne, Turkey. *Indian J Med Microbiol* 2020; 38 (2): 157-161. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_20_78. PMID: 32883928.
2. Güleşen R. Ulusal Enterik Patojenler Laboratuvar Ağı (UEPLA). XXXVII. Türk Mikrobiyoloji ve Kongresi, 16-20 Kasım 2016, Antalya. Kongre kitabı 2016; 39-41.
3. Gülmez D, Gür D, Hasçelik G, Güleşen R, Levent B. Ulusal Enterik Patojenler Laboratuvar Sürveyans Ağı'na (UEPLA) Dahil Olan Bir Üniversite Hastanesinin Deneyimleri: Dört Yıllık Salmonella, Shigella ve *Campylobacter* Verileri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42 (3): 85-92.
4. Ilktac M, Ongen B. Molecular Typing of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* of Human Strains Isolated in Turkey Over an Eight-Year Period. *Clin Lab*. 2020 Mar 1;66(3). doi: 10.7754/Clin. Lab.2019.190613. PMID: 32162883.
5. Kayman T, Abay S, Aydın F, Şahin O. Antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* isolates recovered from humans with diarrhoea in Turkey. *J Med Microbiol* 2019; 68: 136-142.
6. Levent B, Sevindi DF, Akgeyik M, Durmaz İ, Tolu A, Kılıç S. SS-052 Gastroenterit Salgınlarının Tanısında Sendromik Yaklaşım: Ön Çalışma Sonuçları. XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji ve Kongresi, 4-8 Kasım 2018, Antalya. Kongre kitabı 2016; 150.
7. Öncel B, Hasdemir U, Aksu B, Pournaras S. Antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: significant contribution of an RND type efflux pump in erythromycin resistance. *J Chemotherapy* 2023; doi: 10.1080/1120009X.2023.2267895.

Tablo 1. Moleküler Sendromik Panel ve Kültür ile Tespit Edilen Patojen Etkenler¹

NO	ETKEN	Moleküler sendromik panel (n)	Kültür (n)
1	<i>Enteroagregatif E. coli</i> (EAEC)	50	11
2	<i>Enteropatojenik E. coli</i> (EPEC)	40	8
3	<i>Enterotoksijenik E. coli</i> (ETEC)	35	UD ²
4	<i>Shigella</i> /Enteroinvaziv <i>E. coli</i> (EIEC)	29	9
5	<i>Shiga-like toksin üreten E. coli</i> (STEC)	28	4
6	Norovirus GI/GII	28	UD
7	<i>Salmonella</i>	24	19
8	STEC O157	14	0
9	<i>Giardia lamblia</i>	10	UD
10	<i>Campylobacter</i>	9	5
11	Diğer etkenler	21	3

¹ XXXVIII. Türk Mikrobiyoloji ve Kongresi'nde yapılan sözlü sunumdan alınmıştır.

² UD: Uygun değil



15. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

9-11 Mayıs 2024

Sempozyum Başkanı

Prof. Dr. Ufuk Hasdemir

Sempozyum Sekreteri

Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız

ADTS Başkanı

Prof. Dr. Deniz Gür

Düzenleme Kurulu

Deniz Gür

Z. Çiğdem Kayacan

Zeynep Gülay

Güner Söyletir

Şöhret Aydemir

Z. Ceren Karahan

Onur Karatuna

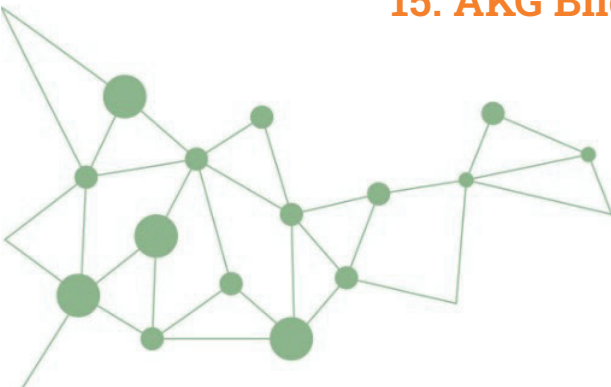
İftihar Köksal

Sesin Kocagöz

Arzu İlki

Nurver Ülger

15. AKG Bildiri Sistemi Açıldı



KONGRE VE ETKİNLİK
HİZMETLERİ

K2 Kongre ve Etkinlik Hizmetleri

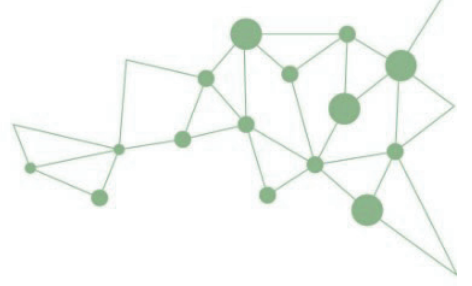
Koşuyolu Mh. Mahmut Yesari Cd.

No: 25 / 34718 Kadıköy-İSTANBUL

Tel: +90 216 428 95 51

Faks: +90 216 428 95 91

E-posta: akg@k2-events.com

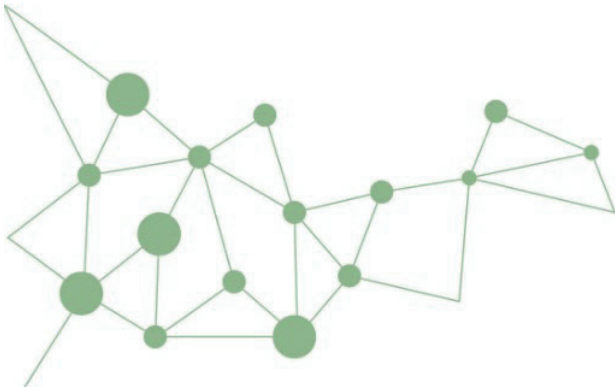


15. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
9-11 Mayıs 2024



'Nurver Ülger'e Teşekkürlerimizle'



K2 Kongre ve Etkinlik Hizmetleri
Koşuyolu Mh. Mahmut Yesari Cd.
No: 25 / 34718 Kadıköy-İSTANBUL
Tel: +90 216 428 95 51
Faks: +90 216 428 95 91
E-posta: akg@k2-events.com