



Editörler

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



Yardımcı Editör

Doç. Dr. Gülşen Altınkanat

İçindekiler

Antibiyotik direncine karşı bakteriyofaj temelli tedaviler	2
Heterojen direnç (heterodirenç) üzerine... ..	9
Antibiyotik duyarlılık testlerinde kalite kontrol: Antibiyotik disklerinin saklanması, performansının değerlendirilmesi	16
Bir olgumuz var	18
Yeni antibiyotikler	24
Güncel yayınlar	27
Olgu öz değerlendirme sorularına yanıtlar	32

Değerli meslektaşlarımız,

ADTS Bültenimizin 2025 yılındaki 3. sayısında yine sizin için özenle hazırlanmış olan yazılar var. Antibiyotiklere direncin artışına karşı geliştirilen yeni tedavi seçeneklerinden birisi olan bakteriyofajlar son yıllarda ülkemizde de en çok ilgi duyulan konulardan biri haline geldi. Doç. Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez, Antibiyotik Direncine Karşı Bakteriyofaj Temelli Tedaviler'i sizler için derledi. ADTS Çalışma Grubunun en yeni üyesi Uzm. Dr. Alper Özarlan, Lancet Microbe'da 2025 Nisan ayında yayınlanan bir makaleyi temel alarak, farklı türlerde ortaya çıkan ve klinik tedavi başarısızlığına neden olabilen heterodirenç konusunu ele aldı. Bu sayıda olgumuzu Doç. Dr. Pınar Sağıroğlu ve arkadaşları hazırladılar. Olgunun devamında öz değerlendirme soruları, ileri sayfalarda da yanıtları bulunuyor. Antibiyotik duyarlılık testlerinde standardizasyonun vazgeçilmez ögesi olan kalite kontrol açısından EUCAST'ın antibiyotik disklerine ilişkin önerilerini Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız özetledi. Bu sayımızda "yeni antibiyotikler" bölümünde Dr. Mervenur Demir solunum yolu enfeksiyonları tedavisi için yeni geliştirilen nafitromisin ve gonore enfeksiyonu tedavisi için önerilen zoliflodasin ile gepotidasin'i sizlere tanıtıyor. Prof. Dr. Zeynep Gülay sizler için antibiyotik direncine ilişkin en güncel yayınlardan bazılarını özetledi. Emeği geçen tüm arkadaşlarımıza teşekkür ediyor, keyifle okuyacağınız bir sayı olmasını diliyoruz.

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

Antibiyotik direncine karşı bakteriyofaj temelli tedaviler



Doç. Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş

Antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde devrim yaratmış olsalar da, son yıllarda uygunsuz ve yaygın kullanıma bağlı olarak antibiyotik direnci ciddi bir küresel tehdit haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre her yıl yaklaşık 700.000 kişi antibiyotik direnci nedeniyle hayatını kaybetmektedir ve bu sayının gelecekte daha da artacağı öngörülmektedir. Ayrıca antibiyotik direnci hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde büyük bir ekonomik etkiye sahiptir. Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki yavaşlık, bilim insanlarını alternatif antimikrobiyal yaklaşımlar aramaya yöneltmiştir. Bu bağlamda doğanın bakteri avcıları olan bakteriyofajların kullanıldığı tedaviler, antibiyotik dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlarla mücadelede umut vermektedir (1, 2).

Bakteriyofajların Etki Mekanizmaları

Bakteriyofajlar, bakterileri özgül olarak enfekte eden virüslerdir ve dünyada yaklaşık 10^8 - 10^9 farklı faj türü (toplamda 10^{31} adet faj) bulunduğu düşünülmektedir. Bakteriyofajlar, çoğunlukla virüslerin tüm özelliklerini taşır. Kendi kendilerine çoğalamazlar ve belirli bir bakteri konağına gereksinim duyarlar. Bakteriyofajların konakçı aralığı geniş (çok sayıda farklı tür veya hatta farklı cins) veya çok dar (yalnızca sınırlı sayıda bakteri izolatı) olabilir. Konak tercihi veya konak aralığı büyük ölçüde bakteriyofajların terapötik potansiyelini belirler (2,3). Bakteriyofajlar, antibiyotiklere göre hedeflerine daha özgüdür ve bu nedenle kommensal mikrobiyotayı değiştirmeden hedef patojen bakterileri yok edebilirler (Tablo 1).

İki temel çoğalma döngüleri vardır:

- Litik döngü:** Bakteriyofaj, konak bakteriyi enfekte eder, çoğalır ve ardından bakteri hücrelerini parçalayarak dışarı çıkar. Tedavi amacıyla en çok tercih edilen litik bakteriyofajlardır.
- Lizojenik döngü:** Faj DNA'sı bakteri kromozomuna entegre olur ve lizis olmaksızın sessizce çoğalır. Bu döngü genellikle terapötik kullanıma uygun değildir çünkü antibiyotik direnç genlerinin yatay geçişine yol açabilir (2,3).

Tablo 1. Enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler ile bakteriyofaj tedavisinin kıyaslanması

Özellik	Bakteriyofajlar	Antibiyotikler
Biyofilme karşı aktivite	Biyofilmleri etkili şekilde ayrıştırıp yok ederler	Biyofilmlere karşı daha az etkilidir
Özgüllük	Yüksek derecede tür veya suş özgüllüğü	Özgül olmayan ve geniş spektrumlu etki
Mikrobiyotaya etkisi	Yararlı mikrobiyotaya sınırlı etkisi vardır	Yararlı mikrobiyotayı bozar

Tablo 1. Devamı

Özellik	Bakteriyofajlar	Antibiyotikler
Doz	Hedef bakteride kendini çoğaltır, bu da uygulamadan sonra hedef bölgede konsantrasyonun artmasını sağlar	İnhibitör konsantrasyonları korumak için sürekli doz gerekir
Geliştirme süreci	Hızlı	Yavaş
Direnç	Bakteriyofajlar dirençli bakterileri enfekte edebilecek şekilde birlikte evrimleşebilir; direnç gelişme olasılığı sınırlıdır	Enfeksiyonları tedavi etmek için daha sık kullanılır, bu nedenle direnç gelişme olasılığı daha yüksektir
Bağışıklık sistemi etkisi	Çok saflaştırılmış faj preparatları ile bağışıklık sistemi üzerinde etki düzeyi ihmal edilebilir	Birçok bağışıklık sistemi düzenleyici antibiyotik bağışıklık sistemi üzerinde doğrudan etki yapar
Çevresel etki	Konak dışında kısa ömürlüdür, bu da çevreden hızla yok olmasını sağlar	Çevreye salındığında su kaynaklarının kirlenmesine ve antibiyotik direncinin yayılmasına neden olabilir
Yan etki	Bakteriyofaj tedavisine bağlı yan etkiler nadiren bildirilmiştir	Tedavi sırasında çeşitli yan etkiler gözlemlenmiştir

Bakteriyofaj Temelli Tedavi Stratejileri

Polimerik Bakteriyofajlar

Polimerik kapsüllemenin temel amacı, bakteriyofajları gastrik ortamın olumsuz etkilerinden (mide asidi ve enzimleri) korumak ve böylece bakteriyofaj titresinin azalmasını önlemektir. Yapılan çalışmalarda ince bağırsak (pH 5,5-6,5), mide (pH 1-3) ve kolondaki (pH 6,5-7,2) pH değerlerine dayanacak polimerik taşıyıcılar geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla kimyasal olarak modifiye edilmiş çeşitli biyopolimerler (poliamino asitler, polikarbonatlar, poliamidler ve alifatik polyesterler gibi) geliştirilmiştir. Aljinatlar, bakteriyofajların oral kullanımı için kapsüllemek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Aljinat jel boncuklarına daha fazla kalsiyum karbonat eklenmesi, kapsüllenmiş bakteriyofajların asit direnci kapasitesini önemli ölçüde artırabilir. Pektin, metilselüloz, hidrokspipril ve selüloz türevi biyopolimerler gibi çoklu enzime duyarlı polimerler barsakta bulunan birçok enzim ile reaksiyona girebilir (2, 4).

Bakteriyofaj (BP) Kokteylleri

Bakteriyofaj temelli tedavilerde patojenleri bakteriyofajlarla tam olarak eşleştirmek esastır. Ancak, her zaman bakteriyofaj monoterapisi klinik gereklilikleri karşılamak için yeterli olmaz. Bu nedenle, daha geniş etki alanı sağlamak ve monoterapinin sınırlamalarını aşmak için bakteriyofaj kokteylleri kullanılmaktadır. Bakteriyofaj kokteylleri, tek bir bakteri türünün bir veya birden fazla suşunu veya birkaç bakteri türünü hedeflemek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu tür kokteyllerin saflaştırma ve hazırlama süreçleri bileşimleri nedeniyle daha karmaşıktır. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri de düzensizdir. Bu nedenle, her kokteyl bileşeninin etkinliği değerlendirilmeli ve düşük etkili bakteriyofajlar dahil edilmemelidir. Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, ardışık bakteriyofaj kokteyli uygulamasının bakteriyofaj direncini aşmada ve bakteri popülasyonlarını azaltmada olağanüstü sonuçlar verebileceğini göstermiştir. Bakteriyofaj kokteylleri, bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için Gürcistan ve Rusya'da reçetesiz ilaç olarak mevcuttur (2).

Lipozom Kapsülleri

Oral bakteriyofajların düşük terapötik etkinliğine neden olan temel sorunlar, bakteriyofajların barsakta yetersiz tutulma süresi ve gastrik asit ortamında zayıf stabilitesidir; bu da serbest bakteriyofajların tekrar tekrar uygulanmasını gerektirir. Sık veya tekrarlanan uygulamalar pahalı, zaman alıcı ve düşük hasta uyumu gibi dezavantajlara sahiptir. Bu sorunlar, pozitif yüklü lipozomlar kullanılarak önlenebilir. Lipozomlar proton bariyeri görevi görebilir ve bakteriyofajları gastrik asit etkisinden koruyabilir. Ayrıca, bakteriyofajların barsakta tutulma süresi de pozitif yüklü yüzeyleri nedeniyle uzatılabilir (5).

Transdermal Mikroigne

Bakteriyofajların parenteral uygulanması, sistemik tedavide önemli rol oynar. Parenteral uygulamanın, düşük uyum, maliyet, soğuk zincirin sürdürülebilirliği ve çapraz kontaminasyon gibi bazı dezavantajları vardır. Bu sorunları aşmak için araştırmacılar tarafından içi boş bir polikarbonat mikroigne dizisi geliştirilmiştir. Transdermal mikroigne uygulaması sayesinde ciltte açılan bir delik sayesinde bakteriyofajlar iletilir. Bu cihaz sayesinde biyoyararlanımın %100 kadar çıktığı gösterilmiştir. Cilt gözenekleri tedaviden sonra hızla kapanır ve epitel bariyerin işlevi bozulmaz (2,4).

Elektrospın Biyopolimer Lifleri

Biyoaktif maddeler için iletim cihazları veya güvenilir taşıyıcılar olarak elektroğirilmiş biyopolimer liflere olan ilgi artmaktadır. Bakteriyofajlar ayrıca içten sabitlenebilir veya yüzeylerine sarılabilir yöntemi ile lif üretmenin gözeneklilik, daha geniş yüzey alanı, yumuşaklık ve esneklik gibi çeşitli avantajları vardır. Bu nedenle, bu lifler paketleme malzemeleri veya antibakteriyel özelliklere sahip yara pansumanları ve bandajlar şeklinde lokal olarak kullanılabilir (2, 6).

Faj-Antibiyotik Sinerjisi (PAS)

Faj-antibiyotik sinerjisi (PAS), bakteriyofaj ve antibiyotiklerin birleşik etkisinin, tek başına bakteriyofajların veya antibiyotiklerin etkisine kıyasla daha büyük olması olarak tanımlanır. Bazı antibiyotiklerin bakteriyel bir konak aracılığıyla bakteriyofajların oluşumunu indüklediği ve antibiyotiklerin ortaya çıkması durumunda daha büyük plaklar oluşturduğu bildirilmiştir (2). β -laktamlar ve kinolonlar gibi antibiyotikler, hücre filamentasyonunu tetikleyerek faj lizis enzimine potansiyel olarak yardımcı olur (7). Linezolid ve tetrasiklin gibi bazı antibiyotikler plak boyutunu ve faj çoğalmasını artırırken, sefotaksim gibi diğerleri faj patlama boyutunu artırarak daha yüksek faj konsantrasyonlarına yol açar (8). Ek olarak, bazı antibiyotiklerin subletal konsantrasyonları nedeniyle bakteri hücrelerinden yavru bakteriyofajlar salınabilir. Bakteriyofajlar ayrıca bakteriyel polisakkaritleri parçalayarak antibiyotik difüzyonuna yardımcı olabilir. PAS, tedavide kullanılan antibiyotiklerin konsantrasyonunu azaltabilir ve sonuç olarak bakteri popülasyonlarında ortaya çıkabilecek antibiyotik direncini azaltabilir. Bakteriyofaj ve antibiyotiklerin birlikte kullanımı ağırlıklı olarak çoklu ilaca dirençli *Enterococcus* suşları ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için önerilmektedir (9). Malik ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, faj kokteylinin antibiyotiklerle birlikte kullanılması ile *Escherichia coli* izolatlarında amikasin MİK'inin 8mg/L'den 2 mg/L'ye ve fosfomisin MİK'inin 32 mg/L'den 8 mg/L'ye düştüğü gözlemlenmiştir (10).

Preklinik ve Klinik Çalışmalar

Preklinik çalışmalar, solunum, gastrointestinal sistem, idrar yolu, yara enfeksiyonu ve sistemik enfeksiyonlarda bakteriyofajların etkili olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalarda güvenlik profili genelde iyi olmakla birlikte, doz ve hedef bakteriye uygunluk başarıyı belirler. Preklinik ve erken faz klinik çalışmalar (faz I ve II) Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Preklinik ve erken faz bakteriyofaj klinik çalışmaları

Preklinik Çalışmalar						
Durum	Etken Mikroorganizma	Kullanılan Bakteriyofaj	Uygulama Yolu	Çalışma Modeli	Çalışma Sonucu	Kaynak
Vibrio parahaemolyticus enfeksiyonu	Çoklu antibiyotik direncine sahip <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Faj pVp-1	İntraperitoneal ve oral	Fare	Faj tedavisi uygulanan farelerde ölüm oranında %92 (intraperitoneal) ve %84 (oral) azalma görüldü	11
Bakteremi	<i>İmipeneme dirençli P. aeruginosa</i>	Faj φ9882	İntraperitoneal	Fare	Tedavi grubunda %100 sağkalım	12
Sepsis	<i>P. aeruginosa</i>	Faj suşu KPP10	Oral	Fare	Faj tedavisi uygulanan grupta ölüm oranında %66,7 azalma	13
İleoçekitis	<i>Clostridioides difficile</i>	<i>C. difficile</i> 'e özgü faj CD140	Oral	Hamster	Faj tedavisi uygulanan hamsterlerin çoğu hayatta kalırken, kontrol grubundaki tüm hayvanlar 96 saat içinde öldü	14
Bakteremi	<i>β-laktamaz üreten E. coli</i>	Faj φ9882	İntraperitoneal	Fare	Tedavi grubunda %100 sağkalım	12
Menenjit ve Sepsis	<i>E. coli</i>	EC200 ^Δ PP (litik faj)	İntraperitoneal veya subkutan	Sıçan yavruları	Sepsis ve menenjit durumlarında sırasıyla %50 ve %100 ölüm azalması	13
Yara enfeksiyonu	<i>S. aureus</i>	Faj LS2a	Subkutan	Tavşan	Faj ve <i>S. aureus</i> uygulaması stafilocok enfeksiyonunu önledi	15

Erken Faz Klinik Çalışmalar						
Durum	Etken Mikroorganizma	Kullanılan Bakteriyofaj	Uygulama Yolu	Çalışma Modeli	Çalışma Sonucu	Kaynak
Yara enfeksiyonları	<i>P. aeruginosa</i>	Anti- <i>P. aeruginosa</i> fajları (PP1131)	Topikal	İnsan	Faj tedavisi yanık yaralarında bakteri yükünü azalttı	16
Tifo	<i>Salmonella typhi</i>	Tifo fajları	Oral	İnsan	Tedavi grubunda tifo vakalarında beş kat azalma	17
Diabetik ayak	MDR <i>S. aureus</i>	Stafilokok faji Sb-1	Topikal	İnsan	Faj uygulamaları sonrası altı hastanın tamamı iyileşti	18
Dizanteri	<i>Shigella dysenteriae</i>	Kolera faji	Oral	İnsan	Tüm tedavi edilen bireyler tek doz sonrası 24 saat içinde iyileşti	14)
Kronik otit	Antibiyotiklere dirençli <i>P. aeruginosa</i>	Biophage-PA	Oral	İnsan	Faj tedavisi uygulanan grupta <i>P. aeruginosa</i> düzeyi önemli ölçüde daha düşüktü, ayrıca yan etki görülmedi	19
Kolera	<i>Vibrio cholerae</i>	Kolera faji	Oral	İnsan	Faj tedavisi grubunda %93 sağkalım oranı gözlemlendi (kontrol grubunda %37)	14

Güçlükler ve Gelecek

Bakteriyofaj tedavisinin başarılı olmasında önemli olan birçok faktör bulunmaktadır. Bakteriyofaj preparatlarının uygulanmasının optimize edilmesi, tedavi güçlerinin en üst düzeye çıkarılması için yaşamsal önem taşır. Fajlar kalite standartlarına uygun olarak saflaştırılmalı ve saklanmalıdır. Fajların farmakokinetik ve farmakodinamiği en etkili doz rejimlerini ve uygulama yollarını belirlemek için önemlidir. Antibiyogramın eşdeğeri olarak her bakteriyofaj için fajogram profili belirlenmelidir. Fajogramda, bakteriyofajın etkinliği patojen kütüphanesinde bulunan iyi tanımlanmış patojenlere karşı sürekli test edilmelidir. Bunun için standardize yöntemler geliştirilmesine gereksinim vardır. Bu amaçla yakın zamanda EUCAST tarafından "**Faj Duyarlılık Testi Alt Komitesi**" kurmuştur. Bu komitenin amaçları arasında standardize yöntem geliştirmek, sonuçların yorumlanması için kriterler oluşturmak, kalite kontrol uygulamaları oluşturmak yer almaktadır (2, 20).

Bakteriyofaj direnci, dikkatlice değerlendirilmesi gereken bir diğer önemli faktördür. Bakteriyofajların hızlı evrimi, hedef patojene karşı virülanslarını iyileştirmeye yardımcı olur ve bu da adaptif bakteriyel direnci bakteriyofajlara karşı etkisiz hale getirir. Bununla birlikte, bakteriyofaja dirençli bakterilerin varlığı kaçınılmazdır ve bakteriyofaj temelli tedaviler geliştirilirken dikkate alınmalıdır. Şimdiye kadar belirlenen direnç mekanizmaları arasında, bakteri yüzey reseptörlerinin inhibisyonu ve hücre dışı polimerik kapsül salgılama yer almaktadır. Bu mekanizmaların daha fazla aydınlatılması, saptamada kullanılabilecek yeni tekniklerin geliştirilmesine hala gereksinim vardır (2).

Son olarak klinik çalışmaların artırılması, yan etkilerin izlenmesi, faj tedavi protokollerinin oluşturulması ve hasta güvenliğinin sağlanması için çok önemlidir. Tedavi sonuçlarının gerçek zamanlı gözlemlenmesi, veri toplama ve analizi, çeşitli klinik ortamlarda faj tedavisinin etkinliğine ilişkin değerli bilgiler sağlayabilir. Ayrıca hasta güvenliği açısından gerekli etik ve yasal düzenlemeler yapılmalıdır. Antibiyotiklere dirençli bakterileri etkili bir şekilde hedef alan fajları izole etmek için kapsamlı bir faj bankası ve basitleştirilmiş tarama protokolleri oluşturulmalıdır. Dünya genelinde, Gürcistan, Belçika, Polonya, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya gibi yalnızca birkaç merkez faj temelli tedaviler sunmaktadır. Bu merkezler, tedavi etkinliğine ilişkin değerli veriler sunmakta ve tedavi sonuçlarını daha da iyileştirmek için klinik deneyler yürütmektedir.

Sonuç olarak; bakteriyofajlar antibiyotik direncine karşı, hedefe özgü, etkili ve umut vadeden biyoterapötiklerdir.

Kaynaklar

1. Aslam B, Wang W, Arshad MI, et al. Antibiotic-resistance: a rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist* 2018; 11: 1645–1658.
2. Subramanian A. Emerging roles of bacteriophage-based therapeutics in combating antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology* 2024; 15, 1384164.
3. Aslam B, Arshad MI, Aslam MA, et al. Bacteriophage proteome: insights and potentials of an alternate to antibiotics. *Infect. Dis. Ther* 2021; 10: 1171–1193.
4. Ling H, Lou X, Luo Q, He Z, Sun M, Sun J. Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: insight into the post-antibiotic era. *Acta Pharm. Sin. B*, 2022; 12: 4348–4364.
5. Otero J, García-Rodríguez A, Cano-Sarabia M, et al. Biodistribution of liposome-encapsulated bacteriophages and their transcytosis during oral phage therapy. *Front. Microbiol* 2019; 10:10.
6. Díaz A, Del Valle LJ, Rodrigo N, et al. Antimicrobial activity of poly (ester urea) electrospun fibers loaded with bacteriophages. *Fibers*, 2018; 6:33.
7. Knezevic P, Curcin S, Aleksic V, Petrusic M, Vlaski L. Phage-antibiotic synergism: a possible approach to combatting *Pseudomonas aeruginosa*. *Res. Microbiol* 2013; 164: 55–60.
8. Ryan EM, Alkawareek MY, Donnelly RF, Gilmore BF. Synergistic phage-antibiotic combinations for the control of *Escherichia coli* biofilms in vitro. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*, 2012; 65: 395–398.
9. Simon K, Pier W, Krüttgen A, Horz HP. Synergy between phage Sb-1 and Oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 2021, 10: 849.
10. Malik S, Nehra K, Rana JS. Bacteriophage cocktail and phage antibiotic synergism as promising alternatives to conventional antibiotics for the control of multi-drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Virus Res*, 2021; 302:198496.
11. Jun JW, Shin TH, Kim JH, et al. Bacteriophage therapy of a *Vibrio parahaemolyticus* infection caused by a multiple-antibiotic-resistant O3: K6 pandemic clinical strain. *J. Infect. Dis* 2014; 210: 72–78.

12. Wang J, Hu B, Xu M, et al. Therapeutic effectiveness of bacteriophages in the rescue of mice with extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Int. J. Mol. Med* 2006; 17: 347–355.
13. Watanabe R, Matsumoto T, Sano G, et al. Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived Sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007; 51: 446–452.
14. Chanishvili N. "Chapter 1 – Phage therapy—History from Twort and d’Herelle through soviet experience to current approaches" in *Advances in virus research*, vol. 83. eds. M. Łobocka and W. Szybalski (Academic Press), 2012; 3–40.
15. Wills QF, Kerrigan C, Soothill JS. Experimental bacteriophage protection against *Staphylococcus aureus* abscesses in a rabbit model. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2005; 49:1220–1221.
16. Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (Phago burn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect. Dis*, 2019; 19: 35–45.
17. Kutateladze M, Adamia R. Phage therapy experience at the Eliava institute. *Med. Mal. Infect* 2008; 38:426–430.
18. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Compassionate use of bacteriophage therapy for foot ulcer treatment as an effective step for moving toward clinical trials. *Methods Mol. Biol*, 2018; 1693: 159–170.
19. Mardiana M, Teh SH, Lin LC, Lin NT. Isolation and characterization of a novel Siphoviridae phage, vB_AbaS_TCUP2199, infecting multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Viruses* 2022; 14:1240.
20. <https://www.eucast.org/ast-of-phages>

Heterojen direnç (heterodirenç) üzerine...



Uzman Dr. M. Alper Özarslan

SBÜ Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir

***Escherichia coli* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında heterodirençin sıklığı, yanlış sınıflandırılması ve klinik sonuçları: Uppsala, İsveç'teki hastalarda yapılan retrospektif kohort çalışması**

Heyman G, Jonsson S, Fatsis-Kavalopoulos N, Hjort K, Nicoloff H, Furebring M, Andersson DI. Prevalence, misclassification, and clinical consequences of the heteroresistant phenotype in *Escherichia coli* bloodstream infections in patients in Uppsala, Sweden: a retrospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2025 Apr;6(4):101010. <https://doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.101010>

Giriş

Heterodirenç (Heterorezistans; HR), duyarlı bakteri popülasyonu içinde antibiyotiğe dirençli küçük alt popülasyonların bulunmasıyla tanımlanan bir fenotiptir. Bu alt popülasyonlar, duyarlı ana popülasyona kıyasla en az sekiz kat daha dirençli olup, sıklıkları genellikle $\geq 1 \times 10^{-7}$ düzeyindedir ve tedavi sırasında çoğalarak tedavi başarısızlığına yol açabilirler. Heterodirençin klinik önemi tam olarak netleşmemiş olmakla birlikte, bazı retrospektif çalışmalar vankomisine heterodirenç gösteren *Staphylococcus* türlerini kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirmiştir. Heterodirenç, nadir ve kararsız alt popülasyonlara sahip olması nedeniyle rutin fenotipik testlerle kolayca saptanamaz. Popülasyon analiz profili (PAP) testi ise zahmetli ve maliyetli olduğundan yaygın kullanımda değildir.

Escherichia coli'nin kan dolaşımı enfeksiyonlarının başlıca etkeni olmasına karşın, bu türde HR ve klinik etkilerine ilişkin veri sınırlıdır. Bu çalışma, *E. coli* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarında sefotaksim, gentamisin ve piperasilin-tazobaktam için HR' nin yaygınlığını, yanlış sınıflandırılmasını ve klinik sonuçlarını araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem

Bu retrospektif kohort çalışmasında, 1 Ocak 2014–31 Aralık 2015 tarihleri arasında Uppsala bölgesinde hastaneye yatırılan ve *E. coli* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu nedeniyle sistemik antibiyotik tedavisi alan hastaların kan kültürü izolatları incelenmiştir. HR'nin klinik etkisi, PAP testi ile HR'li olduğu belirlenen antibiyotiklerle yapılan tedavi üzerinden değerlendirilmiştir. Birincil sonuç hastanede kalış süresi, ikincil sonuçlar ise ateşin normale dönme süresi, birinci basamak yoğun bakım ünitesi (BYBÜ) ve yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul, tedavi değişikliği, 30 gün içinde yeniden yatış veya enfeksiyon tekrarı ve 90 gün içindeki mortalite olarak belirlenmiştir. HR; izolatın monoklonal olması, ana popülasyonun duyarlılık eşliğinin altında kalması, dirençli alt popülasyon sıklığının en az 1×10^{-7} olması ve bu alt popülasyonun direnç düzeyinin duyarlı ana popülasyondan en az sekiz kat daha yüksek saptanması şeklinde tanımlanmıştır. İzolatlar, sefotaksim, gentamisin veya piperasilin-tazobaktam içeren tarama besiyerlerine alınmış ve pozitif bulunanlar PAP testi ile doğrulanmıştır. Minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) gradiyent şerit (E-test) ile belirlenmiştir. İstatistiksel analiz için, HR ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiler, ki-kare, Spearman korelasyonu, Cox ve lojistik regresyon modelleriyle değerlendirilmiş; çok değişkenli analizlerde yaş, cinsiyet, komorbidite, önceki antibiyotik kullanımı, ulusal erken uyarı skorlaması-2 (NEWS2) ve enfeksiyon bölgesi kontrol edilmiştir.

Bulgular

Toplam 500 katılımcıdan 255'inin *E. coli* izolatları çalışma kriterlerini karşılamıştır. Heterodirenç, sefotaksim, gentamisin ve piperasilin-tazobaktam için ön tarama ve PAP testleri ile belirlenmiştir. Heterodirenç yaygınlığı antibiyotiğe göre değişkenlik göstermiştir; sefotaksim <1%, gentamisin %43, piperasilin-tazobaktam %9 bulunmuştur. Sefotaksim için nadir görülmesi nedeniyle ileri analiz yapılamamıştır. Disk difüzyon yöntemi ile HR suşlarının %96'sı yanlışlıkla duyarlı veya orta duyarlılıkta sınıflandırılmış olup, tüm kohort genelinde HR kaynaklı yanlış sınıflandırma oranı %47 olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Heterodirenç Fenotiplerinin Sıklığı ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri (Sefotaksim, Gentamisin, Piperasilin tazobaktam)

Antibiyotik	HR Sıklığı	Duyarlı	Yüksek düzey duyarlı	Dirençli
Sefotaksim	1/255 (>1%)	0	1/1 (100%)	0
Gentamisin	109/255 (43%)	102/102 (100%)	0	0
Piperasilin-Tazobaktam	22/255 (9%)	18/22 (82%)	3/22 (14%)	1/22 (5%)

HR: Heterodirenç

Genel olarak, HR fenotipleri ile hastanede kalış süresi, ateşin normale dönme süresi veya olumsuz klinik sonuçlar arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Ancak özgül antibiyotiklerle tedavi edilen hastalarda HR fenotipi, belirli klinik risklerle ilişkilendirilmiştir. Gentamisinle tedavi edilen ve gentamisin HR enfeksiyonu olan hastalarda YBÜ'e yatış olasılığı HR göstermeyen hastalara göre 5,6 kat daha yüksek bulunmuş (%95 GA 1,1-42,0, $p=0,041$), mortalite riski ise 7,1 kat artmıştır (OR %95 GA 1,2-49,2, $p=0,030$; RR 4,7). Piperasilin-tazobaktam HR enfeksiyonu olan ve bu antibiyotikle tedavi edilen hastaların BYÜB'e yatış olasılığı, kontrol grubuna göre 3,1 kat daha yüksek bulunmuştur (RR 2,4). Diğer kötü klinik sonuçlarda anlamlı risk artışı gözlenmemiştir. HR fenotiplerinin olumsuz etkileri yalnızca hastaların aldığı özgül antibiyotik dikkate alındığında belirgin olup, tedavi türü göz ardı edildiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, gentamisin HR grubu hastalarda idrar yolu enfeksiyonu oranı kontrol grubuna göre daha düşük (%35'e karşı %94), NEWS2 skorları ise hafifçe daha yüksek saptanmıştır. Hastanede kalış süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2-4). Bunun yanında, hastaneye yatıştan önceki 90 gün içinde β -laktam tedavisi almak, piperasilin-tazobaktam HR gelişimiyle güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş ($p=0,0010$), gentamisin için ise böyle bir ilişki bulunmamıştır. HR fenotipi ile NEWS2, Charlson komorbidite indeksi (CCI) skoru veya komorbiditeler arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (Tablo 2-4). Piperasilin-tazobaktam için MİK değerleri ile HR durumu arasında zayıf bir pozitif korelasyon saptanmıştır; yani MİK değeri direnç eşik değerine daha yakın olan izolatlarda, direnci aşan alt popülasyonun ortaya çıkma olasılığı biraz daha yüksek görünmektedir. Gentamisin için ise böyle bir ilişki gözlenmemiştir.

Tablo 2. HR Enfeksiyonlarının Klinik Sonuçlar Üzerindeki Rölatif Riskleri (RR)

Klinik Sonuç	RR (95% CI)
Tedavi başarısızlığı (ilaç değişimi)	1,1 (0-2,8)
90 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölüm	1,5 (0,1-1,8)
30 gün içinde tekrarlayan <i>E. coli</i> enfeksiyonu	1,4 (0,5-9,2)
30 gün içinde yeniden yatış	0,9 (0,4-3,3)
YBÜ veya BYÜB'e kabul	0,9 (0,3-3,0)
Hastanede kalış süresi	0,5 (0,2-1,2)
Intravenöz tedavi süresi	0,7 (0,4-2,4)
Ateşin düşme süresi	0,9 (0,7-1,5)

HR: Heterodirenç, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, BYÜB: Birinci basamak YBÜ

Tablo 3. Gentamisin ve Piperasilin–Tazobaktam HR Enfeksiyonlarının Klinik Sonuçlara Etkisi (OR ve HR)

Sonuç	Gentamisin BCHR OR (95% CI)	p	Piperasilin–Tazobaktam BCHR OR (95% CI)	p
Tedavi başarısızlığı	1,0 (0–3,1)	0,98	0,9 (0,8–1,0)	0,96
90 gün içinde tüm nedenlere bağlı ölüm	7,1 (1,2–49,2)	0,03	1,0 (0,8–1,2)	0,41
30 gün içinde tekrarlayan <i>E. coli</i> enfeksiyonu	1,7 (0,7–3,8)	0,40	1,3 (0,5–1,5)	0,19
30 gün içinde yeniden yatış	1,0 (0,4–1,2)	0,58	0,7 (0,3–2,2)	0,59
IMCU'ye kabul	1,1 (0–2,1)	0,92	3,1 (1,1–9,6)	0,041
YBÜ'ye kabul	5,6 (1,1–42,0)	0,043	0,9 (0,5–2,1)	0,52
İntravenöz tedavi süresi	1,16 (0,3–3,3)	0,34	1,1 (0,1–2,7)	0,72
Hastanede kalış süresi	0,9 (0,3–2,1)	0,77	0 (0–1,1)	0,99
Ateşin düşme süresi	0,6 (0–1,7)	0,11	0,7 (0,6–1,6)	0,46

OR: Odds ratio, HR: Heterodirenç

Tablo 4. Gentamisin ve Piperasilin–Tazobaktam (TZP) HR Enfeksiyonlu Hastaların Temel Özellikleri ve Klinik Sonuçları

Özellik	Gentamisin HR (n=20)	Gentamisin Kontrol (n=18)	TZP HR (n=8)	TZP Kontrol (n=204)
Kadın	7 (%35)	9 (%50)	5 (%63)	113 (%55)
Erkek	13 (%65)	9 (%50)	3 (%38)	91 (%45)
CCI skoru	5,2 (1–10)	4,1 (0–10)	4,0 (3–8)	4,8 (0–13)
NEWS2	7,8 (0–14)	5,9 (2–16)	6,0 (2–11)	4,3 (0–16)
İYE kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu	7 (%35)	17 (%94)	7 (%88)	148 (%72)
Yaş	74 (30–85)	66 (25–95)	75 (61–88)	72 (17–97)
YBÜ'ye kabul	5 (%25)	0	2 (%25)	9 (%4)
90 gün ölüm	6 (%30)	0	0	18 (%9)
Tedavi başarısızlığı	2 (%10)	5 (%28)	0	36 (%18)
30 gün içinde tekrarlayan enfeksiyon	0	1 (%6)	0	10 (%5)
30 gün içinde yeniden yatış	1 (%5)	4 (%22)	0	8 (%4)
Hastanede kalış süresi (saat)	335 (38–1224)	228 (75–1843)	210 (62–504)	231 (9–1567)
Ateşin düşme süresi (saat)	71 (18–211)	63 (5–259)	23 (1–60)	37 (1–290)

HR: Heterodirenç, NEWS2: Ulusal erken uyarı skorlaması-2, CCI: Charlson komorbidite indeksi

Tartışma

Bu çalışmada üç temel bulgu öne çıkmaktadır: *E. coli* kan dolaşımı enfeksiyonlarında gentamisin ve piperasilin-tazobaktam için yüksek HR varlığı, HR'nin standart antibiyotik duyarlılık testlerinde sıkça yanlış sınıflandırılması ve HR fenotiplerinin tedavi edilen antibiyotiğe bağlı olarak olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olması. Disk difüzyon testi ile HR suşlarının %96'sı yanlışlıkla duyarlı olarak sınıflandırılmış ve tüm izolatların %47'sinde büyük hata oranı saptanmıştır; bu durum, standart testlerin HR'ye özgü nadir dirençli alt popülasyonları yakalamakta yetersiz kaldığını göstermektedir. Tedavi edilen antibiyotik dikkate alındığında ise, olumsuz klinik sonuçlar HR fenotipine bağlı olup, suşun diğer genetik veya fenotipik özelliklerinden bağımsız görünmektedir. *E. coli* izolatı HR gösteren antibiyotikle tedavi edilen hastalarda, gentamisin için YBÜ, piperasilin-tazobaktam için BYBÜ'e yatış riski anlamlı olarak artmış, gentamisin grubunda tüm nedenlere bağlı mortalite yükselmiş, ancak hastanede kalış süresinde fark bulunmamıştır. Ayrıca intravenöz antibiyotiğin değiştirilmesi ya da ek antibiyotik başlanması açısından da artmış bir risk saptanmamıştır. Bununla birlikte, bulguların sınırlı sayıda hasta üzerinden elde edilmiş olması, özellikle gentamisinle ilişkili sonuçların kombinasyon tedavisinin etkinliğine ilişkin belirsizlikler içermesi ve geriye dönük veri kullanılması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılmaktadır.

Gentamisin HR grubunda idrar dışı enfeksiyon oranı (%65'e karşı %6) ve NEWS2 skorları (7,8'e 5,9) daha yüksek bulunmuş, bu da artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir. Piperasilin-tazobaktam HR hastalarında da NEWS2 skorları daha yüksek (6,0'a 4,3) bulunmuş ancak enfeksiyon odağı açısından kontrol grubuyla benzer seyretmiştir (%88'e karşı %72). Piperasilin-tazobaktamın genellikle daha ciddi hastalara verilmiş olması, BYBÜ'ye kabul riskinin artışı açıklayabilir. HR fenotipi, ilgili antibiyotikle tedavi edilen durumlar dışında kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmemiştir. Çalışmanın çoğunlukla toplum kökenli İYE'lerini içermesi, bulguların genellenebilirliğini artırmaktadır. Bununla birlikte, İYE'ler genellikle düşük bakteri yoğunluklu enfeksiyonlardır ve kullanılan antibiyotikler idrarda yüksek konsantrasyona ulaşır. Bu nedenle, tedavi suboptimal olsa bile hastalar genellikle bundan olumsuz etkilenmez. Bakteri yoğunluğunun yüksek olduğu enfeksiyonlarda ise antibiyotiklerin hedef dokuda ulaştığı düzey daha düşük olacağından, HR'nin etkisi daha belirgin olabilir. Önceden piperasilin-tazobaktam ile temasın HR riskini artırdığı gösterilmiş olup, bu ilişkinin ayrıntılı incelenmesi için ileriye dönük çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, klinik ortamda yapılan bu *E. coli* HR çalışması, HR sıklığının farklı antibiyotikler arasında önemli ölçüde değiştiğini ve standart antibiyotik duyarlılık testlerinin HR'yi tanımlamakta yetersiz kaldığını göstermiştir. En önemlisi, verilen tedaviye karşı HR varlığı, gentamisin için artmış ölüm oranı ve YBÜ'ye yatış ile, piperasilin-tazobaktam için ise BYBÜ'e yatış ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar yukarıda tartışılan sınırlamalar bağlamında değerlendirilmelidir, ancak bulgular HR fenotiplerinin klinik açıdan kaygı verici sonuçlara yol açabileceğini ortaya koymaktadır.

Heterodirenç nedir ve mekanizması nasıldır?

Antibiyotik direnci genellikle kalıcı genetik mutasyonlar veya direnç genlerinin kazanılması ile ilişkilendirilse de, bakterilerde gözlenen direnç fenotipleri yalnızca bu mekanizmalarla sınırlı değildir. Son yıllarda, izojenik bir bakteri popülasyonunun küçük bir alt grubunun geçici olarak direnç göstermesiyle ortaya çıkan heterodirenç(HR) giderek artan bir ilgi görmektedir. Homojen dirençten farklı olarak HR, baskın olarak duyarlı hücrelerin bulunduğu bir popülasyon içinde, antibiyotik varlığında hızla çoğalabilen dirençli bir alt popülasyonun varlığı ile karakterizedir. Bu özellik, HR'yi diğer alt popülasyon aracılı direnç mekanizmalarından ayırmaktadır. Örneğin, persister hücreler antibiyotik varlığında canlı kalabilmelerine karşın çoğalamazken, HR'li hücreler bu koşullarda aktif olarak çoğalabilmektedir. Ayrıca direnç, önceden var olan bir alt popülasyona özgüdür ve antibiyotiğin ortamdaki uzaklaştırılmasının ardından genellikle başlangıç sıklığına geri döner. Bu nedenle HR, kalıcı mutasyonlarla ortaya çıkan dirençten farklı, geçici bir fenotip olarak değerlendirilmektedir (1-3). Ayrıca klinik açıdan HR, genellikle popülasyonun en az 1×10^{-7} 'lik bir bölümünü oluşturan dirençli alt popülasyonların varlığı ve bu hücrelerin baskın duyarlı popülasyona kıyasla en az sekiz kat daha yüksek MİK değerine sahip olması ile de tanımlanmaktadır (4).

Heterodirenç farklı bakteri türlerinde çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar. En sık görülen mekanizma tandem gen amplifikasyonu olup, direnç genlerinin kopya sayısı geçici olarak artar ve antibiyotik baskısı kalktığında yeniden azalır. Örneğin, *Salmonella typhimurium*'da *pmrD* geninin amplifikasyonu kolistin-HR ile, *Acinetobacter baumannii*'de *aadB* geninin *RecA*'ya bağlı amplifikasyonu ise aminoglikozit-HR ile ilişkilendirilmiştir. Bunun dışında nokta mutasyonları veya promotör bölgesi değişiklikleri direnç genlerinin aşırı ifadesine ya da antibiyotik hedefinde değişime yol açabilir. Örneğin, *A. baumannii*'de *blaADC* geninin promotoruna ISAba1 eklenmesi karbapenem-HR katkı sağlarken, *K. pneumoniae*'de PhoPQ sistemindeki aminoasit değişiklikleri kolistin-HR neden olur. Benzer şekilde PmrAB ve CrrAB sistemlerindeki mutasyonlar lipid A modifikasyonlarını artırarak polimiksinlere karşı dirençli alt popülasyonların seçilmesine yol açar. Diğer bir mekanizma, hücre zarında porin kaybı veya atım pompalarının aşırı üretimidir. Porin kaybı, β -laktamların hücreye girişini azaltarak dirençli alt popülasyonların ortaya çıkmasına yol açabilir. Örneğin, *K. pneumoniae*'de *OmpK36* kaybı imipenem MİK değerlerini 30 kat artırmış, ancak antibiyotik baskısı ortadan kalktığında alt popülasyonlar yeniden duyarlılığa dönmüştür. Atım pompalarının aşırı ifadesi de HR'nin önemli bir nedenidir. *Salmonella Enterica*'da RamA transkripsiyon faktörünün artışı AcrAB-TolC ve OqxAB pompalarını uyararak tigesiklin HR'ye yol açmıştır. Benzer şekilde, *Pseudomonas aeruginosa*'da MexAB-OprM pompasının artışı karbapenem HR ile ilişkilendirilmiştir. Bu örnekler, HR'nin bakteri türüne ve antibiyotik sınıfına özgü çok sayıda farklı mekanizma ile ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Ayrıca son yıllarda yapılan araştırmalar, konak bağışıklık faktörlerinin HR gelişimini etkileyebileceğini göstermiştir. Fare modellerinde antibiyotik öncesi makrofaj kaynaklı reaktif oksijen türleri, lizozim ve antimikrobiyal peptitlerin (CRAMP/LL-37) dirençli alt popülasyonları artırarak tedavi başarısızlığına yol açabileceği belirlenmiştir (4–6).

Heterodirencin epidemiyolojisi, tanı yolları ve klinik önemi nedir?

Heterodirencin gerçek sıklığı halen belirsizdir. Bunun başlıca nedeni, standart bir tanımın uzun süre bulunamaması ve farklı çalışmalarda kullanılan saptama yöntemlerinin değişkenlik göstermesidir. Ayrıca, birçok çalışma çok ilaca dirençli suşlara dayandığından örnekleme yanlılığı ortaya çıkmakta ve bu da HR sıklığının genellikle olduğundan düşük tahmin edilmesine yol açmaktadır. Gram-pozitiflerde en iyi tanımlanmış örneklerden biri "vankomisin intermediate *S. aureus*" (hVISA) olup, Asya'da %2–12, Güney Kore'de %20'ye kadar sıklıkta bildirilmiştir. Ayrıca *S. aureus*'ta gentamisin (%69), oksasilin (%27), daptomisin (%25,6) ve teikoplanin (%15,4) için de HR bildirilmiştir. Gram-negatif bakterilerde HR özellikle polimiksinler, karbapenemler, seftazidim-avibaktam, tigesiklin ve fosfomisin için sık görülmektedir. Polimiksinlere karşı HR, *K. pneumoniae*'de %50–90, *A. baumannii*'de <%50, *E. coli*'de <%5'e kadar bildirilmiştir. *E. coli*'de karbapenem HR oranları bölgeye göre değişmekte olup, %3,9–35 arasında bildirilmiştir. Ayrıca, KPC-pozitif *K. pneumoniae*'de seftazidim-avibaktama karşı HR %12, tigesikline karşı HR ise *A. baumannii*'de %56, *E. cloacae*'de %20 ve *K. pneumoniae*'de %8; fosfomisine karşı HR ise *Enterobacterales*'de %10 civarında gözlemlenmiştir (1).

Standart laboratuvar yöntemleri (disk difüzyon, mikrodilüsyon, gradiyent şerit, otomatize sistemler) HR'li alt popülasyonları güvenilir şekilde saptamada yetersiz kalmaktadır. Bunun temel nedenleri, dirençli alt popülasyonların çok düşük oranda bulunması ve kullanılan inokulum miktarının sınırlı olmasıdır. Bu nedenle, HR'nin saptanmasında popülasyon profil analizi (PAP) altın standart olarak kabul edilmektedir. Heterodirençli alt popülasyonların daha ayrıntılı biçimde incelenbilmesini sağlayan farklı PAP uygulamaları geliştirilmiştir. Bazı laboratuvarlarda, izolatlar McFarland 0.5 standardına ayarlanmakta, seri dilüsyonlar hazırlanmakta ve farklı antibiyotik konsantrasyonlarını içeren agar plakalarına ekilmektedir. İnkübasyon sonrası sayılan koloniler arasında, duyarlı ana popülasyonun MİK değerinden en az sekiz kat daha yüksek MİK gösteren ve frekansı 1×10^{-7} 'nin üzerinde olan hücreler dirençli alt popülasyon olarak tanımlanabilmektedir. Bu alt popülasyonlar ayrıca antibiyotiksiz ortamlarda pasajlanarak direnç stabilitesi izlenebilmektedir. Diğer bir yaklaşımda ise PAP eğrisi daha nicel biçimde değerlendirilmekte, farklı antibiyotik konsantrasyonlarında elde edilen koloni sayıları logaritmik olarak kaydedilmekte ve trapezoidal yöntem kullanılarak eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmaktadır. Elde edilen PAP/AUC oranları, örneğin hVISA veya VISA fenotiplerini ayırt etmede kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında uygulama farklılıkları olsa da, hepsinin ortak amacı küçük fakat klinik açıdan önemli dirençli alt popülasyonların ortaya çıkarılmasıdır. Ancak PAP temelli testlerin en büyük

dezavantajı karmaşık ve zaman alıcı olmalarıdır. Bu nedenle, HR'li bakterileri hızlı, güvenilir ve standardize bir şekilde gösterecek yeni tanı yöntemlerine gereksinim vardır (1–3,6,7).

Heterodirenç, antibiyotik tedavisini güçleştirerek tedavi etkinliğini azaltabilir ve mortalite riskini artırabilir. Bazı olgularda hVISA ve kolistine HR'li suşlarının tedavi başarısızlığına, tekrarlayan enfeksiyonlara ve direnç gelişimine yol açtığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalar ise HR'nin her zaman olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili olmadığını göstermektedir. En önemli risk, HR'nin zamanla tam dirence dönüşebilmesidir. Bu nedenle HR, hem tedavi etkinliğini azaltan hem de tam direnç gelişiminde ara basamak oluşturan bir mekanizma olarak önem taşır; kombinasyon tedavileri ise bu riski azaltmada yararlı olabilir (1,3). Bunun yanında, özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE), heterodirenç çok ilaca dirençli *Enterobacterales* suşlarının tedavisinde önemli bir klinik sorun oluşturmaktadır. Özellikle komplike veya tekrarlayan İYE'lerde tedaviyi güçleştirmekte ve başarısızlık riskini artırmaktadır (8).

Heterodirenç risk faktörleri nelerdir ve heterodirenç klinik yaklaşım nasıldır?

Heterodirenç gelişimiyle ilişkili risk faktörleri, farklı bakteri türleri ve antibiyotiklere göre değişiklik göstermekle birlikte, literatürde bazı ortak noktalar tanımlanmıştır. Heterodirenç gelişiminde en belirgin ve ortak risk faktörü, önceden antibiyotik ile temasın olmasıdır. Ayrıca ileri yaş, hematolojik malignite ve santral venöz kateter varlığının da heterodirençli enfeksiyonların ortaya çıkışında rol oynayabileceği bildirilmiştir. Heterodirenç, antibiyotik tedavisinin başarısını doğrudan belirlemese de direnç gelişme riskini artırarak tedavi etkinliğini dolaylı biçimde etkileyebilmektedir. Ayrıca HR, stabil direnç gibi mutlak bir tedavi başarısızlığı göstergesi olmayıp, konağın bağışıklık durumu, enfeksiyon odağı, enfeksiyonun kronikliği, bakteri yoğunluğu ve lokal antibiyotik konsantrasyonları gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Bu nedenle klinik yönetimde HR saptanan izolatlar için bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri önem taşır. Son çalışmalar, kombine antibiyotik tedavilerinin, monoterapiye kıyasla HR'li alt popülasyonları hedeflemeye daha başarılı olduğunu göstermiştir; örneğin, meropenem ve kolistin veya polimiksin B ve tigesiklin kombinasyonları hem duyarlı hem dirençli alt popülasyonları etkin biçimde ortadan kaldırmaktadır. Bu bulgular, HR'li enfeksiyonlarda çoklu antibiyotik kombinasyonlarının klinik olarak daha güvenilir ve etkili bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır (1,4,9).

Sonuç olarak, HR genellikle standart laboratuvar testleriyle saptanamayan ancak tedavi başarısını ve direnç gelişimini etkileyen önemli bir fenomendir. Özellikle İYE ve çok ilaca dirençli bakterilerde tedavi başarısızlıklarının gizli nedeni olabilir. Klinik yönetimde HR olasılığının göz önünde bulundurulması, laboratuvarlarda daha duyarlı saptama yöntemlerinin geliştirilmesi ve antibiyotik kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin araştırılması çok önemlidir. Ayrıca, HR'li alt popülasyonların stabil dirençli şekillere dönüşme potansiyeli, uzun vadeli direnç dinamikleri açısından da önem taşır. Gelecekte, yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarıyla HR ile mücadele enfeksiyon yönetiminde temel bir adım olacaktır.

Kaynaklar

1. Xu L, Mo X, Zhang H, Wan F, Luo Q, Xiao Y. Epidemiology, mechanisms, and clinical impact of bacterial heteroresistance. *npj Antimicrob Resist* 2025; 28;3(1):7.
2. Band VI, Weiss DS. Heteroresistance to beta-lactam antibiotics may often be a stage in the progression to antibiotic resistance. *PLoS Biol* 2021;19(7): e3001346.
3. Band VI, Weiss DS. Heteroresistance: A cause of unexplained antibiotic treatment failure? Coers J, editor. *PLoS Pathog* 2019;15(6):e1007726.
4. Stojowska-Swędryńska K, Łupkowska A, Kuczyńska-Wiśnik D, Laskowska E. Antibiotic Heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*. *IJMS* 2021; 23(1) :449.

5. Band VI, Crispell EK, Napier BA, Herrera CM, Tharp GK, Vavikolanu K, et al. Antibiotic failure mediated by a resistant subpopulation in *Enterobacter cloacae*. Nat Microbiol. 2016;1(6):16053.
6. Wei C, Wu J, Zhang J, Liang Y, Yu K, Liao M, et al. Clinical characteristics, molecular epidemiology and mechanisms of colistin heteroresistance in *Enterobacter cloacae* complex. Front Cell Infect Microbiol. 2025;15:1536058.
7. Castro BE, Berrio M, Vargas ML, Carvajal LP, Millan LV, Rios R, et al. Detection of heterogeneous vancomycin intermediate resistance in MRSA isolates from Latin America. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2020;75(9):2424–31.
8. Abbott CN, Dhillon A, Timalisina S, Furr E, Velicitat P, Belley A, et al. The association between undetected heteroresistance and antibiotic treatment failure in complicated urinary tract infection [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 6]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2025.03.11.25323422>
9. Jia X, Ma W, He J, Tian X, Liu H, Zou H, et al. Heteroresistance to cefepime in *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. International Journal of Antimicrobial Agents 2020;55(3):105832.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde kalite kontrol: Antibiyotik disklerinin saklanması, performansının değerlendirilmesi



Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Disk difüzyon testi, 1960'lı yılların ikinci yarısında Bauer, Kirby ve ark. tarafından standardize edilmiştir. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında antibiyotik duyarlılık testleri arasında en sık kullanılan yöntem disk difüzyondur. Kirby-Bauer disk difüzyon yönteminin performansı ve klinik sınır değerleri sürekli olarak 'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing' (EUCAST) ve 'Clinical and Laboratory Standards Institute' (CLSI) tarafından değerlendirilmekte ve yenilenmektedir. Türkiye'de CLSI uzun yıllar kullanılmış olmasına rağmen ülke genelinde bir standardizasyon sağlanamamıştır. 2014 yılından itibaren ülkemizde Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti-Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Çalışma Grubu (ADTS), tüm mikrobiyoloji laboratuvarlarının EUCAST tarafından standardize edilen disk difüzyon yöntemini kullanması yönünde çalışmalar başlatmıştır ve ülke genelinde neredeyse %100 EUCAST kullanımına geçilmiştir ve bu da ülke genelinde antibiyotik duyarlılık testlerinde standardizasyonu sağlamaya katkı sunmuştur.

Disk difüzyon yönteminin doğru ve güvenilir sonuç verebilmesi için EUCAST tarafından belirlenen standart uygulamaların laboratuvardaki çalışmalara yansıtılması gerekmektedir. Disk difüzyon sonucuna göre hekim tedavisini planlamaktadır, bu nedenle standartlara uymak bir zorunluluktur. Disklerin uygun şekillerde saklanması ve uygulanması testin performansını arttırarak hastaya doğru tedavinin ulaşmasını sağlamada kritik öneme sahiptir.

Disklerin kullanımında ilk dikkat edilecek nokta kullanılan standarda uygun içerikli antibiyotik diskleri temin etmektir. EUCAST klinik sınır değer tablolarında her bir bakteri için kullanılması gereken disk içerikleri yer almaktadır.

Prospektüslerinde aksi belirtilmedikçe, stoktaki diskler -20°C'de saklanmalıdır. Kullanımdaki diskler ise nem ve ışıktan koruyarak 4-8°C'de saklanmalıdır. β -laktam antibiyotik disk kartuşlarının en fazla bir hafta 4-8°C'de saklanmasına özen gösterilmelidir. Günlük disk difüzyon testinde kullanılacak diskin oda sıcaklığına gelmesi sağlanmalıdır. Bu durum diskler üzerinde su yoğunlaşmasının oluşmasını engeller. Gün içinde sürekli olarak buzdolabına konup geri alınmasından çok testin çalışıldığı sürede oda sıcaklığında kalması sağlanmalıdır. Bu amaçla çalışma saatleri laboratuvar işleyişine göre planlanmalıdır. Kullanıma alınan disk kartuşları, kapalı ambalajından çıkarıldıktan sonra nemden korumak için kuru bir kaba alınmalıdır. Çalışma ortamında eğer bek alevi kullanılıyorsa antibiyotik diskleri bek alevinin çevresinden uzak tutulmalıdır.

Disklerin performansı için üreticinin önerdiği son kullanma tarihi dikkate alınmalı ve hem stoktaki hem de günlük kullanımdaki disklerin son kullanım tarihleri takip edilmelidir. Son kullanma tarihi geçen diskler üretici firma önerileri doğrultusunda imha edilmeli hastaya ait antibiyotik duyarlılık testi için kullanılmamalıdır.

Disklerin performansını kontrol etmek için EUCAST'ın önerdiği kalite kontrol suşları ile kalite kontrol çalışması yapılmalıdır. Kalite kontrol suşları ile yapılan çalışma her gün ya da en az haftada dört gün planlanmalıdır. Disk kalite kontrol çalışması rutin çalışma içinde, rutin hasta için kullanılan diskler ile yapılmalıdır. Kalite kontrol suşları ile yapılan antibiyotik duyarlılık testi hastalara ait antibiyotik duyarlılık testlerinden önce okunmalı ve kayıt altına alınmalıdır. Çalışılan sonuçlar "Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST" dokümanında belirtilen aralıklarda hatta hedeflenen aralıkta olmalıdır. Tekrarlanan testlerin (≥ 10) ortalama değerleri optimal olarak ± 1 mm hedef kalite kontrol değerleri

üzerinde olmalıdır. Kalite kontrol suşlarının stoklanması üretici firmanın önerileri dikkate alınmalıdır. Genel olarak yıllık stokların -80°C, aylık stokların -20°C ve günlük koyun kanlıya yapılan pasajların 4°C'de saklanması önerilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Disk performans değerlendirmesinde kullanılacak suşların uzun, kısa ve günlük kullanımlarının şematik gösterimi

Hasta güvenliği açısından disklerin stoklanması ve kullanımında belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir. Laboratuvar işleyişine uygun olarak mikrobiyoloji uzmanı düzenlemeleri yapmalı ve belirtilen aralıklarla kalite kontrol çalışmaları ile disklerin performansının devamlılığını sağlamalıdır.

Kaynaklar

1. Balouiri M, Sadiki M, Ibensouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. Journal of pharmaceutical analysis. 2026; 6(2), 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
2. EUCAST Antimicrobial susceptibility testing EUCAST disk diffusion method. Version 13.0
3. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 2016; 46 (Supp): 2-10
4. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST. Version 15.0. 2025

Bir olgumuz var



Doç. Dr. Pınar Sağıroğlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Paradoksun kesiştiği nokta: Güç olgu, kritik yorum

I. Giriş ve Olgu Sunumu:

Haemophilus influenzae (Hi), bir asırdan uzun süredir insan sağlığını tehdit eden, özellikle çocuklarda ciddi enfeksiyonlara yol açan bir patojendir. Ancak, 1990'lardan itibaren yaygın olarak uygulanmaya başlanan *H. influenzae* tip b (Hib) aşısı, bu patojenin epidemiyolojik profilini kökten değiştirmiştir. Aşılamanın başarısı, çocuklarda invaziv Hib enfeksiyonlarının insidansını önemli ölçüde azaltmış, ancak bu durum aynı zamanda yeni klinik ve mikrobiyolojik güçlükleri de beraberinde getirmiştir. Hib'in bıraktığı boşluğu dolduran non-b serotipler ve tiplendirilemeyen (NTHi) suşlar, günümüzde pnömoni, otitis media ve diğer lokal enfeksiyonların önemli etkenleri haline gelmiştir. Bu olgu sunumu, çoklu ilaç direnci gösteren bir *H. influenzae* izolatını temel alarak, tıp literatüründe nadir rastlanan bir genetik hastalık zemininde gelişen komplike bir enfeksiyon tablosunu incelemekte ve tanı ve tedavi süreçlerinin ne kadar karmaşık olabildiğini ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğini, ortaya koymaktadır.

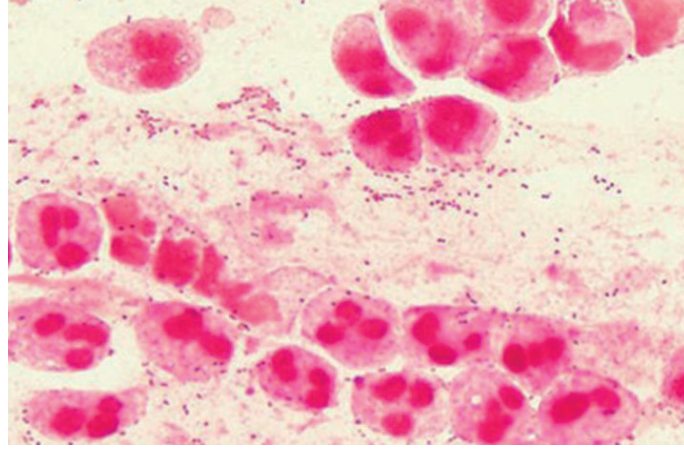
Hastanın Tıbbi Öyküsü

Yirmi yaşında erkek hasta olan Ö.A. 6 aylıkken başlayan gelişim geriliği ve kronik ishal ve aspirasyon pnömonisi şikâyetleriyle hastanemiz kliniklerinde sıklıkla tedavi görmüştür. Hastanın anamnezinde Anderson Hastalığı, keratokonus ve mental retardasyon gibi çeşitli tanılar yer almakla birlikte, fizik muayenede saptanan dismorfik özellikleri (mikrosefali, belirgin dudaklar ve geniş burun kanatları) ve ebeveynlerinin teyze-dayı çocukları olduğu bilgisiyle birleştiğinde, altta yatan otozomal resesif bir genetik hastalığa işaret etmektedir. Yapılan genetik analizde, hastanın SKIC3 geninde homozigot patolojik bir varyant tespit edilmiştir. Bu varyant, Trichohepatoenteric Syndrome (THES1) ile ilişkilendirilmiştir. Sendromun neden olduğu yutma güçlüğü, özofagus motilite bozukluğu ve villöz atrofi gibi sorunlar, hastayı tekrarlayan aspirasyon olaylarına karşı savunmasız bırakmaktadır. Bu durum, akciğer dokusunda kronik inflamasyona ve sürekli enfeksiyonlara yatkın bir ortama yol açarak, olgunun seyrini şekillendiren temel nedensel zinciri oluşturmaktadır.

Hasta balgamlı öksürük ve yutma güçlüğü şikâyetleriyle göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Bronkoskopi sonrası alınan bronkoalveolar lavaj (BAL) örneği bakteriyoloji laboratuvarımıza gönderilmiştir.

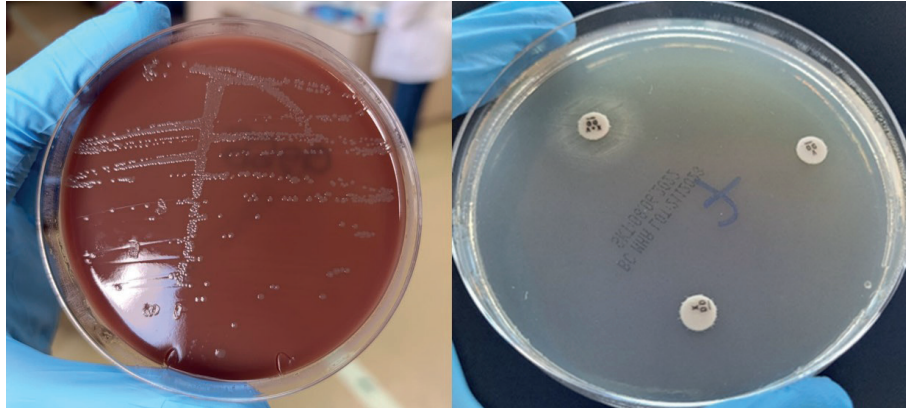
Kültür ve Tanımlama Testleri

Laboratuvarda yapılan Gram boyalı preparatta, her alanda yoğun polimorf nüveli lökositler (PNL) ve çok sayıda gram negatif kokobasiller görülmüştür.



Şekil 1. Gram Boyama (x1000)

BAL kültüründe 100.000 kob/ml *H. influenzae* üremesi saptanmıştır. Bakteri, güncel mikrobiyoloji laboratuvarı pratiklerine uygun olarak çikolata agarda üreme, X, V faktör testi ve MALDI-TOF MS yöntemleri kullanılarak tanımlanmıştır.



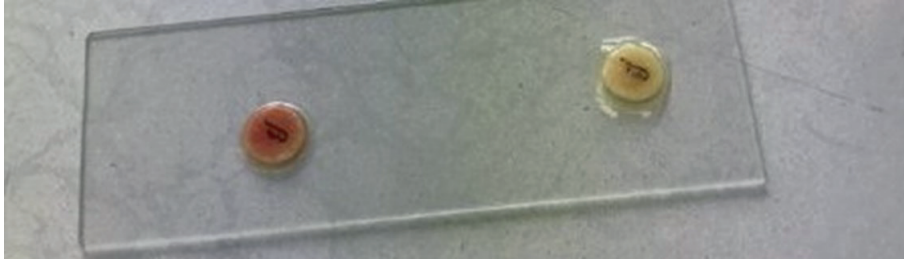
Şekil 2. Çikolata besiyerinde *H. influenzae* kolonileri (sol) , X,V testi (sağ)

Yapılan serotiplendirme testinde (Difco™ *Haemophilus Influenzae* Antisera, BD, ABD) izolatin serotip b olmadığı (non-b) belirlenmiştir.



Şekil 3. Tip b antiserum ile *H. influenzae* tip b araştırılması

Ayrıca, nitrosefin diski (Cefinase, BD, ABD) ile yapılan test sonucunda, izolatin **beta-laktamaz ürettiği** belirlenmiştir.



Şekil 4. Nitrosefin diski ile beta laktamaz araştırılması (sol-pozitif, sağ-negatif)

Duyarlılık Testleri ve Tedavi Kararı

BAL izolatinın antibiyotik duyarlılık profili, disk difüzyon testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, penisilin G, ampisilin, seftriakson, meropenem ve moksifloksasin dahil olmak üzere birçok antibiyotiğe karşı dirençli bir fenotip sergilemiştir. Bu geniş direnç paterni içinde sadece tetrasikline duyarlılık saptanmıştır (Tablo 1).

Sefalosporin ve karbapenem direncinin beklenmedik direnç fenotipi olması nedeniyle her iki antibiyotiğin duyarlılığını kantitatif olarak belirlemek için gradiyent şerit yöntemi (E-test) kullanılmıştır. Seftriakson için MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) değeri $>32 \mu\text{g/mL}$ ve meropenem için $0.5 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuştur. Bu değer, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 15.0 kılavuzlarına göre yorumlanmış ve kılavuza göre, solunum yolu enfeksiyonları için seftriakson klinik sınır değeri $\text{MİK} \leq 0.125 \mu\text{g/mL}$ olduğu için "dirençli", meropenem sınır değeri $\text{MİK} \leq 2 \mu\text{g/mL}$ olduğu için "duyarlı" olarak değerlendirilmiş ve bildirilmiştir.

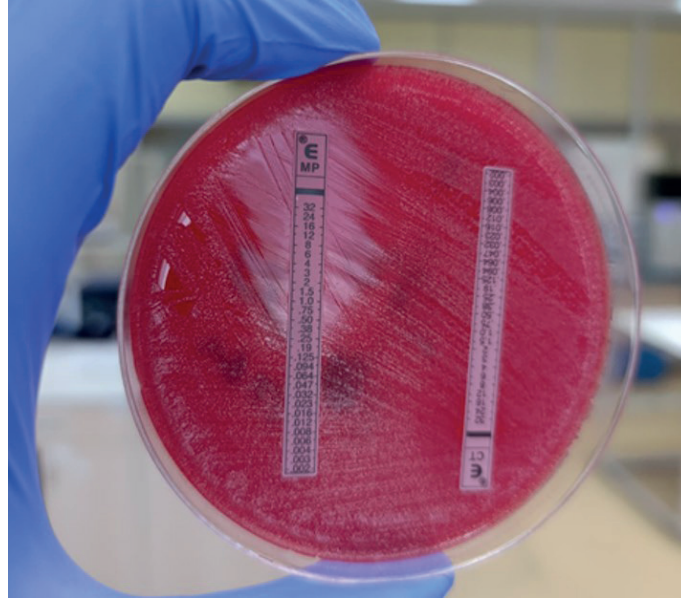
Bu yoruma dayanarak hastaya meropenem 2 g IV, 8 saatte bir olacak şekilde tedavi başlanmıştır.



Şekil 5. MH-F Besiyerinde Disk Difüzyon Testi

Tablo 1. Disk Difüzyon Test Sonuçları

Disk Difüzyon	Zon Çapı (mm)	Yorum
Penisilin G	6	R
Ampisilin	6	R
Seftriakson	6	R
Meropenem	12	R
Moksifloksasin	6	R
Tetrasiklin	30	S
Trimetoprim/Sulfametoksazol	6	R



Şekil 6. MH-F Besiyerinde Seftriakson ve Meropenem Gradyent Şerit Testi

Klinik Kötüleşme ve Menenjit Tanısı

Meropenem tedavisine başlanmasına karşın hastanın klinik durumu hızla kötüleşmiştir. Tedavinin 10. gününde hastanın bilinci kapanmış, ateşi 39.5°C'ye çıkmış, vital bulguları bozulmuş ve kan laktat seviyeleri yükselmiş ve hasta septik şok tablosuna girmiştir. Bu ciddi klinik kötüleşme üzerine, sepsis ve menenjit şüphesiyle kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri alınmıştır.

Kan ve BOS kültürlerinde BAL örneğinde izole edilen bakteri ile aynı antibiyogram paternine sahip *H. influenzae* izolatu üremiştir. BOS izolatında meropenem MİK değeri, daha önce BAL örneğinde olduğu gibi, gradyent şerit testi ile tekrar 0.5 µg/mL olarak saptanmıştır. Ancak bu noktada, EUCAST kriterlerindeki kritik bir ayrım devreye girmiştir: Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları için *H. influenzae* meropenem duyarlılık sınırı MİK ≤ 0.25 µg/mL olarak belirlenmiştir. Aynı MİK değeri (0.5 µg/mL) bu yeni kritere göre "**dirençli**" kategorisindedir.

Referans Yöntemle Doğrulama ve Son Tedavi Yaklaşımı

Gradyent şerit testinin referans bir yöntem olmaması nedeniyle, laboratuvar sonuçlarının güvenilirliğini artırmak için sıvı mikrodilüsyon testi (MH-F besiyerinde) ile doğrulama yapılmıştır. Bu referans yöntemle meropenem için **MİK değeri 1 µg/mL** olarak saptanmıştır. Bu değer, menenjit için belirlenen **MİK ≤ 0.25 µg/mL** duyarlılık sınırının çok üzerinde olduğu için izolatu dirençli olduğu kesin olarak doğrulanmıştır.

Hastanın antibiyogramında tek duyarlı antibiyotiğin tetrasiklin olmasına karşın, tedavide kullanılabilecek olan minosiklinin sadece oral formunun olması ve hastanın yutma güçlüğü ve aspirasyon riski öyküsü nedeniyle bu grup antibiyotikler kullanılamamıştır. Bu güç durum karşısında, enfeksiyon hastalıkları uzmanları ile yapılan konsültasyon sonucu, alternatif bir antibiyotik olan fosfomisin 4 g IV, 4 saatte bir olacak şekilde tedaviye eklenmiştir. 14 günlük fosfomisin tedavisi sonrası hastanın klinik ve laboratuvar bulguları gerilemiş, vital bulguları normale dönmüş, alınan kontrol kan, BOS kültürlerinde üreme saptanmamıştır.

II. Tartışma: Öz değerlendirme soruları

(Yanıtlar sayfa 32'de yer almaktadır)

Soru 1: *H.influenzae* kökenlerinde beta laktam antibiyotik duyarlılığının saptanmasında EUCAST'ın önerdiği bir tarama testi ya da algoritma var mıdır?

Soru 2: Olguda disk difüzyon testinde meropeneme karşı dirençli bir zon çapı (12 mm) gözlenmişken, gradiyent şerit testinde MİK 0.5 µg/mL bulunmuştur. Daha sonra bu sonuç, referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon ile 1 µg/mL olarak doğrulanmıştır. Bu süreç, bir mikrobiyoloji laboratuvarının beklenmedik veya sınırda (borderline) sonuçlarla karşılaştığında hangi adımları izlemesi gerektiğini göstermektedir. EUCAST'ın bu tür beklenmedik durumlar ya da teknik belirsizlikler (TBA) için sunduğu rehber var mıdır? Siz olsaydınız yaklaşımınız nasıl olurdu?

Soru 3: EUCAST Kriterlerindeki Paradoks: MİK Değeri Aynı, Yorum Neden Farklı?

Olgu sunumunda, *H. influenzae* izolatının meropeneme karşı MİK değeri BAL ve BOS örneklerinde 0.5 µg/mL olarak saptanmıştır. Ancak EUCAST v15.0 kriterlerine göre bu MİK değeri solunum yolu enfeksiyonu için duyarlı iken, MSS enfeksiyonu için dirençli kabul edilmiştir. Bu durumun altında yatan farmakolojik ve klinik gerekçeleri açıklayınız ve bu bilgiyi klinisyene nasıl aktarmanız gerektiğini tartışınız.

Soru 4: *H. influenzae* gibi güç üreyen bakteriler için referans yöntem olan sıvı mikrodilüsyon testinde kullanılan "Mueller-Hinton Fastidious" (MH-F) besiyerinin hazırlanma süreci neden bu kadar zahmetli ve kritik öneme sahiptir? Bu besiyerinin ana bileşenlerini ve her bir bileşenin doğru hazırlanmamasının potansiyel sonuçlarını açıklayınız.

Soru 5: İzolat, sefinaz diski ile beta-laktamaz pozitif bulunmuş ve disk difüzyon testinde meropenem ve seftriaksona karşı direnç göstermiştir. *H. influenzae*' da meropenem ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı bu direnç fenotipinin mekanizması nedir?

Soru 6: Bu olgu, bir mikrobiyoloji laboratuvarının hastane antimikrobiyal yönetim (AMY) programına nasıl katkıda bulunabileceğini gösteren bir örnektir. Olgunun seyrini temel alarak, laboratuvarın bu programdaki kilit rollerini maddeler halinde özetleyiniz.

III. Sonuç ve Klinik Çıkarımlar

Bu olgu sunumu, nadir bir genetik hastalık olan THES1'in, hastayı nasıl karmaşık ve dirençli bir enfeksiyon tablosuna götürdüğünü gösteren bir klinik ve laboratuvar hikayesidir. Olgu, mikrobiyolojik tanı ve tedavi süreçlerinin, hastanın genel klinik durumu ve enfeksiyonun lokalizasyonu gibi faktörlerden bağımsız düşünülmemeyeceğini somut bir şekilde kanıtlamıştır.

Olgunun çarpıcı yönlerini özetlersek:

- **Lokalizasyonun Önceliği:** Meropenem örneğinde görüldüğü üzere, aynı MİK değerinin solunum yolu enfeksiyonu için duyarlı, menenjit için ise dirençli olarak yorumlanması, antibiyotik duyarlılığının enfeksiyonun yerinden bağımsız düşünülmemesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bu durum, klinisyen ve laboratuvar uzmanları arasındaki sürekli iletişim ve iş birliğinin ne kadar hayati olduğunu göstermektedir.
- **Yöntem Validasyonu:** Rutin laboratuvar testlerinin (disk difüzyon, gradiyent şerit) beklenmedik direnç paternlerinde referans yöntemlerle (sıvı mikrodilüsyon) doğrulanması, klinik sonuçlar üzerinde doğrudan etkisi olan kritik bir adımdır. Bu durum, laboratuvarın sadece sonuç bildiren bir birim değil, aynı zamanda doğruluğu ve güvenilirliği sağlayan bir kalite güvence mekanizması olduğunu ortaya koymaktadır.
- **Multidisipliner Yaklaşım:** Hastanın nadir genetik hastalığı öyküsü ve mevcut klinik tablosu gibi tüm bireysel faktörlerin bir araya gelmesi, tek duyarlı antibiyotiğin dahi kullanılamamasına neden olmuştur. Bu durum, doğru tanı ve alternatif tedavi seçeneklerinin (fosfomisin gibi) belirlenmesinde multidisipliner bir yaklaşımın zorunluluğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, bu olgu, akılcı antibiyotik kullanımı ve direncin yayılımını önleme politikalarının temelinde, laboratuvarın sadece bir "sonuç sağlayıcı" değil, aynı zamanda klinisyenin en yakın iş ortağı olması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu **entegre ve disiplinler arası yaklaşım**, AMY felsefesinin somut bir örneğini oluşturmakta ve hasta güvenliğini en üst düzeye çıkarmayı hedeflemektedir.

Kaynaklar

1. EUCAST Dokümanları (Klinik Sınır Değer Tablosu, Teknik Belirsizlik Rehberi)
2. Yurttakal H.H. (2022) Klinik örneklerden izole edilen Haemophilus türlerinin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi ve moleküler karakterizasyonu, [Tıpta Uzmanlık Tezi, T.C. Erciyes Üniversitesi]. Kayseri
3. ADTS Bültenleri Olgusu sunumları

Yeni antibiyotikler



Uzm. Dr. Mervenur Demir

Elbistan Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Kahramanmaraş

Nafitromisin

Toplum Kökenli Bakteriyel Pnömoni Tedavisinde Nafitromisin

Hindistan'ın ilaç düzenleyici kurumu Merkezi İlaç Standart Kontrol Örgütü [Central Drugs Standard Control Organization, (Merkezi İlaç Standartlarını Denetleme Kurumu) CDSCO], toplum kökenli bakteriyel pnömoni (TKBP) tedavisi için yeni bir seçenek olan nafitromisinin (Miqnaf, Wockhardt) yetişkinlerde kullanımına onay vermiştir (1). Nafitromisin, çok ilaca dirençli (ÇİD) patojenlerin neden olduğu olgular da dahil olmak üzere TKBP için 3 gün boyunca günde oral yolla tek seferde alınan 2 tablet ile, ultra kısa süreli bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

TKBP dünya genelinde milyonlarca kişiyi etkilemekte, küresel hastalık yükünün %23'ünü Hindistan tek başına taşımaktadır. TKBP ve diğer solunum yolu enfeksiyonları, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi patojenlerin yanı sıra *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.* ve *Legionella spp.* gibi atipik solunum patojenlerine bağlı olarak da gelişebilir.

Azitromisin gibi mevcut oral antibiyotikler için artmış direnç oranları ciddi sorun oluşturmakta; amoksisilin ve seftriakson ise atipik patojenleri kapsamamaktadır. Bunun sonucu olarak, hastaların sıklıkla intravenöz tedavi almak için hastaneye yatırılması gerekmektedir. Bu durum hem hastane kaynaklı enfeksiyon riskini artırmakta hem de daha yüksek maliyetlere yol açmaktadır. Nafitromisin bu tür hastane yatışlarının gerekliliğini ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır.

Nafitromisin, ABD, Avrupa, Güney Afrika ve Hindistan'da süresi 15 yılı aşan, kapsamlı klinik öncesi ve klinik araştırmalardan geçmiştir. Yaklaşık 30 yıl aradan sonra, TKBP için Hindistan'da geliştirilen yeni bir makrolid temelli tedavi olmuştur. Faz III çalışması yalnızca Hindistan'da gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma, erişkin TKBP hastalarında, nafitromisin (800 mg, günde tek doz, 3 gün) uygulaması ile moksifloksasin (400 mg, günde tek doz, 7 gün) uygulamasını karşılaştıran, randomize, kör, çok merkezli, "non-inferiorite" temelli bir çalışmadır. Klinik iyileşme oranları tedavi bitiminde nafitromisin grubunda %96,7, moksifloksasin grubunda %94,5 bulunmuştur. Her iki rejim de iyi tolere edilmiş; yalnızca gastrointestinal sistemle ilişkili hafif yan etkiler veya baş ağrısı bildirilmiş, ilaç ilişkili ciddi yan etki saptanmamıştır (2).

Nafitromisin, 23S rRNA'nın hem II. hem de V. bölgelerine bağlanarak, yalnızca tek hedefe bağlanan eski makrolidlere karşı dirence neden olan atım ve metilaz temelli direnç mekanizmalarından kaçmaktadır. Nafitromisin akciğer dokusu ve alveoler makrofajlarda yüksek ve kalıcı konsantrasyonlara ulaşarak, elverişli bir doku dağılımı göstermektedir. Bu özellik, hem hücre içi hem de hücre dışı patojenlerin etkili şekilde ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır. *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* nafitromisinin olası hedefleri arasında yer almaktadır. Anti-enflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri olması, enflamatuvar sitokin yanıtlarını azaltarak kronik solunum yolu hastalıklarında kullanımını desteklemektedir. Ayrıca, çok kısa süreli tedavi süresi, hasta uyumunu artırmakta, direnç gelişimi riskini azaltmakta ve nüks oranlarını düşürmektedir. Nafitromisinin en önemli özelliklerinden biri, azitromisine ve amoksisilin/klavulanata

dirençli pnömokoklar da dahil olmak üzere tüm toplum kökenli solunum patojenlerini kapsamaktadır. Bu özellik, onu toplum kökenli bakteriyel pnömoni için umut verici bir monoterapi seçeneği haline getirmektedir (2).

Nafitromisinin mevcut kullanımı solunum yolu enfeksiyonları ile sınırlıdır; ancak gelecekteki çalışmalar, solunum dışı enfeksiyonlardaki potansiyelini ve anti-enflamatuvar etkilerini inceleyebilir. Bununla birlikte, uzun dönem güvenlik verilerinin elde edilmesi ve farklı popülasyonlardaki farmakodinamik ve farmakokinetik davranışının kapsamlı biçimde anlaşılması, bu antibiyotiğin klinik kullanımının optimize edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Zoliflodasin

Gonore enfeksiyonu tedavisinde zoliflodasin

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 12 yaş ve üzerindeki bireylerde komplike olmayan gonore tedavisi için geliştirilen, yeni sınıf, spiropirimidinrion yapısında, oral antibiyotik zoliflodasin için yeni ilaç başvurusunu kabul etmiştir. Başvurunun kabul edilmesi durumunda, zoliflodasin, onlarca yılın ardından gonoreye karşı geliştirilen ilk antibiyotik olacak ve artan antibiyotik direnci nedeniyle gonore enfeksiyonlarının tedavisinde çok gereksinim duyulan bir alternatif sunacaktır (3).

Her yıl, dünya genelinde 82 milyondan fazla yeni gonore olgusu görülmektedir. Gonore, hem kadınları hem de erkekleri etkileyen, cinsel yolla bulaşan en yaygın ikinci bakteriyel enfeksiyondur. Gonore enfeksiyonu tedavi edilmediğinde infertiliteye, yaşamı tehdit eden dış gebeliklere ve pelvik enflamatuvar hastalığa yol açabilir. Son raporlarda bildirilen seftriaksona dirençli enfeksiyonlar, yeni antibiyotiklere duyulan gereksinimin arttığını göstermektedir (4). Üçüncü kuşak sefalosporine dirençli ve/veya florokinolona dirençli *N. gonorrhoeae*, DSÖ Bakteriyel Öncelikli Patojenler Listesi 2024'te yüksek öncelikli grupta yer almaktadır (5).

Zoliflodasin, tek doz olarak oral yoldan uygulanmaktadır. Zoliflodasin, bakteriyel DNA replikasyonu için gerekli olan tip II topoizomeraaz enzimini hedef alarak etki göstermektedir. İn-vitro veriler, seftriakson ve azitromisine dirençli olanlar da dahil olmak üzere ÇİD suşlarına karşı etkili olduğunu ve diğer antibiyotik sınıflarıyla çapraz direnç olmadığını göstermektedir. Son Faz III çalışmasında, ürogenital bölgede mikrobiyolojik kür sağlama açısından, tek doz oral zoliflodasinin, mevcut standart tedaviden (intramüsküler seftriakson enjeksiyonu + oral azitromisin) daha az etkin olmadığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, ciddi yan etki veya ölüm bildirilmeden olumlu bir güvenlik profili ortaya konmuştur (3).

FDA, zoliflodasine 'öncelikli inceleme' ve 'nitelikli enfeksiyon hastalıkları ürünü' statüsü tanımıştır; olası onayın 2025'in ilk çeyreğinde gerçekleşmesi beklenmektedir.

Gepotidasin

Gonore enfeksiyonu tedavisinde gepotidasin

ADTS Bülteni'nin 6. sayısında söz ettiğimiz, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde onaylı gepotidasin için ilacı geliştiren firma olan GSK tarafından ilacın basit ürogenital gonore tedavisinde kullanılabilmesi için FDA'ya yeni ilaç başvurusu yapılmıştır (6).

Gepotidasin, triazaasenafilen sınıfına ait ve DNA replikasyonunu özgün bir bağlanma bölgesi üzerinden inhibe eden, kendi grubunda ilk oral, bakterisidal bir antibiyotiktir. İki Tip II topoizomeraazı (DNA giraz ve topoizomeraaz IV) dengeli şekilde baskılayarak antibiyotiklere dirençli *N. gonorrhoeae* suşlarına karşı etkinlik gösterir. Direnç gelişebilmesi için her iki enzimin aynı anda mutasyona uğraması gerektiğinden, direnç ortaya

çıkma olasılığı düşüktür. FDA başvurusu, EAGLE-1 Faz III çalışması ile desteklenmektedir. Bu çalışmada, oral gepotidasin (iki doz 3000 mg) ile standart tedavi olan intramüsküler seftriakson (500 mg) + oral azitromisin (1000 mg) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçları, gepotidasinin tedavi başarısında (%92,6) standart kombinasyona (%91,2) karşı non-inferior olduğunu göstermiştir. Güvenlilik profili önceki çalışmalarla uyumlu olup, ilaç ilişkili ciddi yan etki gözlenmemiştir. En yaygın yan etkiler hafif-orta dereceli gastrointestinal şikâyetlerdir (7).

Onaylanması halinde gepotidasin, halen enjeksiyonla uygulanan hastalar için oral bir seçenek sunacaktır.

Kaynaklar

1. <https://www.wockhardt.com/wp-content/uploads/2025/01/press-release.pdf>
2. Paliwal S, Chaudhary K, Agarwal U et al. Novel Macrolide Antibiotic Nafithromycin for Tackling Emerging Resistance in Respiratory Pathogens Encountered in India. *Curr Microbiol* 2025; 82(10):465. <https://doi.org/10.1007/s00284-025-04455-z>
3. <https://gardp.org/innoviva-specialty-therapeutics-receives-fda-new-drug-application-acceptance-for-zoliflodacin-a-first-in-class-oral-antibiotic-for-uncomplicated-gonorrhoea-in-adults/>
4. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.
5. Ouk V, Pham CD, Wi T et al. The Enhanced Gonococcal Surveillance Programme, Cambodia. *Lancet Infect Dis.* 2023; 23(9):e332-e333. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00479-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00479-6)
6. <https://us.gsk.com/en-us/media/press-releases/gepotidacin-accepted-for-priority-review-by-the-us-fda-for-the-oral-treatment-of-uncomplicated-urogenital-gonorrhea/>
7. Ross JDC, Wilson J, Workowski KA et al. Oral gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea (EAGLE-1): a phase 3 randomised, open-label, non-inferiority, multicentre study. *Lancet.* 2025; 405(10489):1608-1620. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00628-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00628-2)

Güncel yayınlar



Prof. Dr. Zeynep Gülay

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

Doksisiklin ile temas sonrası profilaksi: Umut mu yoksa tehlike mi?

Doksisiklin ile temas sonrası (post exposure) profilaksi (Doksi-PEP), gonore, sfiliz ve diğer cinsel yol ile bulaşan enfeksiyonların insidansının azaltılması açısından önemli ve umut vadeden yeni bir uygulamadır. Bununla birlikte, antibiyotik kullanılan her durumda olduğu gibi, artan kullanım direnci de beraberinde getirmektedir. 2025 yılında yapılan iki farklı çalışmada Doksi-PEP uygulamasının sonuçları ele alınmış.

1- Doksisiklin PEP uygulamasının, *Neisseria gonorrhoeae*'de tetrasiklin direnci ile tetrasiklin dirençli *S.aureus* ve *S.pyogenes* kolonizasyonu üzerine potansiyel etkileri

Soge OO, Thibault CS, Cannon CA, McLaughlin SE, Menza TW, Dombrowski JC, Fang FC, Golden MR. Potential Impact of Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis on Tetracycline Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and Colonization With Tetracycline-Resistant *Staphylococcus aureus* and Group A *Streptococcus*. Clin Infect Dis. 2025 Jul 18;80(6):1188-1196. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaf089>

Soge ve arkadaşlarının erkek eşcinsellerde yaptığı çalışmada; Doksi-PEP uygulaması sonucunda, tetrasiklin direnç determinantı olan tet R'nin yayılımına bağlı olarak, *Neisseria gonorrhoeae* izolatlarındaki tetrasiklin direncinin arttığı saptanmıştır (2017-2023'te ortalama %27 iken 2024 yılında 5-8. ay arası (Q2 dönemi) %70 ($p<0.0001$)). Yüksek düzey direnç ile ilişkili tet R prevalansı ise 2021'de %2 iken 2024 Q2'de %65'e çıkmıştır ($p<0.0001$). Bu direnç artışı özellikle >3 /gün alan kişilerde belirgindir.

Çalışmada ayrıca nazofaringeal sürüntü örneklerinde *S. aureus* ve grup A streptokok (GAS; *S. pyogenes*) kolonizasyonu ve bu türlerde tetrasiklin direnci ve tetrasiklin direnç determinantlarının varlığı da incelenmiştir. Doksi-PEP alanlarda, *S. aureus* kolonizasyonu azalmakla birlikte hem *S. aureus* hem de *S. pyogenes*'de tetrasiklin dirençli kolonizan oranlarının doksi-PEP alanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. (Doksi-PEP alan ve almayanlarda *S.aureus* 'taki tetrasiklin direnci sırası ile %18 ve %8; GAS için sırası ile %9 ve %4). Sonuç olarak, Doksi PEP uygulaması ile gonokoklarda tet R direnç determinantının hızla yayılması ile araştırma bölgesindeki izolatların çoğu tetrasiklin dirençli hale geldiği, ayrıca hem *S. aureus* hem de GAS izolatlarında tetrasiklin direncinin artmasına yol açtığı gözlenmiştir.

2- tet M taşıyan *Neisseria gonorrhoeae*'nın 2018-2024 yılları arasında artışı, Amerika Birleşik Devletlerinden bir çalışma

Helekal D, Mortimer TD, Grad YH. Expansion of tetM-Carrying *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 2018-2024. N Engl J Med. 2025 Jul 10;393(2):198-200. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2504010>

Çalışmada, 2018-2024 yılları arasında CDC aracılığıyla bakılmış 14 000 paylaşıma açık *N. gonorrhoeae* genom dizisi, tetM varlığı ve yayılım dinamikleri açısından incelenmiştir. tetM, plazmidle taşınan ve yüksek düzey ($\text{MIC} \geq 16$ mg/L) tetrasiklin direncine yol açan bir direnç genidir. 2020 yılında bu koleksiyondaki izolatların %10'undan azında tetM saptanırken 2024'ün ilk 4 ayında bu oranının %30'u aştığı görülmektedir. tetM prevalansında 2020 yılındaki artış, klamidya enfeksiyonlarında azitromisin yerine doksisiklin kullanılmaya

başlanmasına paralel olarak gerçekleşmiştir. 2022 yılı yazından itibaren DoxyPEP çalışmasının sonuçlarının yayınlanması sonrasında *tetM* prevalansı tekrar artmaktadır. Buna paralel olarak *tetM* taşıyan temel klon sayısı 2020 ve öncesinde bir klon iken, takip eden yıllarda dörde çıkmıştır. Bu 4 klondan ikisi *penA* varyantları da (A501V ve mozaik *penA* geni) taşımaktadır. *penA*, seftriaksonun temel hedefi olan PBP 2'yi kodlamaktadır ve bu gendeki değişimler seftriakson direncine yol açmaktadır.

Bu sonuçlar cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde doksisiklinin yaygın kullanımının gonokok popülasyonunu yeniden şekillendirdiğini ve bu arada direnç elemanlarını arttırdığını göstermektedir.

Aile hekimliğinde antimikrobiyal yönetim için idrarda hızlı antibiyotik duyarlılık testi

Sturm PDJ, Schülin T. Rapid susceptibility testing on urine for antimicrobial stewardship in general practice. J Antimicrob Chemother. 2025 Jul 1;80(7):1926-1932. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf148>

Hızlı antibiyotik duyarlılık testi (HADT), antimikrobiyal yönetimi ve hasta tedavi sonuçları açısından yararlı bir uygulamadır. İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) toplumda en fazla karşılaşılan, bu nedenle de Aile Hekimleri tarafından en fazla antibiyotik reçetesi yazılan enfeksiyonlardır. Bu çalışmada doğrudan idrara uygulanan disk difüzyon testinin performansı araştırılmıştır. Böylelikle, hızlı, rutin ADT'nin, bir antimikrobiyal yönetim stratejisi olarak, İYE ile gelen hastaların tedavisindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hollanda'da yapılan çalışmada, 10 haftalık bir sürede İYE yakınması ile bir sağlık merkezine başvuran ardışık hastaların idrar örnekleri (N=1003) incelenmiştir. HADT, Gram negatif basil üremesi beklenen örneklerle uygulanmıştır. Direkt gram boyalı bakıda Gram negatif basil görülmeyen, Cuma günü ve hafta sonu gelen örnekler, inkübasyon sonucu Gram negatif üremeyenler kontaminasyon olarak değerlendirilen karışık örnekler, antibiyogram yapılması unutulmuş çalışma dışı bırakılmış, hem disk difüzyon ile HADT hem de rutin idrar kültürü ve VİTEK ile antibiyogram sonucu bulunan 373 örnek analiz edilmiştir.

HADT için santrifüje edilmemiş idrar iyice karıştırıldıktan sonra 10 µl ile preparat hazırlanmış ve Gram boyama ile incelenmiştir. Gram negatif basil görülenlere, sayısına bakılmaksızın disk difüzyon ile HADT uygulanmıştır. Bunun yanı sıra, lokal laboratuvar protokolüne göre Columbia kanlı ve MacConkey agara rutin ekimler de yapılmıştır. Duyarlılık testi için eküvyon idrara batırılıp idrarın fazlası kabın kenarında akıtıldıktan sonra Mueller Hinton agar yüzeyine yayılmıştır. Duyarlılık açısından incelenen antibiyotik diskleri 6 adet/plak olacak şekilde otomatik dispenser ile yerleştirilmiştir. Sonucu incelenen antibiyotikler amoksisilin, amoksisilin-klavulanik asit, nitrofurantoin, fosfomisin, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoksazol ve siprofloksasindir. Doğrudan HADT sonuçları VİTEK ADT ile karşılaştırıldığında kategorik uyum %97.9'dur. Uyumsuz sonuçlar gradient şerit yöntemi ile tekrar değerlendirilmiştir. Rutin duyarlılık sonuçları, 2 gün sonra çıkmaktadır. Buna karşın HADT, 24 saat içinde değerlendirilmektedir.

Antimikrobiyal yönetim açısından bakıldığında, ADT hastaların %64'ünde antibiyotik tedavisini etkilememiştir. Empirik tedavi uygulanan hastaların %11'inde seçilen tedavi uygun değildir. 373 hastanın 135'inde ise tedavi antibiyotik duyarlılığına göre yönlendirilmiştir. 105 hastada tedavi 1. gün sonunda başlanmış veya değiştirilmiştir. Böylelikle 135 hastada, 517 günlük uygun olmayan antibiyotik tedavisi engellenmiştir. Haftasonlarının da hesaplama katılması halinde çalışmada belirtilen gün sayılarının artması (yaklaşık %33 oranında) beklenebilir.

Sonuç olarak, idrarda HADT Sağlık Merkezlerinde uygulanabilecek antimikrobiyal yönetim stratejilerinden biridir.

Mukoid *Pseudomonas aeruginosa* için disk difüzyon yönteminin optimizasyonu ve iyileştirilmesi

Wang A, Liu P, Wu Y, Ma R, Kang W, Xu Y, Liu Y. Optimization and improvement of the disc diffusion method for mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother. 2025 Aug 1;80(8):2117-2125. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf179>

P. aeruginosa sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda sık karşımıza çıkan fırsatçı bir patojendir. Mukoid formları, alginat ve diğer ekzopolisakkaritlerin yapımı nedeniyle, daha patojendir. Kapsül maddesi topluluktaki birçok bakteri tarafından yapıldığı için, küme oluşturmaları ve hep birlikte mukozalara tutunmaları kolaylaşır. Ancak bu isolatlar *in vitro* ortamda yavaş ürerler. Genellikle 1-2 mm büyüklüğünde kolonilerin oluşması için 48 saat gerekir. Bu nedenle, özellikle disk difüzyon yapıldığında Mueller Hinton Agar (MHA)'daki üreme standartlarında belirtilen sürede olmamaktadır. Bunun sonucunda da duyarlılık sonuçlarının zamanında ve doğru olarak verilmesi güçtür. Koyun kanlı MHA (KMHA) daha fazla besin içerdiği için teorik olarak daha fazla bakteriyi üretme özelliğindedir. Bu çalışmada MHA ve kanlı MHA kullanılarak mukoid isolatlarda disk difüzyon testi yapılmıştır. Sonuçlar referans sıvı dilüsyon sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Amaç, disk difüzyon testinde sonuçların daha hızlı ve doğru olarak alınmasının sağlanıp sağlanmadığının incelenmesidir. Çalışma sonucunda, doğru ve optimal zamanlı raporlama yapılabilir ise, MHA yerine KMHA kullanılması amaçlanmaktadır. Referans yöntem ile karşılaştırıldığında, KMHA'nın referans yöntem ile uyum oranı MHA'ya göre yüksektir. Kategorik uyum (CA) yüksektir. KMHA klinik açıdan kabul edilebilir kriterine (>%90) daha erken ulaşmaktadır. 20-24 saat arasında kinolonlar hariç tüm antibiyotikler, C A>%90 standardına ulaşmakta, ancak optimal yorum 24 saatte olmaktadır. Bununla birlikte özellikle levofloksasin sonuçları referans yöntemine göre kabul edilemeyecek kadar farklıdır.

Bunlara ek olarak bu çalışmada kanlı agar ve çukulata agarda daha az kapsül/mukus yapıldığı ve üremenin hızlandığı belirlenmiştir.

Sonuç olarak, KMHA, mukoid *P.aeruginosa* isolatlarında MHA yerine kullanılabilir. Ancak inhibisyon zonları, 24 saatte okunmalıdır.

Avrupa' daki sağlık merkezlerinde üretilen *Enterobacterales* isolatlarına karşı aztreonam/avibaktamın etkinliği: Klinik kullanıma girmeden önceki 5 yıllık izlem döneminin (2019-2023) özeti.

Sader HS, Kimbrough JH, Winkler ML, Castanheira M, Mendes RE. Aztreonam/avibactam activity against *Enterobacterales* from European medical centres: summary of 5 years of surveillance prior to approval for clinical use (2019-2023). J Antimicrob Chemother. 2025 Aug 1;80(8):2070-2079. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf161>

Bu çalışmada 2019-2023 yılları arasında toplanmış olan 30074 ardışık *Enterobacterales* izolatu üzerinde aztreonam/avibaktamın (AZT/AVI) *in vitro* etkinliği incelenmiştir. Çalışma antibiyotiğin henüz klinik kullanıma girmediği bir dönemdeki, durumunu saptamaya yöneliktir. İzolatlar, Doğu Avrupa ve Akdeniz bölgesindeki 19 merkezden (DA; n=8074) ve Batı Avrupa' daki 27 merkezden (BA n: 22 000) toplanmıştır ve duyarlılıklarına sıvı mikrodilüsyon ile bakılmıştır. Karbapeneme dirençli *Enterobacterales* (KDE) isolatları ile AZT/AVI MİK düzeyleri yükselmiş (>4 mg/L) isolatlar moleküler yöntemlerle incelenmiştir.

AZT/AVI, E-EU ve W-EU hastanelerinden gelen *Enterobacterales* türlerinin sırası ile %99.8 ve %99.9'unda etkili bulunmuştur. Özellikle karbapenemlere dirençli isolatlara (KDE) karşı da yüksek etkinlik göstermiştir (MİK 50/90 0.25/0.5 mg/L; ve DA /BA hastanelerinde %99.6/%99.7 duyarlı). Sefiderokol için etkinlik (DA/BA %74.8/%87.6) daha düşüktür. BA hastanelerinden gelen isolatlarda KDE üzerinde seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam ve imipenem –relebaktam orta düzeyde etkili bulunmuştur (Duyarlılık oranları %68.3-%80.3). Ancak DA isolatlarındaki etkinlik kısıtlıdır (duyarlılık oranları %45.1-%63.0).

Ülkelere göre bulunan karbapenemazlar da değişmektedir. Genel olarak, DA' da metallo-beta-laktamazlar; BA hastanelerinde ise KPC varyantları yüksek orandadır. AZT/AVI' ye azalmış duyarlılık, *E.coli*' de en sık PBP3 değişimleri ve CMY ve/veya CTX-M beta-laktamazların üretimine bağlıyken; *Kebsiella aerogenes* ve *Enterobacter cloacae*'de AmpC aşırı üretimi ile birlikte porin değişimlerinden kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak bu araştırma yeni bir antibiyotik kullanıma girmeden önceki direnci gösterdiği için önemlidir. Kullanıma başlanması ile birlikte izlem programlarının sürdürülmesi, çıkabilecek yeni mekanizmalar ve yüksek riskli klonların erken dönemde saptanması için gereklidir.

***Staphylococcus aureus* ve penisilin duyarlılığı...**

Penisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus* (PSSA) bakteremisi: disk difüzyon testinin güvenilirliği ve PSSA izolatlarının moleküler epidemiyolojisi

Kihlberg P, Bech Johannesen T, Stegger M, Cajander S, Söderquist B. Reliability of disc diffusion testing and molecular epidemiology of penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2025 Aug 1;80(8):2187-2193. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf187>

Son yıllarda, tüm dünyada PSSA izolatlarının prevalansında bir artış olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle penisilin direncinin saptanma yöntemlerinin güvenilirliği de sorgulanmaktadır. PSSA izolatlarının sayıca artması ayrıca moleküler epidemiyoloji ve klonal yayılım özellikleri ile ilgili soru/sorunları da akla getirmektedir. MRSA izolatları için bu çalışmaların ayrıntılı yapıp veri tabanlarında kolaylıkla ulaşılabilmesine karşın PSSA için yapılmış çalışmaların sayısı kısıtlıdır.

Bu makalede araştırmacılar bu iki konuyu bakteriyemilerden üretilen *Staphylococcus aureus* izolatları üzerinde incelemişler.

İsveçte yapılan çalışmada bir bölgeden 2018-2019 yılında üretilen toplam 258 bakteremi izolatına penisilin disk difüzyon testi uygulanmıştır. Bunun yanı sıra, izolatlardan tüm genom dizisi çalışılarak *blaZ* (penisilini parçalayan beta-laktamaz geni) varlığı ve moleküler epidemiyolojik özellikler araştırılmıştır.

Araştırma sonucunda penisilin için EUCAST disk difüzyon önerilerine uyularak saptanan fenotipik olarak duyarlılık sonuçları ile *blaZ* geni negatifliğinin yüksek korelasyon gösterdiği (%98) saptanmıştır.

İncelenen bakteriyemi izolatlarında PSSA oranı %35.1 bulunmuştur. Bu da penisilin duyarlılığına mutlaka bakılması gerektiğini göstermektedir. Popülasyon analizinde PSSA epidemiyolojisinin oldukça karmaşık olduğu ve bu çalışmada CC 5 ve CC 45 klonları baskın olmakla birlikte, zolatların çeşitli klonal komplekslere dağıldığı belirlenmiştir. Bulgular daha önce İspanya, Avustralya, ve İsveçin diğer bölgelerindeki çalışmalarla uyumludur.

Sonuç olarak: bu çalışmanın bulguları penisilin duyarlılığı için EUCAST disk difüzyon yönteminin güvenle kullanılabileceğini ve PSSA prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir.

Penisiline duyarlı ama...virulansı daha yüksek olabilir mi?

Güçlü Biyofilm Oluşturma Yeteneğindeki Penisiline Duyarlı ST 398 klonu, Kemik-Eklem Enfeksiyonlarında Önemli Bir Tehdit Oluşturuyor

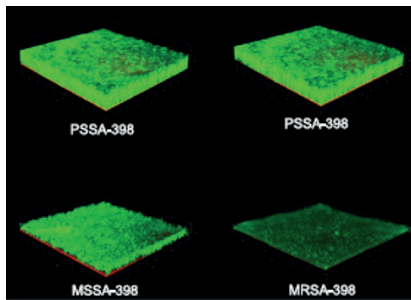
Jin Y, Zhou W, Chen W, Xiao Y. Penicillin-susceptible ST398 with strong biofilm-forming ability poses a significant threat to osteoarticular infections. J Antimicrob Chemother. 2025 Aug 1;80(8):2295-2304. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf208>

Tedavi açısından zorlayıcı bir tablo olan, kemik-eklem enfeksiyonlarının (KEE), önde gelen etkeni metisiline duyarlı veya metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'tur. Ancak son yıllarda, penisiline duyarlı (PSSA) izolatların etken olduğu enfeksiyonlarda da artış gözlenmektedir. Çin'de yapılan bu çalışmada, 9 yıllık bir süre boyunca KEE hastalarından izole edilen *S.aureus* izolatlarının biyofilm oluşturma ve kolonizasyon potansiyeli gibi bakteriyolojik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri incelenmiştir.

Toplam 178 izolatın %56.8'i MSSA; %43.2'si MRSA'dır. İzolatların tümüne antibiyotik duyarlılık testi, tüm genom dizi analizi ve filogenetik analiz yapılmış ayrıca biyofilm oluşturma, adezyon, kolonizasyon yetenekleri incelenmiştir. Adezyon ve kolonizasyon kapasitesinin ölçümü için fare burun mukozası tutunma modeli ve A549 insan epitelinde adezyon testi kullanılmıştır.

Çalışma döneminde, özellikle ST 398 klonu içinde PSSA prevalansının önemli ölçüde arttığı izlenmiştir. Bu izolatlar ayrıca artmış biyofilm oluşturma kapasitesindedir. Filogenetik incelemelerde, PSSA enfeksiyonlarının genelde tek olgular olduğu, hastalar arası geçişin çok az olduğu belirlenmiştir. PSSA- ST 398 suşlarının biyofilm oluşturma kapasitesi diğerlerine göre yüksektir. Ayrıca fare burun mukozasına ve insan epitel hücre kültürüne tutunma /yapışma özelliği de artmıştır. Bunlar, kolonizasyon ve persistansı destekleyen özelliklerdir.

Sonuç olarak, çalışma bulguları, kemik eklem enfeksiyonlarında güçlü biyofilm oluşturma kapasitesindeki penisiline duyarlı ST398 suşlarının önemini göstermektedir. PSSA izolatlarının biyofilm ve kolonizasyon özelliklerinin artması persistans yeteneklerini de arttırmakta ve tedaviyi güçleştirmektedir.



PSSA ST 398 in üstün biyofilm oluşturma yeteneği

MRSA-398 ve MSSA- 398'den fazla olduğu görülmektedir

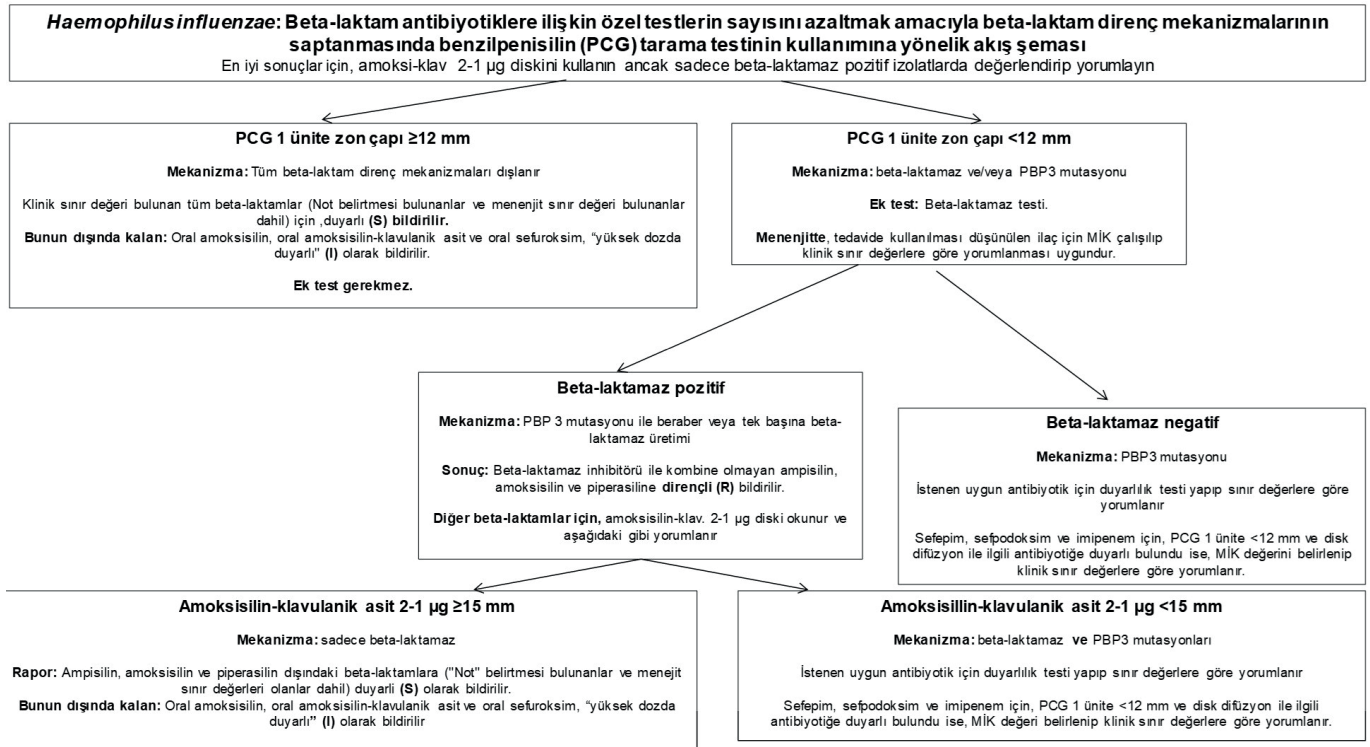
(Z-stack image)

Olgu öz değerlendirme sorularına yanıtlar

Yanıt 1: Evet, EUCAST, *Haemophilus influenzae* kökenlerinde beta-laktam antibiyotik duyarlılığını saptamak için özel bir tarama testi ve algoritma önermektedir. Bu yaklaşım, gereksiz testleri azaltarak direnç mekanizmalarını daha hızlı belirlemeyi hedefler.

EUCAST'ın önerdiği algoritmanın temel adımları şunlardır:

- Benzilpenisilin (PCG) Tarama Testi:** Akış şeması, ilk olarak PCG diski kullanılarak yapılan tarama testinin sonucuna göre başlar.
 - PCG zon çapı ≥ 12 mm ise:** Bu sonuç, beta-laktamaz üretiminin olmadığını gösterir. Bu durumda, daha fazla teste gerek yoktur. Duyarlılık raporu beta-laktam olmayan antibiyotikler için verilir ve amoksisilin gibi beta-laktamlar için "**artmış temas/yüksek doz ile duyarlı**" notu eklenir.
 - PCG zon çapı < 12 mm ise:** Bu sonuç, beta-laktamaz üretimi ve/veya PBP3 mutasyonu gibi bir direnç mekanizmasının varlığına işaret eder. Bu durumda, ek testler yapılması gerekir.
- Beta-laktamaz Testi:** PCG zon çapı < 12 mm olan izolatlarda adım beta-laktamaz testi yapmaktır.
 - Beta-laktamaz pozitif ise:** Direnç, beta-laktamaz üretimi ve/veya PBP3 mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Ampisilin ve piperasilin gibi antibiyotiklere karşı dirençli olarak bildirilir. Bu durumda, amoksisilin-klavulanik asit diskiyle ek bir test yapılır. Eğer zon çapı ≥ 15 mm ise sadece beta-laktamaz direnci, < 15 mm ise hem beta-laktamaz hem de PBP3 mutasyonları olduğu kabul edilir.
 - Beta-laktamaz negatif ise:** Direnç sadece PBP3 mutasyonundan kaynaklanır. Sefepim, sefpodoksım ve imipenem gibi ilgili antibiyotiklere duyarlılık testleri yapılır ve klinik sınır değerlerine göre yorumlanır.



Şekil 1. EUCAST *H.influenzae* beta laktam antiyotik direnç saptama şeması

Yanıt 2: Olguda gözlemlendiğiniz durum, farklı test yöntemleri arasında bir uyumsuzluk olduğu için bir Teknik Belirsizlik Alanı (TBA) örneğidir. EUCAST, bu tür beklenmedik durumlarda laboratuvarların izlemesi gereken adımlar için bir yol haritası sunar. [EUCAST Teknik Belirsizlik Alanı Rehberi (Versiyon 6.0, Ocak 2025)].

EUCAST, TBA'yı (İngilizce: Area of Technical Uncertainty - ATU) antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının yorumlanmasındaki belirsizliği önlemek için laboratuvarları uyaran bir terim olarak kullanmaktadır. Bu belirsizlik, MİK değerlerinin dağılımındaki önemli örtüşmelerden veya disk difüzyon ile MİK arasındaki korelasyonun tam olmamasından kaynaklanabilir. Güncel rehberde aşağıdaki antibiyotikler için TBA tanımlanmıştır. Böyle bir durumla karşılaşıldığında EUCAST aşağıdaki adımların izlenmesini önerir.

Mevcut ATU'lar

Enterobaktrales	Stafilokok türleri
Amoksisilin klavulanik asit (çeşitli endikasyonlar) Piperasilin-tazobaktam Sefepim-enmetazobaktam Sefiderokol Seftarolin Seftolozan-tazobaktam Imipenem-relebaktam Meropenem-vaborbaktam Aztreonam-avibaktam Siprofloksasin (menenjit dışı)	Sefoksitin (S. epidermidis ve S. lugdunensis) Seftarolin (S. aureus) Seftobiprol (S. aureus) Tedizolid
Pseudomonas türleri	Haemophilus influenzae
Piperacillin Piperacillin-tazobactam Cefepime Cefiderocol (P. aeruginosa) Seftazidim-avibaktam (P. aeruginosa)	Piperasilin-tazobaktam* Sefepim* Sefotaksim* Sefpodoksım* Seftolozan-tazobaktam (zatürre)* Seftriakson* Sefuroksim (iv ve oral)* İmipenem*

*Yalnızca benzilpenisilin 1 ünite disk taraması pozitifse (zon <12 mm) geçerlidir

Şekil 2. EUCAST Teknik belirsizlik alanı rehberlerinde yer alan antibiyotik ve bakteriler

Laboratuvarın İzlemesi Gereken Adımlar:

Uyarıyı Dikkate Almak: Laboratuvar personeli, test yöntemleri arasındaki bu uyumsuzluğu bir uyarı olarak kabul etmelidir. EUCAST, yanlış duyarlılık raporlarının önüne geçmeyi hedeflerken, yanlış direnç raporlarının daha kabul edilebilir olduğunu belirtir.

Sorunu Çözmek İçin Önlemler Almak: Olguda olduğu gibi, laboratuvarın bu belirsizliği gidermek için ek testler yapması beklenir.

Değişik Bir Test Yapmak: İzolat, disk difüzyon ile dirençli (zon çapı 12 mm) bulunmuş ancak, gradient şerit (MİK 0.5 µg/mL) ile duyarlı çıkmıştır. Buna karşın, sıvı mikrodilüsyon ile MİK 1 µg/mL bulunmuştur. Bu durum, değişik testlerin değişik sonuçlar verdiğini göstermektedir. Bu tür bir belirsizlikte, laboratuvarın referans yöntemi (sıvı mikrodilüsyon) kullanarak sonucu doğrulaması doğru bir yaklaşımdır. Ancak olguda izolatın solunum yolu izolatı iken kan BOS izolatı olması da söz konusudur. Bunun açıklaması altta yer almaktadır.

Tekrar Test Yapmak: Eğer bir teknik hatadan şüpheleniliyorsa, testler tekrarlanabilir.

Klinisyenle İletişim Kurmak: EUCAST, bir belirsizlik çözülemediğinde klinisyene durumu açıklayan bir notla bilgi verilmesini uygun bulur. Bu, doğru tedavi kararının alınmasına yardımcı olur.

Raporlama Kararı: EUCAST, laboratuvarın duruma göre bir karar vermesini sağlar. Laboratuvar, ya test edildiği gibi bir yorumla rapor verebilir ya da sonucu bir üst kategoriye çekerek (örneğin duyarlı ise dirençli) bildirebilir.

Yanıt 3: EUCAST, antibiyotik duyarlılık testleri (AST) için klinik sınır değerleri belirlerken, sadece mikrobiyolojik etmenleri değil, aynı zamanda farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) parametreleri, klinik sonuç verilerini ve hedef enfeksiyon bölgesindeki ilaç konsantrasyonlarını da dikkate almaktadır. Bu yaklaşım, bu olguda karşılaşılan meropenem duyarlılık paradoksunun temelini oluşturur.

Solunum yolu enfeksiyonlarında, meropenem gibi beta-laktam antibiyotikler genellikle enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir ve bu nedenle daha yüksek MİK değerleri ($MİK \leq 2 \mu\text{g/mL}$) duyarlı kabul edilebilir. Ancak menenjit gibi merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonlarında durum tamamen farklıdır. Kan-beyin bariyeri, antibiyotiklerin BOS' a geçişini sınırlar, bu da ilacın BOS'ta sub-terapötik konsantrasyonlarda kalmasına neden olabilir. Bu önemli fark nedeniyle, menenjit tedavisinde başarıyı garantilemek için EUCAST daha katı klinik sınır değerleri ($MİK \leq 0.25 \mu\text{g/mL}$) belirlemiştir. Bu nedenle, $0.5 \mu\text{g/mL}$ 'lik MİK değeri, solunum yolu enfeksiyonu için duyarlı olsa da menenjit için "yetersiz" ve dolayısıyla "dirençli" olarak bildirilmektedir.

Bir mikrobiyoloji laboratuvarının bu durumu klinisyene bildirmesi, sadece duyarlılık kategorisini (S/R) bildirmekle sınırlı kalmamalıdır. Rapor, enfeksiyon lokalizasyonuna özgü EUCAST kriterlerindeki farklılığı ve bu farklılığın farmakolojik temelini açıklayan bir notla desteklenmelidir. Örneğin, *"BAL kültüründe meropenem MİK $0.5 \mu\text{g/mL}$ duyarlı olarak bildirilmiştir. Ancak BOS kültüründe aynı MİK değeri, MSS enfeksiyonları için belirlenen EUCAST kriterleri ($S \leq 0.25 \mu\text{g/mL}$) nedeniyle dirençli olarak yorumlanmıştır. Bu durum, ilacın BOS'a penetrasyonunun sınırlı olmasından kaynaklanmaktadır."* şeklinde bir açıklama, klinisyenin doğru tedavi kararı vermesine yardımcı olacaktır.

Yanıt 4: Güç Üreyen Bakteriler için Besiyeri Hazırlığı: Zahmetli ancak zorunlu bir uygulama

Haemophilus influenzae gibi güç üreyen bakterilerde standart antibiyotik duyarlılık testlerinin güvenilir olması, özel üreme faktörleri içeren besiyerlerinin kullanılmasını zorunlu kılar. EUCAST tarafından sıvı mikrodilüsyon referans yöntemi için önerilen MH-F besiyeri, bu amaçla tasarlanmıştır ve hazırlık süreci sonuçların doğruluğu için büyük önem taşıyan, zahmetli adımlar içerir.

Bu besiyerinin üç ana bileşeni ve hazırlanmasındaki kritik noktalar aşağıda verilmiştir:

- 1. Katyon Ayarlı Mueller-Hinton Broth (MHB):** Besiyerinin ana matriksidir ve antibiyotiklerin etkinliğinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için standartlaştırılmış katyon konsantrasyonları içermelidir. Üretici talimatlarına göre saf suyla sulandırılır ve otoklavlanır. Hatalı katyon konsantrasyonları, özellikle bazı antibiyotiklerin aktivitesini etkileyerek yanlış duyarlılık yorumlarına neden olabilir.
- 2. Hemolizli (%50) At Kanı Stok Çözeltisi:** Bu bileşen, *Haemophilus* türleri için yaşamsal olan X (hemin) ve V (NAD) üreme faktörlerini sağlar. Bu faktörlerin serbest hale getirilmesi için eritrositlerin parçalanması gerekir. Bu işlem, at kanının deiyonize suyla sulandırılması, üç kez -20°C 'de dondurulup çözülmesi ve ardından santrifüjlenmesini içeren zahmetli bir süreçtir. Bu adımların doğru yapılmaması, üreme faktörü eksikliğine yol açarak bakterinin üremesini engeller ve MİK değerlerinin yanlışlıkla yüksek çıkmasına, yani "yalancı dirençli" sonuçlara neden olabilir.
- 3. β -Nicotinamide adenine dinucleotide (β -NAD) Stok Çözeltisi:** V faktörünün saf kaynağı olan β -NAD, ısıya karşı duyarlı bir moleküldür. Bu nedenle sıcaklıkla sterilizasyon yerine $0.2 \mu\text{m}$ membran filtreden geçirilerek sterilize edilmesi gerekir. Bu duyarlı işlem, molekülün yapısal bütünlüğünü korumak ve kontaminasyonu önlemek için kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak, MH-F besiyeri hazırlığındaki bu ayrıntılı ve zahmetli adımlar, sadece teknik bir gereklilik değil, aynı zamanda güvenilir ve doğru MİK sonuçları elde etmek için bir zorunluluktur. Elde edilecek sonuçlar,

klisyenlerin menenjit gibi yaşamsal tehlike taşıyan enfeksiyonlarda doğru tedavi kararı vermesinin temelini oluşturur.

Yanıt 5: Olgu sunumunda izolatin sefinaz diski ile beta-laktamaz pozitif bulunması, bir direnç mekanizmasının varlığını doğrulamaktadır. Bu tip beta-laktamazlar genellikle TEM-1 ve ROB-1 genleri tarafından kodlanır. TEM-1 gibi klasik beta-laktamazlar, penisilinleri ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize etmede etkili olsalar da meropenem ve seftriakson gibi üçüncü kuşak sefalosporinleri parçalamada genellikle yetersizdirler. Dolayısıyla, olgunun meropenem ve seftriaksona karşı gösterdiği direnç fenotipini sadece basit bir TEM-1 üretimiyle açıklamak olanaklı değildir.

Tip-b dışı *H. influenzae*'da gözlenen beta-laktam direnç mekanizmaları

Haemophilus influenzae'da beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç, başlıca iki mekanizma ile ilişkilidir: beta-laktamaz enzimlerinin üretimi ve penisilin bağlayan proteinlerdeki (PBP) yapısal değişiklikler. Karbapenem direnci, genellikle **PBP'lerdeki değişikliklerle** ilişkilendirilmektedir. Olgu sunumunda söz edilen non-b *H. influenzae* izolatinin karbapenemlere karşı klinik direnç göstermesi de bu moleküler mekanizmaların bir kombinasyonundan kaynaklanmış olabilir.

Beta-laktamaz Enzimleri: TEM-1 ve ROB-1 gibi klasik beta-laktamazlar, penisilinleri ve birinci kuşak sefalosporinleri hidrolize etmede etkilidir; ancak meropenem gibi karbapenemleri veya üçüncü kuşak sefalosporinleri parçalamada genellikle yetersiz kalırlar. Bu nedenle, olgunun meropeneme karşı gösterdiği direnç, tek başına bir beta-laktamaz üretimiyle açıklanamaz. Bununla birlikte, bu enzimlerin varlığı, diğer beta-laktam antibiyotiklere karşı direnci artırarak karmaşık bir direnç fenotipi oluşturabilir.

Penisilin Bağlayan Proteinlerdeki (PBP) Değişiklikler: Beta-laktam antibiyotiklerin hedefi olan PBP'lerde, özellikle de PBP3'ü kodlayan *ftsI* genindeki mutasyonlar, karbapenemler dahil olmak üzere birçok beta-laktam grubuna karşı duyarlılığı azaltabilir. Bu mutasyonlar, suşları farklı fenotipik gruplara ayırır. Örneğin, 'zayıf BLNAR' (beta-laktamaz negatif ampisilin dirençli) suşları (Grup I ve II), amoksisilin-klavulanat ve sefalosporinlere karşı duyarlılıkta azalma gösterirken, 'gBLNAR' (g (gen değişimi saptanmış) yüksek BLNAR,) suşları (Grup III) daha yüksek düzeyde dirence neden olabilir. Bu olgudaki direnç fenotipi, beta-laktamaz üretimi ile PBP3 mutasyonlarının birleşik etkisiyle açıklanabilir.

Özetle, non-b *H. influenzae*'da karbapenem direnci, büyük olasılıkla *ftsI* genindeki PBP3 mutasyonları gibi yapısal değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu genetik değişiklikler, antibiyotiğin hedef proteinine bağlanmasını engeller ve ilacın etkinliğini ortadan kaldırır. Bu mekanizma, beta-laktamaz üretiminden bağımsız olarak veya onunla birlikte çalışarak, geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere karşı karmaşık ve çoklu direnç paternleri oluşturabilir.

Yanıt 6: Bu olgu sunumu, mikrobiyoloji laboratuvarının, hastane genelinde yürütölen Antimikrobiyal Yönetim (AMY) programının sadece bir destekleyici unsuru değil, aynı zamanda temel bir bileşeni olduğunu çarpıcı bir şekilde göstermektedir. Bir AMY programında laboratuvarın üstlendiği kilit roller aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- Doğru ve Hızlı Etken Tanımlaması: MALDI-TOF MS gibi hızlı tanımlama sistemlerinin kullanılması, etkenin tür düzeyinde hızlıca belirlenmesini sağlayarak klisyenin erken dönemde etkene yönelik doğru tedaviye yönelmesine yardımcı olur. Bu, geniş spektrumlu ampirik antibiyotik kullanımını azaltmada kritik bir adımdır.
- Standardize Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve Yorumlama: EUCAST gibi uluslararası standartlara uygun testlerin yapılması, güvenilir ve tekrarlanabilir MİK değerlerinin elde edilmesini sağlar. Ayrıca, bu olgunun gösterdiği gibi, duyarlılık sonuçlarının sadece sayısal verilerle değil, enfeksiyon lokalizasyonu gibi klinik

bilgilerle birlikte yorumlanmasının gerekliliğini ve laboratuvarın klinisyenin en yakın iş ortağı olması gerektiğini vurgular.

- Kısıtlı Bildirim Uygulaması: Duyarlılık sonuçlarının, gereksiz geniş spektrumlu antibiyotiklerin bildirilmesini önleyecek şekilde kısıtlı olarak bildirilmesi, AMY' nin temel hedeflerinden biri olan dar spektrumlu ve akılcı antibiyotik kullanımını teşvik eder. Bu olgu laboratuvarın sadece bir sonuç sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda doğru klinik yorumlamaya rehberlik etmesinin önemini göstermiştir.
- Direnç Mekanizmalarının Belirlenmesi: Gelişmiş moleküler yöntemler (ör. PCR, dizi analizi) ile direnç genlerinin ve mutasyonların tespiti, direncin altında yatan mekanizmaların anlaşılmasına ve dolayısıyla daha hedefli tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır.
- Kümülatif Veri Analizi ve Sürveyans: Laboratuvarın düzenli olarak topladığı ve analiz ettiği kümülatif antibiyogram verileri, hastane düzeyinde veya ulusal düzeyde (ör. UAMDS) antimikrobiyal direnç profillerinin izlenmesini sağlar. Bu veriler, hastane yönetiminin ve AMY komitesinin yerel tedavi kılavuzlarını oluşturmada ve güncellemesinde bilimsel bir temel sunar.