



Editörler

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



Yardımcı Editör

Doç. Dr. Gülşen Altınkanat

İçindekiler

Antimikrobiyal yönetim ve Hacettepe deneyimi	2
Antimikrobiyal yönetiminde mikrobiyoloji laboratuvarının rolü	4
Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direnci ve metabolomik	6
Karbapenem inaktivasyon metodu (CIM) ve türevleri	10
Bir olgumuz var	14
Yeni çıkan antibiyotikler: Aztreonam-avibaktam ve Gepotidasin	19
Güncel yayınlar	22

Değerli meslektaşlarımız,

Sizlere bültenimizin 2025 yılındaki 2. sayısını sunuyoruz. Bu sayımızdaki ilk başlık Antimikrobiyal Yönetişim (AMY). Klinik mikrobiyologların önemli bir parçası olduğu Antimikrobiyal Yönetişim (AMY) programı ülkemizde yasal olarak zorunlu kılınmış olmamakla birlikte birçok merkezde uygulanmaktadır. Bu bağlamda 2025’de “Global Antimicrobial Stewardship Accreditation Scheme” (GAMSAS) tarafından akredite edilen Hacettepe Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinin AMY programını sizlere disiplinler arası işbirliğinin güzel bir örneği olarak duyurmaktan mutluluk duyuyoruz. Bu sürecin enfeksiyon yönü Prof. Dr. Ömrüm Uzun, mikrobiyoloji yönü ise Prof. Dr. Gülşen Hazırolan tarafından yazıldı. Dr. Şeyma Nigiz son yıllarda önem kazanan antibiyotik direnci ve metabolomik konusunu sizler için özetledi. Doç. Dr. Duygu Öcal karbapenem direncinin saptanması için geliştirilen CIM testleri ve türevlerini yazdı. Bu sayımızdaki ilginç olgu Prof. Dr. Zeynep Gülay tarafından hazırlandı; kendisi aynı zamanda sizin için ilginç bulduğu güncel yayınlardan bir derleme yaptı. Her sayımızda olduğu gibi “yeni antibiyotikler” bölümünde Dr. Mervener Demir FDA tarafından yeni onay alan aztreonam-avibaktam ve gepotidasini tanıttı.

Yaza girerken zevkle okuyacağınızı umduğumuz bu bültenin hazırlanmasında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkürlerimizle...

Bilimsel kurul

Prof. Dr. Şöhret Aydemir
Prof. Dr. Ufuk Hasdemir
Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan
Prof. Dr. Güner Söyletir

Prof. Dr. Çiğdem Kayacan
Doç. Dr. Onur Karatuna
Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız
Doç. Dr. Pınar Sağıroğlu

Antimikrobiyal yönetim ve Hacettepe deneyimi



Prof. Dr. Ömrüm Uzun

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara

Antimikrobiyal yönetim (=antimicrobial stewardship) (AMY), antimikrobiyallerin uygun kullanımını destekleyen, böylelikle hastaların iyileşmesini arttırmaya, direnç gelişimini önlemeye ve çoklu-ilaca dirençli organizmaların yayılmasını kontrol altına almaya yönelik koordine bir programdır. İlkeleri "akılcı antibiyotik kullanımı" ile aynıdır, en önemli fark, bu ilkeleri uygulamanın kişilerin inisiyatifine bırakılmamış olmasıdır.

Türkiye'de AMY için yasal düzenleme henüz yoktur. Ancak yüksek direnç oranlarımız, en azından kendi hastanemizde AMY programını oluşturarak bu adımları hızla atmamızı gerekli kılmaktadır. Hastanenin AMY ekibi veya komitesi multi-disipliner yapıda olmalı, enfeksiyon hastalıkları hekimi önderlik etmeli, enfeksiyon kontrol ekibiyle sıkı bir iş birliği halinde çalışmalı ve hastane yönetiminin desteğini mutlaka sağlamalıdır. Hastanesinde AMY programı geliştirmek ve ekip kurmak isteyenler için Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA) nın 2007 yılında yayınladığı Hastanede Antimikrobiyal Yönetişim Programı Kılavuzu ve Dünya Sağlık Örgütü'nün Orta ve Düşük Gelirli Ülkelerde Antimikrobiyal Yönetişim Rehberi (<https://iris.who.int/handle/10665/329404>) yol gösterici niteliktedir.

Her programın başlangıcında olduğu gibi, önce içinde bulunulan durumun SWOT (Strengths= güçlü yanlar, Weaknesses= zayıf yanlar, Opportunities = fırsatlar, Threats = tehditler) analizini yaparak işe girişmelidir. Hastanede uygun antibiyotik kullanımının önündeki sorunlar, yanlış uygulamalar veya eksiklikler listelenmeli, bunlar öncelik sırasına konularak tek tek çözüm aranmalıdır. İyileştirme müdahalelerinin etkisi mutlaka ölçülmelidir.

Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde AMY çalışmaları sistematik olarak 2017 yılında yerel tanı ve tedavi kılavuzlarının geliştirilmesiyle başladı. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında ilk olarak hematolojik malignitesi olan hastalarda profilaksi, nötropenik ateşte tanı ve empirik tedavi yaklaşımı, antifungal tanı ve tedavi protokolleri hazırlandı. Bunu diğer kılavuzlar izledi. Bu kılavuzlar hem hastanenin bilgi yönetim sistemine, hem de Hacettepe Enfeksiyon Hastalıkları web sayfasına (<https://enfeksiyon.hacettepe.edu.tr>) yüklendi. Kılavuzlar, hasta başı pratiğinin, antibiyotik teminindeki belirsizliklerin ve diğer değişen koşulların gerektirdiği sıklıkta güncellenmektedir. Enfeksiyon öğretim üyelerinin danışılan hastaları ekibiyle birlikte acil ve yoğun bakımlarda günlük, diğer servislerde hafta içi üç gün bizzat ziyaret yaparak izlemesi, konsültasyon hizmetinin 7/24 sürekliliği, hasta izleminde uluslararası kanıtlara dayalı bir uygulamanın olması, yerel kılavuzların ne katkı sağlayacağını düşündürebilir. Ancak kılavuz öncesi ve sonrası dönemi karşılaştıran çalışmalar, enfeksiyon hastalıkları yönünden ideal sayılabilecek pratiğimizde belirgin iyileşmeler sağladı.

Yerel kılavuzların oluşturulması ve uygulamasının teşvik edilmesi birinci adımdı. Bilindiği gibi, denetim ve geri bildirim (=audit and feedback) olmaksızın tek başına eğitim ya da tek başına kılavuzlar bir yere kadar etkili olur. Bu nedenle daha proaktif bir yaklaşım benimsendi ve çeşitli alanlarda (üç ayda bir enfeksiyon konsültanlarının hasta izlemi konusunda iç denetimi ve geri bildirim, uygun karbapenem kullanımını arttırmaya yönelik karbapenem odaklı 3 yönlü yönetim stratejisi, de-eskalasyon, parenteralden orale geçiş) denetim ve geri bildirim uygulamasına geçildi. Böylelikle antibiyotik tedavisinin uygunluğu daha da arttı.

Hacettepe Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde AMY komitesi Nisan 2022'de kuruldu (https://enfeksiyon.hacettepe.edu.tr/tr/menu/antibiyotik_yonetisim_birimi-227). Enfeksiyon kontrol doktoru, baş eczacı, mikrobiyoloji laboratuvarı sorumlusu, kalite yönetimi temsilcisi, enfeksiyon odaklı klinik eczacı, hastane bilgi

işlem sistemi temsilcisi, Erişkin hastanesi Başhekimisi ve Başhekim Yardımcısı başta olmak üzere multi-disipliner bir yapı oluşturuldu. Komite, cerrahi profilaksi ve optimal antibiyotik tedavisinin önündeki engelleri belirleyerek bu sorunlara çözüm aradı, geliştirilen önlemler uygulamaya konuldu. Yine bu süreçte, AMY'in olmazsa olmazı periyodik kümülatif antibiyogram raporları ve DOT (days of therapy) olarak antibiyotik tüketim raporları elde edilmeye başlandı ve hastane bilgi işletim sisteminde tüm kullanıcıların hizmetine sunuldu.

AMY programının kişilerden bağımsız olarak sürekliliğinin sağlanması, yaptıklarımızın nesnel ve yetkin bir gözle değerlendirilmesi için İngiltere Antimikrobiyal Kemoterapi Cemiyeti'nin (BSAC) önderliğinde kurulmuş "Global Antimicrobial Stewardship Accreditation Scheme" (GAMSAS, <https://ams-accredit.com>) kuruluşuna baş vuruldu ve Hacettepe Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinin AMY programı Şubat 2025'de GAMSAS tarafından akredite edildi. Süreç zahmetli olmakla birlikte çok yararlı olmuş, eksikliklerimizi görmemizi, çözemediğimiz sorunlar hakkında birlikte tartışarak gözden kaçırdığımız veya aklımıza gelmeyen yöntemlere ve pratik uygulamalara yönelmemizi, akreditasyon sonrasındaki süreçte sıkı bir işbirliği geliştirmemizi sağlamıştır.

Yerel kılavuzların geliştirilmesi, antibiyotik duyarlılık ve tüketim raporlarının düzenli izlemi, sorunlu alanlarda gereken müdahalelerin yapılması ve bu sorunların büyük oranda çözülmesi ile AMY çalışmaları sona ermez. Sürekli eğitim, sürekli denetim ve geri bildirimler, değişen koşullara uyum için zamanında hareket geçmek zorunludur.

Kaynaklar

1. Boşnak C, Fındık ŞB, Atay M, Fakhouri W, Babazade S, Karadoğan E, Metan G, Uzun Ö. The impact of hospital-specific guidelines on carbapenem use and patient outcomes in a setting of high endemicity with multi-drug resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol* 2024;4:e146, <https://doi.org/10.1017/ash.2024.415>
2. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:158-77, <https://doi.org/10.1086/510393>
3. Gursoy G, Uzun O, Metan G, Yildirim M, Bahap M, Demirkan SK, Topeli A, Akinci SB, Topcuoglu MA, Berker M, Hazirolan G, Akova M, Unal S. Does Antimicrobial Stewardship Program Improve the Quality of Care in ICU Patients Consulted to Infectious Diseases? Experience in a Tertiary Care Hospital. *Int J Infect Dis* 2022 Feb; 115:201-207
4. Kara E, Metan G, Bayraktar-Ekincioglu A, Gulmez D, Arıkan-Akdaglı S, Demirkazık F, Akova M, Unal S, Uzun O. Implementation of pharmacist-driven antifungal stewardship program in a tertiary care hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2021; 65(9):e0062921
5. Metan G, Uzun O, Telli Dizman G, Sonmezer MÇ, Inkaya AC, Hazirolan G, Akova M, Unal S. Is there still room for improvement in antimicrobial use in a setting where use of broad-spectrum antibiotics require approval of an infectious diseases physician? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022 43:802-4, <https://doi.org/10.1017/ice.2022.81>
6. Ozden A, Dalgic B, Demir M, Hazirolan G, Uzun O, Metan G. Impact of a hospital sepsis management protocol on the selection of empirical antibiotics in infectious diseases consultations. *J Chemother* 2024;36:190-7 <https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2296146>
7. Taş Z, Metan G, Dizman GT, Yavuz E, Dizdar Ö, Büyükaşık Y, Uzun Ö, Akova M. An institutional febrile neutropenia protocol improved the antibacterial treatment and encouraged the development of a computerized clinical decision support system. *Antibiotics* 2024;12:832, <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090832>

Antimikrobiyal yönetimde mikrobiyoloji laboratuvarının rolü: Hacettepe deneyimi



Gülşen Hazirolan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Günümüzde artmakta olan antibiyotik direncine karşı alınan önlemlerden biri, ulusal ve hastane çapında programlar geliştirilmesidir (1). Hastane Düzeyinde Antibiyotik Yönetişimi kapsamında Hacettepe Erişkin ve Onkoloji Hastanelerinde Nisan 2022’de, Erişkin Enfeksiyon Hastalıkları Öğretim Üyesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi Başkanı ve Doktoru, Hacettepe Hastaneleri Baş Eczacısı, Enfeksiyon Eğitimli Klinik Eczacı, Bakteriyoloji ve Merkez Laboratuvar Sorumluları, Hastaneler Kalite Koordinatörü, Erişkin ve Onkoloji Hastanesi Başhekimisi ve Başhekim Yardımcısı, Kalite Koordinatörlüğü Temsilcisi, Enfeksiyon Kontrol Hemşiresi, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi temsilcisinin katılımları ile, AMY komitesi oluşturulmuştur (2).

Antibiyotik direncinin dünya çapında önemli bir tehdit olduğu günümüzde, Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, AMY komitesinin önemli bir üyesidir. Mikrobiyoloji laboratuvarında etkenin doğru-hızlı tanımlanması, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının uygun şekilde çalışılması, zamanında ve doğru sonucun verilmesi, klinisyenin etkene özgü tedaviyi seçebilmesine ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Bu kapsamda Mikrobiyoloji laboratuvarımızda hızlı tanımlama sistemi olan MALDI-TOF MS (Bruker, Almanya) sistemi kullanılmakta, etkeni kültürden tanımlamak için gereken yaklaşık bir günlük süreyi, 1-2 dakikaya indirerek, hızlı patojen tanımlama ile klinisyenin etkene yönelik profilaktik tedavi seçimine ve AMY’ye katkıda bulunmaktadır. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında diğer hızlı tanı testlerinin kullanımı (prob teknolojileri, proteomik ve nükleik asit amplifikasyon yöntemleri, microarray, sendromik paneller) standart yöntemlerle karşılaştırıldığında, etken tanımlama süresi önemli ölçüde kısaltılabilir ve direnç genleri de saptanarak daha hızlı duyarlılık sonuçları elde edilebilir. Mikrobiyoloji verileri, AMY ile birleştirildiğinde etkili antimikrobiyal tedaviye geçiş süresi, antimikrobiyal kullanım süresi, hastanede yatış süresi ve hastane maliyetleri azalacaktır (3).

Mikrobiyoloji laboratuvarımızda doğru ve standardize antibiyotik duyarlılık test sonucu verebilmek amacı ile European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standartları kullanılmaktadır. Bilindiği gibi EUCAST, her sene başında değerlendirme kriterlerini güncellemekte veya yıl içerisinde belirli konularda özgül güncellemeler yapabilmektedir. Mikrobiyoloji laboratuvarımızda bu güncellemeler, EUCAST web sitesinde veya Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti (TMC) Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu duyurularından takip edilerek, rutin test uygulamalarımız veya Laboratuvar Bilgi Sistemi (LBS) uygulamalarımız güncellenmektedir. Bu güncellemeler Enfeksiyon Hastalıkları Öğretim Üyeleri, Enfeksiyon Kontrol Komitesi Başkanı ile paylaşarak AMY programına katkı sağlanmaktadır.

Mikrobiyoloji laboratuvarının doğru ve hızlı antibiyotik duyarlılık test sonucu elde etmesi, AMY’deki rolünde oldukça önemlidir. Laboratuvarımızda, pozitif kan kültürlerinde MALDI-TOF MS kısa süreli inkübasyon sonucu tanımlama yöntemi uygulanarak, EUCAST önerileri doğrultusunda kan kültürü şişelerinden doğrudan hızlı antibiyotik duyarlılık testi (HADT) yapılmaktadır (4). Bu kapsamda Enfeksiyon Hastalıkları Öğretim Üyeleri, Enfeksiyon Kontrol Komitesi Başkanı ile iletişimde olunarak, yoğun bakım, onkoloji ve dahiliye yataklı servislerinde yatan hastaların kan kültürlerinde de pozitif sinyal alındığında, mesai saatleri içinde, MALDI-TOF MS ile hızlı tanımlama yapılmakta, Gram-negatif üreme saptanan kan kültürü şişelerine ise HADT uygulanmaktadır. HADT sonuçları, kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde, erken uygun tedaviye geçişi sağlamak, de-eskalasyon ve eskalasyon sürelerini etkileyerek AMY’ye katkı sağlamaktadır.

Mikrobiyoloji laboratuvarlarında antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının “kısıtlı” bildirimi AMY programının işlevi için önemli bir bileşendir. Mikrobiyoloji laboratuvarımızda TMC-ADTS grubu tarafından hazırlanan kısıtlı bildirim kuraları kullanılarak AMY’ye katkı sağlanmaktadır. Kısıtlı bildirim, AMY’nin birincil hedeflerinden olan etkene uygun, yan etkisi daha az, düşük maliyetli, dar spektrumlu antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnç gelişiminin önlemi açısından, tüm klinisyenler için önemli bir yol göstericidir (5).

AMY’de mikrobiyoloji laboratuvarlarının bir diğer kilit rolü de antibiyotik duyarlılık verilerinin düzenli analizi ve sunumudur. Mikrobiyoloji laboratuvarımızda kümülatif antibiyotik duyarlılık test verileri, toplanarak sunulmaktadır. AMY kapsamında kümülatif antibiyotik duyarlılık verilerinin analizi ve saklanması için; kullandığımız LBS ile çalışma yapılarak yazılım programı hazırlanmıştır. Kümülatif antibiyogram sorgu ve analiz kriterleri, Clinical& Laboratory Standards Institute (CLSI) M39-A4 ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD) rehberleri eşliğinde hazırlanmıştır (6, 7). Yazılım programında, ayakta, yatan, yoğun bakımlarda yatan hastalarda, en sık karşılaştığımız ve antibiyotik direnç sorunu yaşadığımız Gram-pozitif ve Gram- negatif enfeksiyon etkenleri, klinik örnek türüne (kan/kan dışı) göre sorgulanabilmektedir. AMY için çok değerli olan bu raporlara, komite üyeleri periyodik olarak LBS’den ulaşabilmektedir. Ayrıca mikrobiyoloji laboratuvarımız Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS) katılımcısıdır; düzenli olarak direnç verilerimiz paylaşılmaktadır. UAMDS Kasım 2013 tarihinden itibaren Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Ofisi tarafından yürütülen CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı) ağına da katılmıştır (8). Bu sayede uluslararası düzeyde, hastanemiz direnç verilerinin karşılaştırılması mümkün olmaktadır.

Mikrobiyoloji laboratuvarımız, AMY hedefleri arasında olan antimikrobiyal direncin azaltılmasına yardımcı olmak ve etkin-uygun antimikrobiyallerin kullanımını teşvik etmek için AMY komitesi ile düzenli toplantılara, çalışmalara, Şubat 2025’te Global Antimicrobial Stewardship Accreditation Scheme (GAMSAS) tarafından aldığımız AMY kalite akreditasyonunun devamlılığı için gerekli görülen uygulamalara ve kurum içi eğitimlere devam edecektir.

Kaynaklar

1. Dellit TH et al. Clin Infect Dis. 2007;44(2):159–177.
2. https://enfeksiyon.hacettepe.edu.tr/tr/menu/antibiyotik_yonetisim_birimi-227
3. Avdic E, Carroll KC. The role of the microbiology laboratory in antimicrobial stewardship programs. Infect Dis Clin North Am. 2014 Jun;28(2):215–35. doi: 10.1016/j.idc.2014.01.002. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24857389.
4. https://www.eucast.org/rapid_ast_in_bloodcultures
5. https://www.tmc online.org/pdf/eucast/TMC%20ADTS%20Kisitli%20Bildirim%20Tablolari_30_09_2024.xlsx
6. Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI). Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Test Data; Approved Guideline, 4th ed. CLSI document M39-A4, Wayne PA, 2014
7. <https://www.klimud.org/uploads/content/Antibiyotik%20Duyarl%C4%B1l%C4%B1k%20Verilerinin%20Analizi%20ve%20Sunumu%20Rehberi.pdf>
8. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/surveyanslar/uamdss.html>

Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direnci ve metabolomik



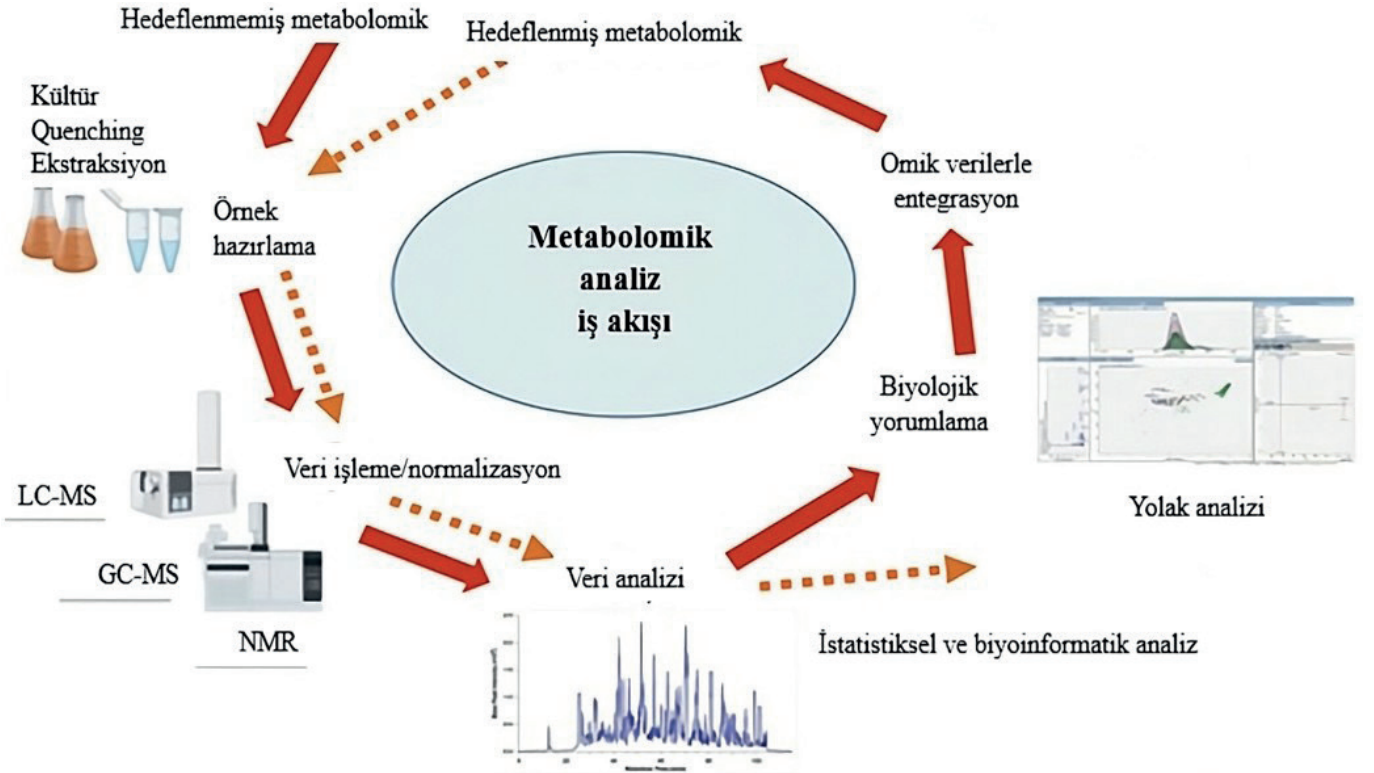
Şeyma Nigiz, MSc

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Günümüzde bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazanması küresel bir kriz haline gelmiştir. Bu durum, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi zorluklara yol açmaktadır. Özellikle çok ilaca dirençli (ÇİD) ve tüm ilaçlara dirençli (TİD) patojenlerin yaygınlaşması, mevcut tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve yeni stratejilerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu karmaşık sorunun çözümünde, yalnızca genetik mutasyonların değil, aynı zamanda bakterilerin hücresel ve metabolik düzeydeki adaptasyonlarının da anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu noktada omik teknolojiler (genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik) antibiyotik direnç mekanizmalarının sistem biyolojisi perspektifiyle kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına olanak tanımaktadır.

Omik teknolojiler ve metabolomik

Omik teknolojiler, biyolojik sistemlerin bütünsel olarak anlaşılmasını sağlayan yüksek verimli analiz yöntemleridir. Genomik, transkriptomik, proteomik ve özellikle metabolomik yaklaşımlar, direnç gelişimini etkileyen genetik, işlevsel ve metabolik süreçleri kapsamlı biçimde ortaya koymaktadır. Metabolomik, mikroorganizmaların çevresel değişikliklere adaptasyonunu ve antibiyotiklere karşı geliştirdikleri direnç mekanizmalarını anlamada önemli bir araçtır. Metabolitler, bakterilerin stres yanıtlarını ve enfeksiyon sırasında avantaj sağlayan düzenlemeleri belirlemede kritik rol oynamaktadır. Metabolom, bir organizmanın fenotipini yansıtan küçük moleküllerin tamamını içermektedir ve bu moleküller, genom ve proteom düzeyindeki etkileşimlerin son ürünleridir. Metabolomik analizlerde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri kütle spektrometrisi (MS) temelli sistemlerdir. Bu yöntem, sıvı kromatografisi (LC-MS) veya gaz kromatografisi (GC-MS) ile birleştirilerek çalışılmaktadır. Kromatografi, kompleks biyolojik örneklerdeki bileşenleri ayırmak için kullanılırken, MS cihazı bu bileşenleri iyonlaştırarak kütle/yük oranlarına göre tanımlar. Bir diğer önemli teknik ise Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisidir. NMR, manyetik bir alana yerleştirilen numunedeki hidrojen (^1H), karbon (^{13}C) gibi çekirdeklerin, radyofrekans dalgalarıyla uyarılarak enerjiyi soğurması ve ardından bu enerjiyi yayması prensibine dayanır. Bu teknikler, hem hedefe yönelik (targeted) hem de hedeflenmemiş (untargeted) metabolomik çalışmalarda yüksek hassasiyet ve doğrulukla geniş bir metabolit yelpazesini analiz etme olanağı sunmaktadır. Elde edilen büyük miktarda analitik veri, ön işleme ve normalizasyon basamakları sonrasında MetaboAnalyst, MS-DIAL gibi çeşitli biyoinformatik yöntemlerle işlenir ve yorumlanır. Çok değişkenli istatistiksel analizler ile (Ör. Principal Component Analysis - PCA, Partial Least Squares Discriminant Analysis - PLS-DA) örnekler arasında metabolik farklılıklar tespit edilir. Tanımlanan metabolitlerin biyolojik yollarla olan ilişkisi ise KEGG, HMDB, METLIN gibi metabolomik veritabanları kullanılarak incelenmektedir. Bu sayede metabolik yollar haritalanabilmekte, antibiyotik direnci ile ilişkili biyokimyasal süreçler belirlenebilmektedir. Metabolomik analiz iş akışı Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Metabolomik analiz iş akışı (Kamal ve ark. 2022)

Antibiyotik direnciyle ilişkili yapılan metabolomik çalışmalar, dirençli ve duyarlı bakteri suşları arasında bazı ortak metabolitlerin ve metabolik yolların değişime uğradığını göstermiştir. Bu değişiklikler, bakterilerin antibiyotik stresine karşı geliştirdikleri evrensel adaptasyon stratejilerine işaret etmektedir. Gram-negatif bakterilerde antibiyotik direnciyle ilişkili bakteri metabolizmasında önemli rol oynayan ana hücresel değişiklikler şunlardır: (i) hücresel enerji üretimi, (ii) hücre duvarı modifikasyonları ve (iii) biyofilmdeki hücreler arası etkileşimler.

Hücresel enerji üretimi

Enerji metabolizması, dirençli bakterilerde en yaygın değişime uğrayan hücresel süreçlerden biridir. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* gibi bakteriler üzerinde yapılan metabolomik analizler, özellikle sitrat, süksinat, fumarat gibi trikarboksilik asit (TCA), glikoliz ve oksidatif fosforilasyon döngülerinin metabolitlerinde önemli düzeyde değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda, bu metabolik yolların baskılandığı ve daha az verimli anaerobik fermentatif enerji üretimine geçilerek bakterinin daha düşük metabolik hızla antibiyotik stresinden kaçabildiği bildirilmiştir. Öte yandan, aerobik enerji üretiminin uyarılması, antibiyotik duyarlılığını artırmaya yönelik önemli bir potansiyel tedavi stratejisidir. Özellikle, aerobik solunumu artırmak amacıyla temel karbon kaynaklarının takviyesi, antibiyotik etkinliğini (Ör. aminoglikozidler) artırmak için umut verici yeni bir yaklaşımdır. Metabolomik çalışmalar, karbon kaynağı takviyelerinin TCA döngüsünü ve elektron taşıma zinciri (ETC) aktivitesini artırarak proton itici gücü (PMF) aracılığıyla pozitif yüklü aminoglikozidlerin hücre içine geçişini artırdığını göstermiştir.

Beta-laktamlar ve florokinolonlar gibi diğer antibiyotik sınıfları da antimikrobiyal etkilerini kısmen hücresel solunuma bağlı olarak gösterir. Çünkü bu antibiyotikler, ikincil bir etki olarak redoks dengesizliğine neden olmaktadır. Florokinolonlar, oksidatif fosforilasyon sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi yoluyla metabolik olarak aktif hücrelerde daha güçlü bakterisidal etkiler gösterir. Beta-laktamlar ise, hücre duvarı sentezini engelleyerek peptidoglikan sentezi ve yıkımı arasında enerji gerektiren verimsiz bir döngü oluşturarak sistemik ROS ile ilişkili hücresel toksisiteye yol açar. Enerji üretimi ile antibiyotik öldürücülüğü arasındaki yakın ilişki, solunum aktivitesi artmış bakterilerin daha yüksek oranda öldürülmesiyle de kanıtlanmıştır. Nitekim, bu antibiyotik sınıflarıyla yapılan çalışmalar, antibiyotik etkisinin tahmin edilmesinde üreme hızından ziyade metabolik aktivitenin daha belirleyici olduğunu göstermiştir.

Hücre duvarı modifikasyonları

Gram-negatif bakterilerdeki lipopolisakkarit (LPS) tabakası, hücre duvarı bütünlüğünü sağlayan ve antibiyotiklere karşı direnç gelişmesinde rol oynayan önemli bir hedeftir. Günümüzde son çare antibiyotikler arasında yer alan polimiksinler, Gram-negatif bakterilerin LPS tabakasındaki lipid A'ya bağlanarak hem dış hem de sitoplazmik zarıda ölümcül bozulmalar başlatır. Polimiksin direncine neden olan mekanizmalar, LPS tabakasında lipid A bağlanma bölgelerinin sıklığını azaltan aktif membran değişikliklerini içerir ve bu değişiklikler bakteride kromozomal olarak kodlanmış ya da plazmid aracılığıyla kazanılmış olabilir. Bu hücresel modifikasyonlar, geniş bir yağ asidi biyosentez yelpazesi tarafından desteklenmektedir. Bununla birlikte, yağ asidi biyosentezinin yeniden yapılandırılması yüksek enerji gerektirir; bu durum, metabolik olarak inaktif hücrelerin daha kolay öldürülebilmesiyle ortaya konmuştur. Kolistin dirençli kökenlerle yapılan metabolomik çalışmalar, lipid biyosentezindeki modifikasyonların (gliserofosfolipitler, uzun zincirli yağ asitleri vb.) enerji metabolizmasında glikoz fermentasyonuna geçişle metabolik yeniden yapılandırmaya neden olduğunu düşündürmüştür. *Enterobacterales* takımındaki kolistin dirençli bakterilerde pH temelli laktik asit üretimi tespiti bu bulguyu desteklemektedir. Fermentatif metabolizma hücresel dengeyi sürdürebilse de, direnç kazanımı sürecinde yağ asidi biyosentezinin getirdiği yüksek metabolik yük, bakteriye bir uyum maliyeti yüklemektedir. Bu nedenle, kolistin direnci sırasında LPS biyosentez yolları ve bu yolların getirdiği biyolojik maliyetlerin daha iyi anlaşılması, hücre duvarını hedef alan ilaç adaylarının geliştirilmesinde potansiyel katkılar sağlayabilir.

Aktif atım pompalarının aşırı ekspresyonu, antibiyotiklerin hücre içi konsantrasyonlarını sınırlayan bir diğer önemli mekanizmadır ve bu durum antibiyotik direncine neden olurken diğer taraftan da bakteriye metabolik uyum maliyetine yol açmaktadır. *E. coli* ve *Salmonella Typhimurium* suşlarında AcrB atım pompası ile ilişkili *acrB* geninin silindiği mutantlarla kontrol gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, gruplar arasında aromatik amino asit (triptofan), yağ asitleri, gliserofosfolipid, sfingolipid ve açilkarnitin de dahil olmak üzere çeşitli yollarda anlamlı değişiklikler olduğu bildirilmiştir. EmrAB-TolC pompasının genetik olarak silindiği mutant *E. coli* suşlarını hem aerobik hem anaerobik koşullarda farklı karbon kaynaklarıyla üreterek bu suşların metabolomik profillerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, pompadaki bozulmanın karbon metabolizması, azot metabolizması, lipid biyosentezi ve nükleotid metabolizması dahil olmak üzere birçok temel metabolik yolda değişimlere neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle glikolitik ara ürünler, TCA döngüsü metabolitleri (asetil-CoA, süksinat) ve bazı amino asit türevleri anlamlı düzeylerde değişmiştir. Bu çalışmalar, aktif atım pompalarının yalnızca antibiyotikleri dışarı atan bir direnç unsuru olmadığını, aynı zamanda bakterinin metabolik dengesini ve çevresel adaptasyon yeteneğini yöneten bir anahtar yapı olduğunu ortaya koymuştur.

Biyofilmdeki hücreler arası etkileşimler

Bakteriler, biyofilm oluşumu ve sürdürülmesinde quorum sensing (QS) sistemleri aracılığıyla hücreler arası iletişimi ve makromolekül metabolizmasını koordine etmektedir. Biyofilm evrelerinde, bakteriler metabolik yollarını yeniden düzenleyerek çevresel streslere adapte olur. Özellikle amino asit, merkezi karbon metabolizması, bütanoat ve asetoin metabolizması gibi önemli yollar etkilenir. *P. aeruginosa* biyofilmleri ile yapılan çalışmalarda, L-treonin, L-sistin, L-tirozin, fenilalanin ve histidin gibi aminoasitlerin düzeylerindeki anlamlı değişikliklerin yanı sıra TCA döngüsü metabolitleri (sitrat, süksinat) ve asetoin birikiminin, biyofilm stabilitesini ve bakteriyi redoks stresine karşı korumayı arttırdığı bildirilmiştir. Bu metabolik değişiklikler, biyofilmle ilişkili antibiyotik direncini azaltmak için potansiyel tedavi hedefleri sunmakta, özellikle karbon kaynakları ve quorum sensing yollarının modülasyonu, biyofilm kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

Sonuç

Enfeksiyon bölgesinde meydana gelen evrimsel süreçler ve fenotipik adaptasyonlara bağlı metabolik değişiklikler, çok çeşitli antibiyotik direnç mekanizmalarıyla ilişkilidir. Bu bağlamda, metabolomik teknolojiler, antibiyotik direnciyle ilişkili bu metabolik etkilerin çözülmesi ve ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmesi için güçlü bir araçtır. Bugüne kadar yapılan metabolomik çalışmalar, sınırlı sayıda bakteri türü ve antibiyotik üzerine yoğunlaşmış olsa da, bu alandaki sistematik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Özellikle klinik açıdan anlamlı koşullarda yürütülen deneysel evrim modelleri ve tamamlayıcı yeni nesil dizileme teknolojileri ile birlikte uygulanan multi-omik yaklaşımlar, mikrobiyal metabolizmanın antibiyotik direncindeki rolünün daha derinlemesine anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Kok M, Maton L, van der Peet M, Hankemeier T, van Hasselt JGC. Unraveling antimicrobial resistance using metabolomics. *Drug Discov Today*. 2022 Jun;27(6):1774-1783.
2. Wang-Kan X, Rodríguez-Blanco G, Southam AD, Winder CL, Dunn WB, Ivens A, Piddock LJV. Metabolomics Reveal Potential Natural Substrates of AcrB in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. *mBio*. 2021 Mar 30;12(2):e00109-21.
3. Harmon DE, Adamson K, Wiersma J. Disruption of the EmrAB-TolC efflux pump of *Escherichia coli* induces global metabolic changes in multiple growth conditions. *MicroPubl Biol*. 2025 Mar 21;2025:10.17912/micropub.biology.001437
4. Abdelhamid AG, Yousef AE. Untargeted metabolomics unveiled the role of butanoate metabolism in the development of *Pseudomonas aeruginosa* hypoxic biofilm. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Feb 16;14:1346813.
5. Mohd Kamal K, Mahamad Maifiah MH, Abdul Rahim N, Hashim YZH, Abdullah Sani MS, Azizan KA. Bacterial Metabolomics: Sample Preparation Methods. *Biochem Res Int*. 2022 Apr 12;2022:9186536.

Karbapenem inaktivasyon metodu (CIM) ve türevleri



Doç. Dr. Duygu Öcal

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Gram-negatif bakterilerde gelişen karbapenem direnci, küresel ölçekte halk sağlığına yönelik en ciddi tehditlerden biri olarak değerlendirilmektedir (1). Karbapenem grubu antibiyotikler, çoklu ilaç direnci gösteren Gram-negatif bakteriyel enfeksiyonlara karşı son basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Özellikle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp. izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın biçimde tercih edilmektedir.

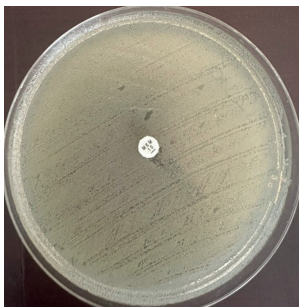
Karbapenem direnci, mikrobiyolojik ve moleküler açıdan oldukça karmaşık bir fenomendir ve güvenilir şekilde saptanması laboratuvarlar için ciddi bir zorluk oluşturmaktadır. Bu bağlamda, karbapenem direncinin doğru, hızlı ve güvenilir bir şekilde saptanması, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının karşı karşıya olduğu en önemli ve öncelikli sorunlardan biri olarak öne çıkmaktadır.

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) gibi laboratuvar standartlarını belirleyen kuruluşların önerileri, bu zorluklarla başa çıkmak amacıyla sürekli olarak geliştirilmektedir. CLSI tarafından 2009 yılında KPC üreten *K. pneumoniae* suşlarının yayılımını saptamaya yönelik olarak Modifiye Hodge testi ilk kez önerildiğinden bu yana, karbapenemaz testine ilişkin öneriler sürekli değişim göstermiştir. Bu konuda çeşitli görüşler olmakla birlikte, klinik izolatlarda karbapenemaz testinin nihai amacının ne olduğu sorusu üzerine süregelen bir tartışma yer almaktadır (2).

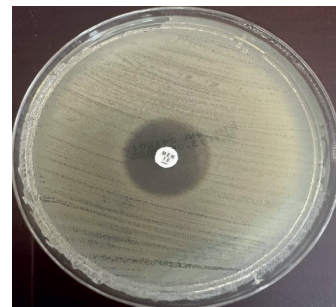
İlk olarak 2015 yılında van der Zwaluw ve ark. (3) tarafından, karbapenemaz üretiminin saptanmasında basit ve düşük maliyetli bir test olarak tanımlanan Karbapenem İnaktivasyon Metodu (CIM) klinik mikrobiyoloji laboratuvarları için cazip bir seçenektir; çünkü bu yöntem, çoğu laboratuvarla kolaylıkla temin edilebilecek reaktiflerle uygulanabilir ve özel bir ekipman gerektirmez.

CIM testi:

Mueller-Hinton veya kanlı agar besiyerinden 10 µl'lik tam bir öze dolusu izolat alınıp, 400 µl su içinde bir süspansiyon hazırlanır. Daha sonra, 10 µg meropenem diski süspansiyon içine konur ve 35°C'de en az iki saat inkübe edilir. İnkübasyon sonrasında, disk süspansiyondan çıkarılır ve karbapeneme duyarlı *E. coli* ATCC 29522 inoküle edilmiş bir Mueller-Hinton agar besiyerine yerleştirilir ve 35°C'de inkübe edilir. İnkübasyon sonunda; eğer izolat karbapenemaz üretiyorsa, meropenem diski inaktif olduğundan disk etrafında inhibisyon zon çapı oluşmaz (Resim 1). İzolat karbapenemaz üretmiyorsa, meropenem diski inaktif olmaz ve disk etrafında inhibisyon zon çapı oluşur (Resim 2). Eğer sonuçlara aynı gün içinde gereksinim varsa, 6 saat sonra okunabilir, sonuçların gece boyunca inkübasyondan sonra okunması tercih edilmektedir.



Resim 1. Karbapenemaz pozitif izolat



Resim 2. Karbapenemaz negatif izolat

CIM türevleri ile ilgili bilgiler Tablo 1'de verilmiştir (3-5, 7-11). CLSI, CIM yönteminin bir türevi olan modifiye CIM (mCIM) testini önermektedir. Bu modifikasyon, su yerine triptik soy broth (TSB) kullanımı ve inkübasyon süresinin 4 saate uzatılmasını içermektedir. Her iki değişikliğin de bazı karbapenemazlar için duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (4). EUCAST, direnç fenotiplerinin tanımlanması için gereken yöntemlerde CIM yöntemini önermiştir (5). Daha sonra bu yöntem *Pseudomonas aeruginosa* izolatları için uyarlanmıştır (6). mCIM'e EDTA eklenmesini öneren eCIM (EDTA-modified CIM) testi de sınıf B karbapenemazların sınıf A ve D enzimlerinden ayrılmasına olanak tanır (7).

Tablo 1. CIM türevi testler

Yöntem	Açıklama	Bakteri(ler)
CIM	Besiyerinden 10 µl öze ile izolat alınır ve 400 µl suda süspanse edilir. Süspansiyona 10 µg meropenem diski eklenir. 35°C'de 2 saat inkübe edilir. Disk çıkarılır ve <i>E. coli</i> ATCC 25922 yayılmış MHA besiyeri üzerine disk konulur. 6 saat/gece boyunca inkübe edilir. İnhibisyon zonu yoksa → karbapenemaz var İnhibisyon zonu varsa → karbapenemaz yok	Enterobacterales
Modifiye CIM (mCIM)	OXA-48 benzeri üreticiler için artırılmış duyarlılık. 1 µl izolat 2 ml TSB'de süspanse edilir. 4 saat 35°C'de inkübasyon. Disk difüzyon plağı tam 18 saat inkübe edilir. mCIM testi, meropenem diski etrafındaki inhibisyon zonu ≤15 mm olduğunda pozitif (karbapenemaz varlığını gösterir), ≥19 mm olduğunda negatif (karbapenemaz yokluğunu gösterir) ve 16–18 mm aralığında olduğunda ise belirsiz olarak değerlendirilmiştir.	Enterobacterales ve <i>P. aeruginosa</i> (inokulum hacmi 10 µl).
CIMPlus	Ambler sınıflarını ayırt etmek için suya EDTA, fenilboronik asit gibi inhibitörlerin eklenmesi.	Enterobacterales
Basitleştirilmiş CIM (sCIM)	Besiyeri üzerinden alınan izolat doğrudan 10 µg imipenem diski üzerine sürülür. 0.5 McFarland <i>E. coli</i> ATCC 25922 süspansiyonu %1:10 oranında fizyolojik tuzlu suda seyreltilip MHA besiyerine yayılır ve üzerine disk konulur ve 35°C'de, normal atmosferde 16–18 saat inkübe edilir. Diskin çevresindeki inhibisyon zonunun çapı 6–20 mm olduğunda veya diskin çevresinde uydu koloni üremesi ile birlikte ≤22 mm zon çapı olduğu durumlarda test edilen izolatın karbapenemaz ürettiği kabul edilir. İnhibisyon zonu ≥26 mm olduğunda sonuç negatif kabul edilir. 23–25 mm'lik zon çapı, karbapenemaz açısından belirsiz sonuç olarak değerlendirilir.	Enterobacterales, <i>P. aeruginosa</i>
Triton X CIM (TCIM)	%0.1 (hacim/hacim) Triton X-100 2ml TSB'ye eklenir. 1 µl izolat kullanılır. İnhibisyon zonunun olmaması (yani, inhibisyon zon çapı ≤6 mm) pozitif olarak değerlendirilir, inhibisyon zonunun varlığı (inhibisyon zon çapı >6 mm) negatif olarak değerlendirilir.	<i>A. baumannii</i>

Tablo 1. CIM türevi testler

Yöntem	Açıklama	Bakteri(ler)
CIMTris	TSB yerine 0.5 M Tris-HCl (ph:7.6) kullanılır. 5 µg meropenem diski, 5 µl bakteri, Tris-HCl tamponu. 1 saat inkübasyon	<i>A. baumannii</i>, <i>P. aeruginosa</i>
CIMTrisII	CIMTrisII, CIMTris yönteminden meropenem disklerinin konsantrasyonu (Meropenem 5 µg'lık disk yerine 10 µg'lık disk), bakteri inokulumu hacmi (5 µl'lik yerine 10 µl'lik öze dolusu) ve inkübasyon süresi (1 saat yerine 2 saat) açısından farklılık göstermektedir.	<i>A. baumannii</i>, <i>P. aeruginosa</i>, Enterobacterales
Hızlı CIM (rCIM)	Daha hızlı saptama (<2,5 saat). İki adet 10 µL öze dolusu, 1 mL steril su içinde homojenize edilir. Süspansiyona iki adet meropenem diski ilave edilir ve 1 dakika boyunca vortekslenir ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilir, sonrasında 10.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir. Üst fazdan alınan 500 µL, McFarland 1 standardına ayarlanmış TSB içinde süspanse edilmiş <i>E. coli</i> ATCC 25922 kültürüne eklenir (2500 µL). Tüpler 37°C'de 2 saat boyunca inkübe edilir ve her 30 dakikada bir nefelometrik ölçüm ile değerlendirilir.	Enterobacterales
EDTA CIM (eCIM)	Sınıf B karbapenemazların (MBL) ayırt edilmesinde kullanılır. mCIM'e EDTA(0.1-5 mM EDTA) eklenir. Sonuçların değerlendirilmesi: eCIM (yalnızca mCIM pozitiflerde): • MBL pozitif: Zon çapında ≥5 mm artış varsa. • MBL negatif: Zon çapında ≤4 mm artış varsa. • Not: eCIM'de iğne ucu koloniler dikkate alınmaz.	Enterobacterales

CIM'e dayalı test çeşitleri düşünüldüğünde; her bir laboratuvarın uygulamayı planladığı karbapenemaz saptama yöntemini, kendi epidemiyolojik verileri, teknik olanakları ve klinik gereksinimleri doğrultusunda uyarlaması kaçınılmazdır. Söz konusu yöntemin etkinliği, aşağıdaki ölçütler doğrultusunda değerlendirilmelidir:

- Laboratuvarın hizmet verdiği bölgede sıklıkla karşılaşılan karbapenemaz tiplerinin güvenilir biçimde saptanması,
- Kolay yorumlanabilir olması, yalancı pozitiflik oranı düşük sonuçlar üretilmesi,
- Klinik yönetim veya enfeksiyon kontrol uygulamaları açısından gerekli olduğunda, farklı karbapenemaz sınıflarının ayırt edilebilmesi,
- Temas izolasyonu önlemlerinin hızla uygulanabilmesini ve/veya ampirik tedavi yaklaşımlarının etkin şekilde yönlendirilebilmesini sağlayacak sürede sonuçların rapor edilmesi.

Bu kriterlerin her biri, bir laboratuvarın herhangi bir karbapenemaz test yöntemini rutin uygulamaya almadan önce kapsamlı bir analitik doğrulama ve klinik uygunluk değerlendirmesi yapmasının zorunlu olduğunu açık biçimde ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacterales. *Virulence*. 2017 May 19;8(4):460-469. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1222343>. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27593176; PMCID: PMC5477705.
2. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, Paterson D, Woodford N. Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly? *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul;67(7):1569-77. <https://doi.org/10.1093/jac/dks088>. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22461311.
3. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0123690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>. PMID: 25798828; PMCID: PMC4370852
4. Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, Roe-Carpenter DE, Johnson JK, Brasso WB, Bobenchik AM, Lockett ZC, Charnot-Katsikas A, Ferraro MJ, Thomson RB Jr, Jenkins SG, Limbago BM, Das S. Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production among Enterobacterales. *J Clin Microbiol*. 2017 Aug;55(8):2321-2333. <https://doi.org/10.1128/JCM.00193-17>. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28381609; PMCID: PMC5527410.
5. Simner PJ, Johnson JK, Brasso WB, Anderson K, Lonsway DR, Pierce VM, Bobenchik AM, Lockett ZC, Charnot-Katsikas A, Westblade LF, Yoo BB, Jenkins SG, Limbago BM, Das S, Roe-Carpenter DE. Multicenter Evaluation of the Modified Carbapenem Inactivation Method and the Carba NP for Detection of Carbapenemase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2017 Dec 26;56(1):e01369-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01369-17>. PMID: 29118172; PMCID: PMC5744225.
6. Sfeir MM, Hayden JA, Fauntleroy KA, Mazur C, Johnson JK, Simner PJ, Das S, Satlin MJ, Jenkins SG, Westblade LF. EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a Phenotypic Method for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales. *J Clin Microbiol*. 2019 Apr 26;57(5):e01757-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01757-18>. PMID: 30867235; PMCID: PMC6498035.
7. Jing X, Zhou H, Min X, Zhang X, Yang Q, Du S, Li Y, Yu F, Jia M, Zhan Y, Zeng Y, Yang B, Pan Y, Lu B, Liu R, Zeng J. The Simplified Carbapenem Inactivation Method (sCIM) for Simple and Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacilli. *Front Microbiol*. 2018 Oct 30;9:2391. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02391>. PMID: 30425686; PMCID: PMC6218411.
8. Liu M, Song Q, Wu L, Li M, Chen Z, Kang M, Xie Y. Triton X-100 and Increased Volume of Test Bacteria in the Carbapenem Inactivation Method Enhanced the Detection of Carbapenemase-Producing *Acinetobacter baumannii* Complex Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018 Feb 22;56(3):e01982-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01982-17>. PMID: 29305537; PMCID: PMC5824058.
9. Uechi K, Tada T, Shimada K, Kuwahara-Arai K, Arakaki M, Tome T, Nakasone I, Maeda S, Kirikae T, Fujita J. A Modified Carbapenem Inactivation Method, CIMTris, for Carbapenemase Production in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* Species. *J Clin Microbiol*. 2017 Dec;55(12):3405-3410. <https://doi.org/10.1128/JCM.00893-17>. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28954898; PMCID: PMC5703807.
10. Uechi K, Tada T, Kuwahara-Arai K, Sekiguchi JI, Yanagisawa I, Tome T, Nakasone I, Maeda S, Mya S, Zan KN, Tin HH, Kirikae T, Fujita J. An improved carbapenem inactivation method, CIMTrisII, for carbapenemase production by Gram-negative pathogens. *J Med Microbiol*. 2019 Feb;68(2):124-131. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000888>. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30526741.
11. Muntean MM, Muntean AA, Gauthier L, Creton E, Cotellon G, Popa MI, Bonnin RA, Naas T. Evaluation of the rapid carbapenem inactivation method (rCIM): a phenotypic screening test for carbapenemase-producing Enterobacterales. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Apr 1;73(4):900-908. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx519>. PMID: 29351668.

Bir olgumuz var



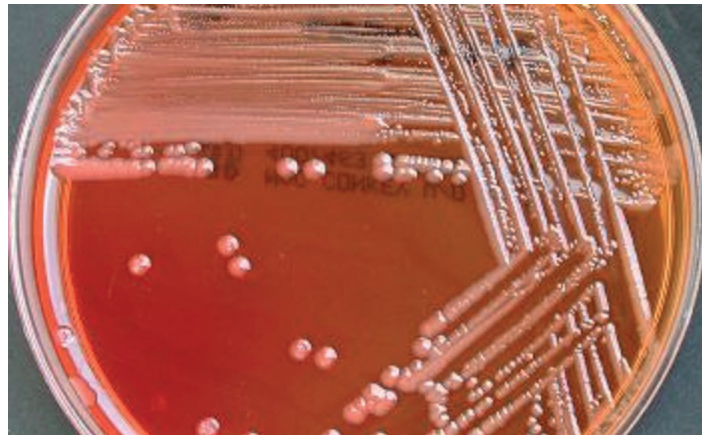
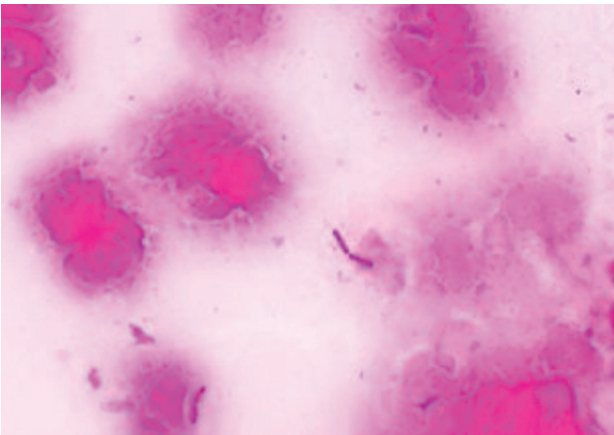
Prof. Dr. Zeynep Gülay

Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

Sudan bir sebep

Bir bakımevinde kalan 86 yaşında kadın hasta, konfüzyon, uykuya eğilim ve kalp yetmezliği bulguları ile Acil Servise getirilir. Hastanın tıbbi özgeçmişinde küçükken romatizmal ateş geçirdiği, idiopatik pulmoner fibrozis ve sınırdaki böbrek yetmezliği bulunduğu yer almaktadır. Ayrıca dosyasında 2 yıl önce kronik variköz ülser zemininde *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* enfeksiyonu gelişmesi nedeniyle 3 hafta süre ile bir başka hastanede (A hastanesi) yatırılmış olduğu yazılmıştır. A Hastanesinde yazılmış epikrizinde, yatışı sırasında ateş yüksekliği nedeniyle kan kültürü alındığı ve *Achromobacter xylosoxidans* üretildiği, duyarlı bildirilen antibiyotiklerden piperasilin /tazobaktam tedavisi uygulandığı, ancak tedavisi sırasında atriyal fibrilasyon (AF) ve kalp yetmezliği geliştiği öğrenilir. Bu nedenle antikoagülan tedavi başlanmış ve transtorasik ekokardiyogram (TTE) yapılmıştır. O sırada verilmiş olan TTE raporunda hafif bir mitral yetmezlik dışında sol kalp ve sol ventrikül fonksiyonunun normal olduğu; sağ kalpte ise pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyona bağlı triküspid yetmezliği ve sağ ventrikül dilatasyonu saptandığı ancak vejetasyon görülmediği belirtilmiştir. Antibiyotik tedavisine iyi yanıt alınınca hasta taburcu edilmiştir. Hasta, (ilk yatıştan 2 yıl sonra) birkaç gün önce başlayan ve giderek artan genel durum bozukluğu, bacaklarında şişlik ve şuur bulanıklığı yakınmaları ile şimdiki hastaneye getirilmiştir.

Fizik muayenede, hasta hipotermiktir (vücut sıcaklığı 35.5°C), kan basıncı 80/50 mm Hg, nabız 97/dk, mitral ve aort odaklarında 2/6 sistolik üfürüm duyulmaktadır. Bacaklarda kalp yetmezliğine bağlı (+++) gode bırakan ödem bulunmaktadır. Alt bacakta gelişmiş erizipel nedeniyle bakımevinde 14 gün süre ile amoksisilin/klavulanat ve tetrasiklin verildiği ve tedavinin yeni tamamlandığı öğrenilir. Şu anda lezyon bölgesindeki deride kuruluk 1-2 cm²'lik bir alanda da kızarıklık mevcuttur. **Laboratuvar bulgularında;** CRP 221 mg/dl, BK 14.000 k/µl, orta dereceli böbrek yetmezliği ile uyumlu biyokimya sonuçları ve uzamış PTT saptanmıştır. Acil olarak değerlendirilen kranial BT'de yaş ile uyumlu kortikal atrofi dışında sorun saptanmamıştır; karın ve toraks BT'de emboli veya enfeksiyon ile uyumlu bir odak yoktur. Hastadan bir set kan kültürü (bir aerop bir anaerop şişe) alınıp ampirik olarak amoksisilin klavulanat (1 gX4 iv) başlanır. Ancak CRP 243' e BK ise 18.200/µl'e yükselmiştir. İki gün sonra kan kültüründe üreme olduğu bildirilir.



Üreyen bakteri: *Achromobacter xylosoxidans* (MALDI-TOF ile doğrulanmıştır)

Antibiyotik Duyarlılık Testi trimetoprim-sulfametoksazol (SMX) dışında yarı otomatize sistem ile çalışılmış, SMX duyarlılığı disk difüzyon ile belirlenmiştir.

Antibiyotik	Sonuç (mg/L)	Yorum
Amikasin	16	?
Gentamisin	8	?
Sefepim	>16	?
Seftazidim	16	?
Siprofloksasin	8	?
Meropenem	0.25	?
Aztreonam	16	?
Piperasilin-tazobaktam	<1/4	?
SMX		R

SORU 1. *Achromobacter xylosoxidans*'ın özellikleri nelerdir? Etken olarak sık karşılaşıyor musunuz? Yanlış tanımlama olabilir mi?

SORU 2. Yukarıdaki antibiyotik duyarlılık sonuçlarını klinisyene bildirirken nasıl yorumlarsınız?

Aşağıda SMX ile Mueller Hinton agardaki sonuç görülmektedir. (Bir zon seçilebilmekle birlikte diske kadar üreme vardır).



SORU 3. Tablodaki SMX disk difüzyon sonucu doğru mu? Farklı bir öneriniz var mı?

SORU 4. Tablodaki MİK değerlerini göz önünde bulundurarak bu izolatta hangi direnç mekanizmaları bulunabileceğini düşünürsünüz?

Klinikte antibiyotik tedavisi piperasilin/ tazobaktam (4 g x 3 iv. Uzun infüzyon) olarak değiştirilen hastada klinik durum yavaş yavaş düzelirken CRP ve lökositozu da düşmeye başlamıştır.

Ancak yatışından 8 gün sonra bir febril epizot (Ateş 39° C) olması üzerine kan kültürleri tekrarlanır ve kardiyak sistem lezyonları nedeniyle trans torakal ekokardiyografi (TTE) ve trans özefagiyal ekokardiyografi (TEE) yapılır. TTE'de hafif mitral darlık, aort stenozu dışında özellik bulunmazken TEE'de, mitral kapağın arka parçasında 2 mm boyutunda vejetasyon görülür. Enfektif endokardit tanısı ile iv pip/taz tedavisine SMX de eklenir. Sekizinci gün alınan kan kültürünün sonucunda yine antibiyogram paterni de daha önceki ile aynı olan *A. xylosoxidans* ürettiği bildirilmiştir. Mitral darlık ve endokardit odağı nedeniyle mitral kapak değiştirilmesi planlansa da, komorbiditeleri ve sınırda kardiyak kapasitesi nedeniyle, hasta ameliyat edilemez. Tıbbi tedavisi

hastanede 2 aya tamamlandıktan sonra iyi halde taburcu edilir. Bu süre zarfında başka bir febril atak veya kan kültür üremesi saptanmaz.

Ancak çıkışından 6 gün sonra ani ateş yüksekliği, dispne, kalp yetmezliği gelişmesi nedeniyle hasta kaldığı bakım evinde ex olur.

SORU 5. Hasta ameliyat edilebilseydi prognozu değişebilir miydi?

Yanıtlar

1. *Achromobacter* cinsi üyeleri genotipik ve fenotipik olarak birbirine benzeyen, gram negatif nonfermentatif oksidaz ve katalaz pozitif, hareketli basilleridir. Özellikle su ve toprakta yaygın olarak bulunurlar. Günümüzde, *Achromobacter* cinsi 19 türü kapsamakta olup bunların 15'i klinik örneklerde saptanmıştır. *A. xylosoxidans* klinik örneklerden en fazla saptanan türdür. İlk kez 1971 yılında Japonya' da kronik otitli olgulardan bildirilmiştir. Genellikle fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir süre *Alcaligenes* cinsine sokuldu ise de 16 s rRNA dizi analizi ile filogenetik olarak tekrar *Achromobacter* cinsine yerleştirilmiştir

Achromobacter xylosoxidans en sık kistik fibrozisli hastalarda kronik akciğer enfeksiyonlarında bildirilmekle birlikte, kistik fibrozisi olmayan hastalarda da kronik akciğer enfeksiyonu, pnömoni, bakteriyemi, cerrahi alan enfeksiyonu ve nadiren endokardit etkeni olabilmektedir.

Olgumuzdaki gibi tekrarlayan kültürlerde üretilerek endokardit etkeni olarak saptanması oldukça nadirdir. 2022 yılındaki bir olgu sunumu ve derlemede o güne kadar bildirilmiş 20 kadar hasta ile ilgili yayına ulaşılmıştır.

Günümüzdeki yöntemlerden gerek otomatize sistemler gerekse MALDI-TOF *A.xylosoxidans*'ı tanımlayabilmektedir. Dolayısıyla yarı otomatize sistem sonucu MALDI-TOF ile de doğrulandığı için yanlış olma olasılığı düşüktür.

2. EUCAST 2025 tablolarında yer aldığı şekli ile duyarlılık testlerini yorumlarsak; Tabloda meropenem (S < 1; R > 4 mg/L), TZP (S < 4; R > 4 mg/L) ve TMP/SMX (S ≤ 0.125; R > 0.125 mg/L) (olgumuzdaki gibi disk difüzyonla bakılırsa S ≥ 26 mm; R < 26 mm) yer almaktadır

Antibiyotik	Sonuç (mg/L)	Yorum
Amikasin	16	Tabloda yok*
Gentamisin	8	Tabloda yok *
Sefepim	>16	Tabloda yok
Seftazidim	16	Tabloda yok
Siprofloksasin	8	Tabloda yok
Meropenem	0.25	S
Aztreonam	16	Tabloda yok
Piperasilin tazobaktam (TZP)	≤1/4	S

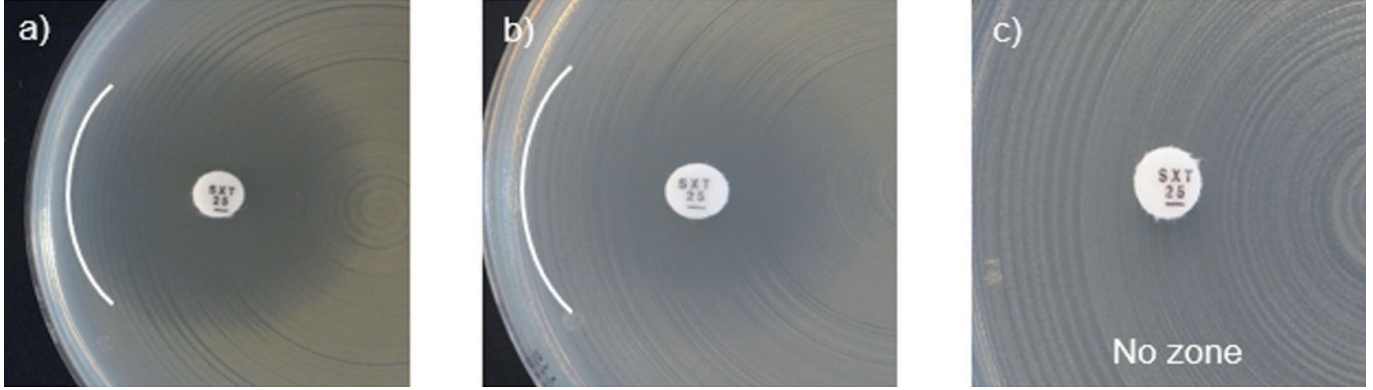
*: Doğal dirençli kabul edilmektedir.

3. Tabloda buradaki 2 antibiyotik dışında sefiderokol (henüz duyarlılık sınır değerleri bulunmamaktadır) yer almaktadır. Ancak MİK değeri 0.5mg/L'ye eşit veya daha düşük ise veya zon çapı 26 mm den yüksek ise duyarlı olarak kabul edebileceği notu bulunmaktadır. Yine tabloda TMP/SMX için de MİK ve zon çapı olarak duyarlılık sınır yer almaktadır.

ECOFF değerlerine bakıldığında, aslında seftazidim, imipenem, sefepim, siprofloksasin ve levofloksasin için bir öngöründe bulunabilecek veri bulunmasına karşın şu anda tablolarda "ID (Belirsiz)" ibaresi yer almaktadır.

Açıklama olarak da veri tabanındaki değerlerin sadece bir adet çok merkezli çalışmadan kaynaklandığı ve bunun kriterlere uymadığı bilgisi verilmiştir.

EUCAST v. 15.0 Sınır Değer Tablolarında SMX'in disk difüzyon sonucunun değerlendirilmesi için aşağıdaki görsel bulunmaktadır. Buna göre görülebilir zonun 26 mm ve üstü olması yeterlidir.



Olgumuzda da diske kadar üreme olsa da zon çapı görülebildiği ve >26 mm olduğu için duyarlıdır.

Verilmesi gereken tablo

Antibiyotik	Sonuç (mg/L)	Yorum
Meropenem	0.25	S
Piperasilin tazobaktam (TZP)	≤1/4	S
TMP/SMX		S

4. *Achromobacter xylosoxidans* için bildirilen mekanizmalar aşağıda yer almaktadır. Yayınlar bakıldığında da hemen her zaman aminoglikozitlere direnç görülmektedir.

Direnç mekanizması	Doğal/Kazanılmış	Etkilenen antibiyotikler
RND-tipi atım pompası AxyABM AxyXY-OprZ	Doğal	AxyABM Aztreonam, sefuroksim ve sefepim dışındaki sefalosporinlerin çoğu AxyXY-OprZ Aminoglikozitler, karbapenemler, sefepim, eritromisin, florokinolonlar, tetrasiklinler (tigesiklin dahil)
Sınıf A β-laktamaz, GSBL CTX-M VEB	Kazanılmış	Her ikisi de penisilinler ve sefalosporinleri etkiler (genişlemiş spektrumlar dahil)
Sınıf B β-laktamaz, Metallo enzimler; karbapenemazlar IMP VIM	Kazanılmış	penisilinler ve sefalosporinler (genişlemiş spektrumlar dahil), karbapenemler
Sınıf C AmpC beta-laktamaz bLa CMY-2	Kazanılmış	Ampisilin ve sefalosporinlerin çoğu
Sınıf D beta-laktamaz (dar spektrumlu) OXA -114	Doğal	Benzil penisilin, piperasilin, tikarsilin, sefalotin

EUCAST tablolarında yer almasa da izolatta saptanmış olan yüksek MİK değerlerini atım pompalarının uyarılmasına bağlayabiliriz. AxyABM varlığı ve aşırı ifadesi, sefalosporinler, seftazidim, aztreonam ve florokinolonların yüksek MİK değerlerini açıklayabilir.

AxyXY-OprZ ise aminoglikozitler, karbapenemler, sefepim, bazı florokinolonlar ve terasiklinleri attığı için amikasin, siprofloksasin, gentamisin, sefepim için yükselen MİK değerleri ile ilişkili olabilir

OXA-114'ün piperasilini inaktive edebildiği bildirilmekle birlikte, *A. xylosoxidans* izolatlarının çoğu piperasilin/ tazobaktama duyarlıdır.

5. Bu soru literatür taraması ve tartışma amacıyla sorulmuştur. Tameze ve arkadaşlarının 22 olguyu derledikleri makalelerinde (aşağıdaki ilk kaynakta yer almaktadır), 75 yaşın üzerindeki hastalara yaş ve ciddi ek hastalıkları nedeniyle, kapak replasmanı uygulanamamıştır. Replasman tedavisi uygulananlar (ancak yukarıda yazılan "bias" mevcut !) arasında mortalite %15 iken sadece antibiyotikle tedavi edilen grupta %85 olarak gözlenmiş. En sık ölüm nedeni emboli ve ani ölüm (olasılıkla hastamızda da benzer bir durum söz konusu) imiş.

Dolayısıyla, kapak replasmanı yapılmadığında vejetasyonlardan kaynaklanan emboli riski daha yüksek olmakla birlikte, olgudaki hastada yaş ve hastalıklar nedeniyle prognozun fazla değişmeyeceği düşünülebilir. Bunun yanısıra ameliyat komplikasyonları da tabloya eklenebilirdi.

Kaynaklar

1. Tameze Kengni J, Korpak K, Compagnie M, Levie H, Cherifi S. Mitral endocarditis caused by *Achromobacter xylosoxidans* in an older patient: Case report and literature review ID Cases Volume 27, 2022, e01421
2. Mahoney MV, Hirsch EB, Wright WF. AMRounds- *Achromobacter xylosoxidans* susceptibility-so it goes JAC Antimicrob Resist <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae134> (open access).

Yeni çıkan antibiyotikler: Aztreonam-avibaktam ve Gepotidasin



Uzm. Dr. Mervenur Demir

Elbistan Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Kahramanmaraş

Komplike İntra-Abdominal Enfeksiyonların Tedavisi

Gram-negatif bakterilerde artan antimikrobiyal direnç, bazı hastalar için tedavi seçeneklerini ciddi şekilde kısıtlamış ve bu durum, hastanede daha uzun süre yatışlara, ek sağlık sorunlarına ve ölümlere neden olmuştur. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Şubat 2025'te aztreonam-avibaktamın komplike intra-abdominal enfeksiyonların (İAE) tedavisinde kullanımını onayladığını duyurmuştur (1). Aztreonam-avibaktam, kullanımı onaylanan ilk ve tek, sabit doz, intravenöz, monobaktam/ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Aztreonam-avibaktam, metronidazol ile birlikte, alternatif tedavi seçeneği olmayan veya sınırlı olan, 18 yaş ve üzeri hastalarda aşağıdaki gram-negatif bakteriler için onaylanmıştır:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Enterobacter cloacae complex*
- *Citrobacter freundii complex*
- *Serratia marcescens*

Aztreonam'ın avibaktam ile kombinasyonu, metallo- β -laktamazlar (MBL) ve diğer β -laktamazları birlikte üreten bakterilere karşı aztreonamın etkinliğini geri kazandırmaktadır. Bu tedavinin onayı, aztreonamın komplike İAE tedavisindeki etkinliği ve güvenliğine ilişkin önceki bulgularla desteklenmiştir. Ayrıca, MBL üreten çoklu ilaca dirençli patojenler de dahil olmak üzere, gram-negatif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde aztreonam-avibaktamın etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendiren Faz III REVISIT çalışmasının klinik sonuçları da onayı desteklemiştir (2).

Bu klinik çalışma, Aztreonam-avibaktam $\pm$ metronidazol ile meropenem $\pm$ kolistin kombinasyonunun karşılaştırıldığı, randomize, kontrollü, çok merkezli bir çalışmadır. Çalışma, komplike İAE veya hastane kaynaklı/ventilatör ilişkili bakteriyel pnömonisi olan (Aztreonam-avibaktam için onaylı endikasyonlar arasında değildir) hastaları kapsamaktadır. Çalışmaya dünya genelinde 81 merkezde toplam 422 hasta dahil edilmiştir. Tedavi süresi 5 ila 14 gün arasında değişmiştir. Birincil sonlanım noktası, tedavi sonrası vizit sırasında (28. günden önce veya sonra 3 gün içinde) elde edilen klinik kür oranıdır. İkincil sonlanım noktaları arasında 28 günlük mortalite ve çalışmaya katılan hastalarda güvenlik değerlendirilmesi yer almıştır.

Sonuçlara göre, tedavi sonrası vizit sırasında aztreonam-avibaktam grubundaki hastaların %68,4'ü ve meropenem grubundaki hastaların %65,7'si klinik iyileşme göstermiştir (tedavi farkı %2,7 [95% GA -6,6 ila 12,4]). Ayrıca, komplike İAE'si olan hastalarda değerlendirilen klinik iyileşme oranı aztreonam-avibaktam grubunda %76,4, meropenem grubunda ise %74,0 olarak saptanmıştır. Tüm nedenlere bağlı 28 günlük mortalite oranı aztreonam-avibaktam grubunda %4, meropenem grubunda ise %7 bulunmuştur. Komplike İAE hastalarında mortalite oranı aztreonam-avibaktam grubunda %2, meropenem grubunda ise %3 olarak kaydedilmiştir.

En yaygın yan etkiler (%5' ten daha yüksek oranda görülen) arasında karaciğerle ilgili yan etkiler, anemi, ishal, hipokalemi ve ateş yer almaktadır.

Aztreonam-avibaktam ile ilişkili uyarılar şunları içermektedir: hepatik transaminaz artışı, toksik epidermal nekroliz, aşırı duyarlılık reaksiyonları, *Clostridioides difficile* enfeksiyonu.

Aztreonam-avibaktam için duyarlılık testi yorumlama kriterleri, ilgili test yöntemleri ve kalite kontrol izolatlarına ilişkin ayrıntılı bilgi için <https://www.tmc-online.org/> sitesinde, EUCAST sekmesinde yer alan 'aztreonam-avibaktam sınır değerleri Mayıs 2024' dokümanını inceleyebilirsiniz (3).

Aztreonam-avibaktamın ABD'de ticari kullanımı 2025'in üçüncü çeyreğinde başlayacaktır.

Gepotidasin

Komplike Olmayan İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi

Tüm kadınların yarısından fazlası yaşamları boyunca en az bir kez idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geçirirken, yaklaşık %30'unda tekrarlayan enfeksiyonlar gözlenmektedir. Bu durum, hastalar için rahatsızlık verici olabilir ve günlük aktivitelerini kısıtlayabilir. Antibiyotiklere dirençli bakteriler nedeniyle gelişen İYE olgularının sayısı artmaktadır, bu da tedavi başarısızlık oranlarını yükseltebilir.

GSK'nin Blujepa (gepotidasin) adlı ilacı, Mart 2025'te FDA tarafından yetişkin kadınlar (≥ 40 kg) ve pediatrik hastalarda (≥ 12 yaş, ≥ 40 kg), aşağıdaki duyarlı bakterilerin olduğu, komplike olmayan İYE tedavisi için onaylanmıştır (4,5):

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Citrobacter freundii* complex
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Enterococcus faecalis*

Gepotidasin, yeni bir etki mekanizmasına sahip, kendi sınıfındaki ilk oral antibiyotiktir. Yeni bir triazaasenafilen sınıfına ait olan bu antibiyotik, bakteriyel DNA replikasyonunu farklı bir bağlanma bölgesi aracılığıyla inhibe eden yeni bir mekanizmaya sahiptir. Çoğu patojende, iki farklı tip II topoizomeraaz enzimini (DNA giraz ve topoizomeraaz IV) dengeli bir şekilde inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. *E. coli*, *S. saprophyticus* gibi yaygın idrar yolu enfeksiyonu etkenlerine ve *Neisseria gonorrhoeae* da dahil olmak üzere antibiyotiklere dirençli izolatlar karşı etkilidir. Gepotidasine karşı direnç gelişimi için her iki topoizomeraaz enziminin de mutasyona uğraması gerekmektedir; bu nedenle direnç gelişme olasılığının daha düşük olması öngörülmektedir.

Gepotidasin, günde iki kez (750 mg x 2), 12 saatte bir, beş gün boyunca oral olarak uygulanır.

Gepotidasinin FDA tarafından onaylanması, kritik öneme sahip Faz III EAGLE-2 ve EAGLE-3 çalışmalarından elde edilen pozitif sonuçlara dayanmaktadır. Gepotidasin (1500 mg, günde iki kez, 5 gün süreyle) ile nitrofurantoin (100 mg, günde iki kez, 5 gün süreyle) karşılaştırılmıştır. Çalışmalara 1.531 yetişkin kadın ve 1.605 pediatrik hasta katılmıştır. Katılımcılar 28 gün boyunca izlenmiştir. Bu çalışmalar, gepotidasinin komplike olmayan İYE'ler için nitrofurantoinden etkinlik açısından aşağı kalmadığını göstermiştir.

EAGLE-2 çalışmasında, gepotidasinin %50,6 (162/320) başarı oranına karşılık, nitrofurantoinin %47,0 (135/287) başarı oranına sahip olduğu saptanmıştır.

EAGLE-3 çalışmasında ise gepotidasin, nitrofurantoin karşı istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermiştir (tek yönlü p-değeri=0.0003). Gepotidasinin tedavi başarısı %58,5 (162/277) olarak kaydedilirken, nitrofurantoin için bu oran %43,6 (115/264) olmuştur.

EAGLE-2 ve EAGLE-3 klinik çalışmalarında gepotidasinin güvenlik ve tolere edilebilirlik profili, önceki çalışmalarla tutarlı bulunmuştur. En sık bildirilen yan etkiler ishal (%16), bulantı (%9) gibi gastrointestinal (GI) belirtiler olmuştur. GI belirtilerin çoğu hafif (%69, Derece 1) veya orta (%28, Derece 2) şiddette olmuştur. Derece 3 GI yan etkileri, GI belirtileri bildiren hastaların %3'ünü oluşturmuş ve tüm katılımcıların <%1'inde görülmüştür.

Gepotidasin ile ilişkili uyarılar şunları içermektedir: QTc uzaması, asetilkolinesteraz inhibisyonu, aşırı duyarlılık reaksiyonları, *Clostridioides difficile* enfeksiyonu.

Gepotidasinin etkinliği ve güvenliği, ürogenital gonore tedavisi için yürütülen Faz III klinik çalışmalarda da değerlendirilmektedir.

Gepotidasin için duyarlılık testi yorumlama kriterleri ve ilgili test yöntemlerine ilişkin ayrıntılı bilgi için şu adresi ziyaret edebilirsiniz: <https://www.fda.gov/STIC> (6).

Gepotidasin için ABD'de ticari lansmanın 2025'in ikinci yarısında yapılması planlanmaktadır.

Kaynaklar

1. <https://news.abbvie.com/2025-02-07-U-S-FDA-Approves-EMBLAVEO-TM-aztreonam-and-avibactam-for-the-Treatment-of-Adults-With-Complicated-Intra-Abdominal-Infections-With-Limited-or-No-Treatment-Options> (Erişim Tarihi: 07.02.2025)
2. Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, et al. Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(2):218-230. doi:10.1016/S1473-3099(24)00499-7
3. https://www.tmc-online.org/Uploads/Editor/files/Aztreonam-avibaktam_ek_22_May%C4%B1s_2024.pdf
4. <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025> (Erişim tarihi: 28.03.2025)
5. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/blujepa-gepotidacin-approved-by-us-fda-for-treatment-of-uncomplicated-urinary-tract-infections/> (Erişim tarihi: 28.03.2025)
6. <https://www.fda.gov/STIC>



Prof. Dr. Zeynep Gülay

Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

KPC varyantlarının saptanması için fenotipik ve genotipik testlerin değerlendirilmesi

Benhadid-Brahmi Y, Amaris Hobson C, Abdelmoumene L, Jaouen E, Magnan M, Gits-Muselli M, Lescat M, Tenaillon O, Bonacorsi S, Birgy A. Evaluation of phenotypic and genotypic methods for detecting KPC variants. Antimicrob Agents Chemother. 2025 May 7;69(5):e0008225. <https://doi.org/10.1128/aac.00082-25>

Klebsiella pneumoniae karbapenemazları (KPC), tüm dünyaya yaygın olarak bulunmaktadır. KPC enzimlerinin birçok varyantı (günümüzde 242) bulunmaktadır. Bu varyantların hidrolitik kapasitelerinin birbirinden farklı olması, hızlı testlerle saptanma oranlarını değiştirmektedir. KPC varyantlarının saptanması gerek tedavi gerekse enfeksiyon kontrolü için önem taşımaktadır. Bu çalışmada araştırmacılar, mutasyonların direnç saptanması-temelli testler üzerindeki etkisini değerlendirebilmek amacı ile, KPC varyantları (n=45) oluşturmuş ve bu varyantlarla iki lateral akım immunoassay (LFIA), üç hidroliz temelli test, üç seçici besiyeri ve 2 PZR temelli testi değerlendirmiş. Varyantların 4 farklı antibiyotik duyarlılık paterni oluşturduğu saptanmış. Bu varyantlar, "KPC benzeri" (%51'i; 23/45); GSBL benzeri (%13; 6/45), "seftazidimaz" (%20; 9/45) ve "karışık profil oluşturanlar" (%11; 5/45) olarak gruplandırılmış. Testlerin bu gruplara göre başarı oranları; hidroliz testleri için %0-100, LFIA için %44-%100 ve seçici agarlar için %0-%100 bulunmuş. Buna karşın, PZR testleri tüm varyantları saptamış. KPC varyantlarının en yüksek oranda saptanabilmesi için, fekal taşıyıcılık araştırılması için kullanılan besiyerlerinde karbapenem direnci yanısıra, 3. kuşak sefalosporin ve caz-avi direncinin de hedeflenmesi gerektiği görülmüş.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde seftazidim +/- avibaktam duyarlılığının ve özgül fenotipik direnç profillerinin, KPC varyantları açısından "uyarı" niteliği taşıdığı ve bu açıdan incelenmeleri gerektiği vurgulanmış. Araştırmacılar, yüksek duyarlılığı nedeniyle LFIA'yı ilk sıradaki test olarak değerlendirmiş. Bununla birlikte, en yüksek oranda saptama yapılabilmesi için testlerin birlikte kullanılmalarının gerektiği bazı durumlar olabileceği vurgulanmış.

NDM-5-taşıyan dış membran vezikülleri, antibiyotiklerin bakteriyel enfeksiyonlardaki etkinliğini bozuyor.

Li L, Zhang Y, Weng L, Ji Q, Gao F, Yang S, Fu L, Gao Y, Ma X, Zhang M, Xu Q, Wu Y, Qu S. 2025. NDM-5-carried outer membrane vesicles impair the efficacy of antibiotics against bacterial infections. Antimicrob Agents Chemother 69:e01805-24. <https://doi.org/10.1128/aac.01805-24>

Antibiyotiklerin hayvancılık sektöründe artan miktarda kullanılması antibiyotik direncinin giderek artması ve yayılması ile ilgili endişeleri arttırmaktadır. Özellikle beta-laktamaz üreten *Enterobacterales*'te sorun giderek büyümektedir. Beta-laktamazların bakteri hücresinde etkiledikleri süreçlerin ve rollerinin aydınlatılması, dirençli *Enterobacterales*'te kullanılabilecek yeni tedavi yöntemlerini ortaya çıkarabilir. Gram-negatif bakteriler tarafından üretilen dış membran vezikülleri (DMV) köken aldıkları bakterilerden türeyen bileşenleri kapsülleyip taşımak gibi bir yeteneğe sahiptir. Bu durum, dirençli bakterilerden kaynaklanan DMV'lerin direnç yol açan enzimleri de taşımakta rol alabileceğini düşündürmektedir. Bu makalede yazarlar, New Delhi Metallo beta-laktamaz-5 (NDM-5) ifade eden *E.coli* izolatlarından DMV elde edip, bunların geçekten NDM-5 taşıdığını göstermişlerdir. NDM-5 taşıyan DMV'lerin duyarlı bakterilerde meropenem direncine yol açıp, antibiyotik varlığında üreyebildikleri gösterilmiş. Meropenem hidrolizi, HPLC ile kanıtlanmış. Son olarak da *Galleria*

mellonella larvası enfeksiyon modelinde, NDM-5 (+) DMV alan bakterilerle enfeksiyonun, kontrol grubuna kıyasla larva sağ kalımını belirgin ölçüde azalttığı saptanmış. Dolayısıyla DMV'lerin direnç ile ilişkili yapıların/ moleküllerin transferini kolaylaştırarak duyarlı bakterilerde antibiyotik toleransını arttırabildiği gösterilmiş.

Bir antifungal olan 5- florositozin üropatojen *Escherichia coli*'ye karşı bir virülans inhibitörüdür ve beta-laktamlar ile sinerji oluşturarak biyofilm içindeki bakteriyi eradike eder.

Ravishankar S, Conte AL, Carrasco Aliaga SJ, Baldelli V, Nielsen KL, Paroni M, Conte MP, Landini P, Rossi E.2025. The antimycotic 5-fluorocytosine is a virulence inhibitor of uropathogenic *Escherichia coli* and eradicates biofilm-embedded bacteria synergizing with β -lactams. *Antimicrob Agents Chemother*69:e00280-25. <https://doi.org/10.1128/aac.00280-25>

İdrar yolu enfeksiyonları hem toplum hem de hastane ortamında en sık görülen halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Tüm dünyada idrar yolu enfeksiyonlarının en sık görülen etkeni *Escherichia coli*' dir. Özellikle üropatojen *E. coli* (UPEC), barsak dışı enfeksiyonlardan en sık soyutlanan *E. coli* türüdür (ExPEC). UPEC genellikle tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Bunun nedeni UPEC' in çeşitli virulans faktörleri yardımı ile üroepitelyal hücreler içinde kalıp bakteri toplulukları oluşturması ve bunların bağışık yanıtı kaçıp çoğalabilmesidir.

Biyofilm içindeki bakterilerin antibiyotiklere tolerans göstermesi nedeniyle, biyofilm-ilişkili enfeksiyonların tedavisi güçtür. Bir antifungal olan 5- florositozin (5-FC), Gram-negatif bakterilerde virulans faktörlerinin üretilmesini ve biyofilm oluşmasını bozmaktadır. Bu çalışmada araştırmacılar, dokuz UPEC suşu ile bir fekal izolat kullanarak 5-FC'nin etkilerini incelemişler. 5-FC'nin UPEC suşlarında "curli fibril" gen ifadesini azalttığını ve bazı virulans genlerinin ifadesini engellediğini göstermişlerdir.

Araştırmacılar, diğer mikroorganizmaların aksine, 5-FC'nin, üreme sıcaklığı veya besiyeri pH'sından etkilenmemesinin özellikle üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi açısından bir avantaj olacağını belirtmişler. Ayrıca 5-FC'nin UPEC tarafından salınan bazı toksinleri ve kolonizasyonda önemli tip I ve P fimbriya yapımını da önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş. Bütün bunlara ek olarak, 5-FC diğer antibiyotiklerle değil ama beta-laktamlarla kombine edildiğinde, biyofilm içindeki bakterilerin canlılığının belirgin olarak azaldığı saptanmış. Bütün bu bulgulara göre araştırmacılar, test setinin sayıca kısıtlı olmasına karşın, 5-FC'nin antivirulans etkisi ile özellikle beta-laktam antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabileceğini belirtmektedir.

"Arkadaşını söyle, kim olduğunu söyleyeyim"...

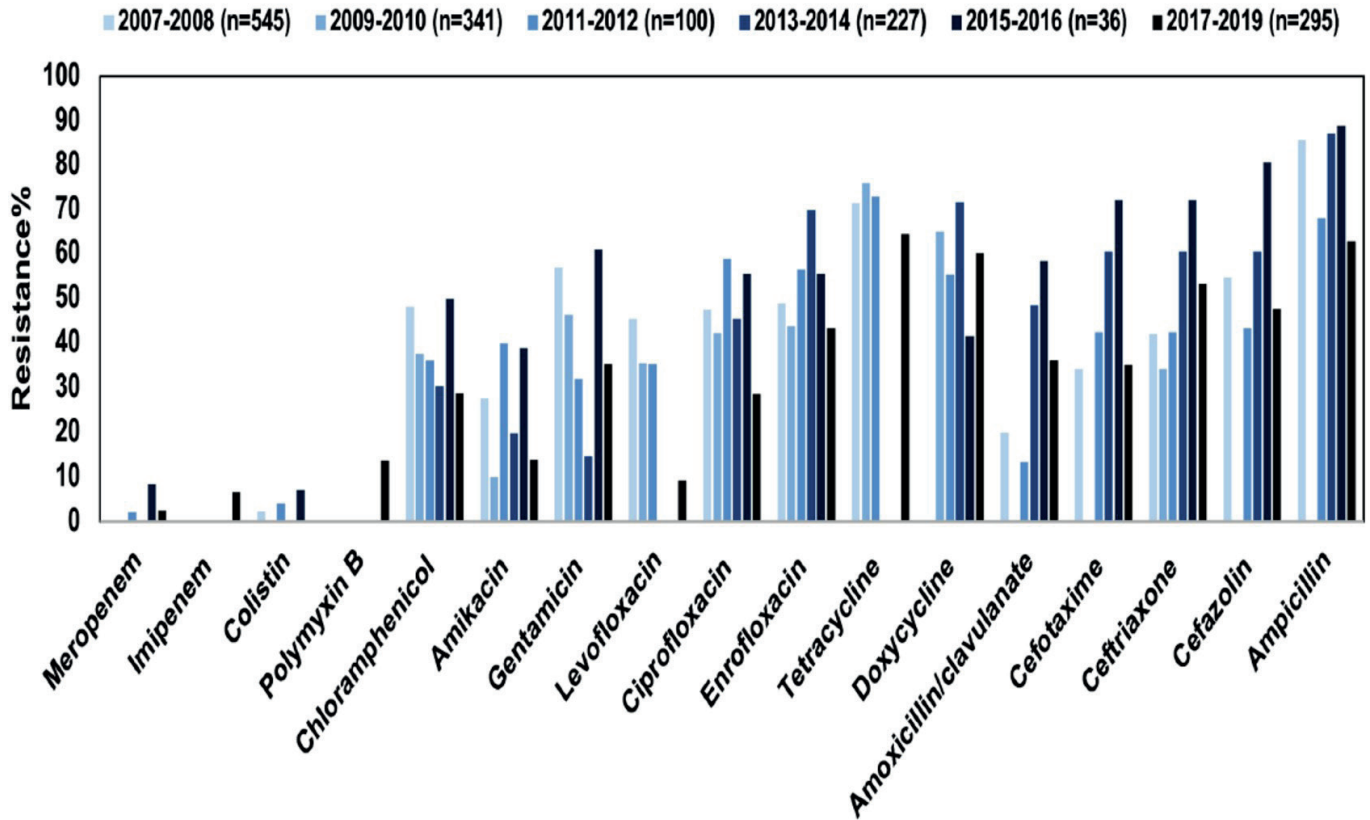
Antimicrobial Agents and Chemotherapy dergisinde Editörün Seçimi olarak yer alan bir kısa derleme:

Çin'de Evcil Hayvan Kaynaklı Bakterilerde Antibiyotik Direnci, 2000–2020

Song Y, An Q, Chen S, Dai H, Ma S, Wu C, Lyu Y, Shen J, Krüger-Haker H, Schwarz S, Wang L, Wang Y, Xia Z.2025. Antimicrobial resistance of pet-derived bacteria in China, 2000–2020. *Antimicrob Agents Chemother*69:e01657-24. <https://doi.org/10.1128/aac.01657-24>

Çin'de yazılmış ancak her coğrafyaya uyarlanabilecek bu kısa derlemede yazarlar, son 20 yılda yaşam koşullarının iyileşmesi ile evcil hayvanların birçok ailenin üyesi haline gelmesi nedeniyle, tanı ve tedaviyi iyileştirmek amacıyla, ev hayvanlarındaki bakterilerin antibiyotiklere direnç açısından izlenmesi gerekliliğine dikkati çekmişler. 2021 yılında bu amaçla CARPet (China Antimicrobial Resistance Surveillance Network for Pets) adlı bir ulusal ağ kurularak veriler sistematik olarak toplanmaya başlamış. Bu sistem öncesi veri bulunmadığından yazarlar 2000–2021 arasında yapılmış 38 nokta prevalansı çalışmasını incelemiş ve topladıkları verilerde evcil hayvan kaynaklı *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp*,

Enterococcus spp.'de antibiyotik direncinin artmakta olduğunu belirlemişler. Evcil hayvanlar ve çiftlik hayvanlarında yaygın olarak kullanılan beta-laktamlar ve florokinolonlara karşı belirgin bir direnç gözlenmiş. Örneğin *E. coli*'de ampisilin ve siprofloksasin direnç oranları çalışmaların çoğunda %50'nin üstünde saptanırken, %41,3'e ulaşan GSBL oranları da bildirilmiş. Bunun yanı sıra *K. pneumoniae* ve *E. coli*'de *blaNDM* ve *blaOXA* aracılı karbapenem direnci görülmesi de direnç farkındalığının önemini göstermiş. *Staphylococcus intermedius*'ta *SCCmec* saptanma oranları %40'ın üzerinde iken, *Enterococcus faecalis* izolatlarında bildirilen vankomisin direnç oranlarının (%2,1), insanlarda bildirilenden (%0,1) yüksek olduğu belirlenmiş. CARpet antibiyotik direnç surveyans sisteminin kurulmasının önemini vurgulayan yazarlar, böylelikle farklı şehirlere, farklı örneklere odaklanarak, hem veteriner hekimlikte sık olarak kullanılan antibiyotiklere hem de insanlarda kullanılan önemli antibiyotiklere (karbapenemler, tigesiklin, vankomisin gibi) direncin izlenebileceğini belirtmişler.



Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* ile solunum sistemi kolonizasyonu olan hastalarda hastane-kökenli pnömoni gelişmesi ile ilgili risk faktörleri ve çok sayıda vücut bölgesi kolonizasyonunun rolü; çok merkezli retrospektif çalışma

Russo A, Serapide F, Alessandri F, Gulli SP, Bruni A, Longhini F, Quirino A, Morena R, Marascio N, Matera G, d'Ettorre G, Zullino V, Mastroianni CM, Trecarichi EM, Garofalo E, Ceccarelli G. Risk factors for the development of hospital-acquired pneumonia in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* respiratory colonization and the role of multisite colonization: a multicenter retrospective study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2025 Apr 28. <https://doi.org/10.1007/s10096-025-05137-1>

Karbapeneme dirençli *Acinetobacter baumannii* (KDAB) enfeksiyonları yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. İtalya'daki dört hastanede yürütülen bu retrospektif çalışmada, Aralık 2015-Aralık 2023 tarihlerinde solunum yolunda KDAB kolonizasyonu olan (diğer bölgelerde +/-) ve klinik olarak önemli pnömoni gelişen veya gelişmeyen hastalar incelenmiş. Solunum yolu (boğaz sürüntüsü, bronkoalveolar lavaj veya bronkoaspirasyon), deri (koltuk altı) veya diğer bölgelerden (idrar hariç) izole edilen tüm KDAB suşları, enfeksiyonun klinik belirtileri yoksa primer kolonizasyon alanları olarak kabul edilmiş. Çalışmanın ana amacı

pnömoni gelişmesi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi olmakla birlikte; günümüze kadar, kritik hastalarda KDAB kolonizasyonunun (özellikle de çoklu bölge) rolü ayrıntılı olarak incelenmemiş. Belirtilen süre içinde 760 hasta ele alınmış. Bunlar arasında 392'sinde (%51,5), pnömoni gelişmiş. 304 hastada ise birden fazla vücut bölgesi kolonize imiş. Çalışmaya alınan hastalarda hastanede yatış sırasında mortalite %76,3 imiş ancak pnömoni gelişince mortalite daha da artmış (%79,5) ($p=0.033$). Lojistik regresyon analizinde, pnömoni gelişimi ile ilgili bulunan faktörlerin; yaş, immünsüpresif tedavi, KOAH, ventilasyon desteği ve çok sayıda vücut bölgesinde kolonizasyon olduğu bulunmuş. Bir skrolama sistemi geliştirilmiş ve çoklu değişkenli (multivariate) modelin prediktif değeri ROC eğrisi ile incelenmiş. AUC 0.72, (CI %95 0.68-0.75ü, $p<0.001$) bulunmuş, yani KDAB ile kolonize hastalarda HAP gelişimini öngörme açısından skrolama sisteminin ayrıştırma gücü orta düzeyde imiş. Skor >2 olduğunda duyarlılık %79 ve özgüllük %55 olarak belirlenmiş. Skor, lojistik regresyon analizinde her değişken için hesaplanan beta-katsayılarına dayandırılmış. Pnömoni gelişen hastalarda birden çok vücut bölgesinde kolonizasyon daha sıkılmış (%51 $p<0.001$). Son olarak da Kaplan-Meier eğrilerinde, 30 günde ($p=0.005$) ve hastanede kalış süresince ($p=0.002$) sağ kalım oranının belirgin derecede azaldığı gösterilmiş.

Bu bulgular, kolonize hastalarda pnömoni gelişiminin önlenmesi için, kolonizasyonun erken saptanması ve risk hesaplanmasının önemini göstermektedir. Enfeksiyon kontrol önlemlerin artırılması, yakın izlem ve antimikrobiyal yönetimi Yoğun Bakım Ünitelerinde KDAB etkisinin azaltılabilmesi için gereklidir. Ayrıca bu çalışmada sunulan skrolama sistemi, hangi hastanın pnömoni açısından daha riskli olduğunu saptamada klinisyenlere yardımcı olabilir.

Yeni saptanan *grdA* geni *Salmonella enterica* serovarlarında yüksek düzey plazomisin direncine yol açıyor

Hikal AF, Zhao S, Foley S, Khan AA.2025.The newly identified *grdA* gene confers high-level plazomicin resistance in *Salmonella enterica* serovars. Antimicrob Agents Chemother69:e01606-24. <https://doi.org/10.1128/aac.01606-24>

Plazomisin çoklu dirençli (ÇİD) patojenlerin tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş ve ABD gibi ülkelerde ÇİD patojenlerle gelişmiş üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde klinik kullanımı onaylanmış, yeni kuşak bir aminoglikozittir. Plazomisin, bilinen aminoglikozit modifiye edici enzimlerin (AGME) çoğuna dayanıklıdır. Günümüze kadar sadece iki AGME (aminoglikozit asetil transferaz AAC(2')-la ile aminoglikozit fosfotransferaz APH (2'')-IVa ve 16S rRNA metilazların bu antibiyotiğe dirence yol açtığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın yazarları, 2020 yılında 640 *Salmonella* izolatından altısının duyarlılık testlerinde gentamisine dirençli olmasına karşın bilinen aminoglikozit direnç genlerini taşımadığını görmüşler ve dizi analizi yaptıklarında *grdA* adı verilen ve alıcı *E. coli* izolatlarına aktarılabilen yeni bir gen saptamışlar. *grdA*'nın dirence yol açma mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte, ATP hidrolize eden enzimlerle ortak bir dizi taşıması nedeniyle gentamisini ATP aracılığı ile modifiye ettiği düşünülmüş.

Bu çalışmada ise *grdA* taşıyan *Salmonella enterica* suşlarının plazomisine yüksek direnç gösterdiği belirlenmiş. *grdA*, *E. coli* $\Delta tolC$ suşunda ifade edildiğinde plazomisin MİK >256 mg/L bulunmuş. Sonuçta, *grdA*'nın şimdiye kadar bilinen AGME'lere kıyasla daha yüksek düzey plazomisin direncine yol açtığını bildirilmiş.