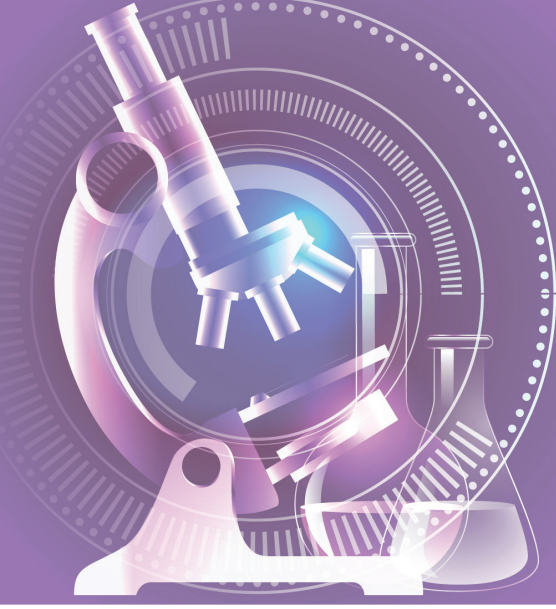




ADTS Bülteni

Sayı 8, 2025



Editörler

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

Yardımcı Editör

Doç. Dr. Gülşen Altınkanat Gelmez

İçindekiler

Antimikrobiyal direncin belirlenmesinde yapay zekâ temelli yaklaşımlar	2
Ülkemizde gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci	8
Antibiyotik duyarlılık testlerinin güvenilirliğinde besiyeri kalite kontrolünün yeri	14
Bir olgumuz var: <i>Haemophilus influenzae</i> üretriti: Nadir bir olgu ve dikkat çeken beta-laktam direnci	18
FDA'dan komplike İYE için onay alan IV fosfomisin.....	28
Güncel yayınlar	30
ADTS'den haberler.....	36
16. Antimikrobik Kemoterapi Günleri duyuru.....	37

Değerli meslektaşlarımız,

ADTS Bültenimizin 2025 yılındaki 4. sayısına ulaştık. Bu sayımızda Dr. Ayşe Nur Sarı Kaygısız, yaşamımızın her alanına hızla giren yapay zekanın antimikrobiyal direncin belirlenmesindeki yerini derleyen bir yazı kaleme aldı. Ülkemizde UAMDS sürveyans sorumlusu olan Dr. Hüsniye Şimşek, Dünya Sağlık Örgütü'nün geliştirdiği platformda yer alan 2020-2024 yılları UAMDS verilerinin gram negatif bakteriler bölümünü, özellikle karbapenem direncine odaklanarak sizler için özetledi.

Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız antibiyotik duyarlılık testlerinde standardizasyonun yine önemli bir ögesi olan besiyerlerinin standartlara uygun hazırlanma ve kullanımını açıklayan bir yazı yazdı.

Bu sayıda olgumuzu Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan, Dr. Gökhan Kırbaş ve Dr. Deniz Işık ekibi hazırladı. Bültenimizin "yeni antibiyotikler" bölümünde Dr. Mervenur Demir idrar yolu enfeksiyonları tedavisi için yeni onay alan IV fosfomisinden söz ediyor. Prof. Dr. Zeynep Gülay yine sizler için antibiyotik direncine ilişkin en güncel yayınlardan bazılarını özetledi.

Bültende emeği geçen tüm arkadaşlarımıza teşekkür ediyor, gelecek yıl yeni bültenlerimizde buluşmak üzere size keyifli okumalar diliyoruz.

Yeni yılda ADTS hepinize sağlık, mutluluk ve başarılar diler.

Bilimsel kurul

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

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

Antimikrobiyal direncin belirlenmesinde yapay zekâ temelli yaklaşımlar



Öğr. Gör. Ayşe Nur Sarı Kaygısız, PhD

Başkent Üniversitesi İzmir Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, İzmir

Son yıllarda yapay zekâ teknolojilerindeki hızlı ilerleyiş, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında üretilen **büyük verilerin** (örneğin tüm genom dizisi verileri, “-omiks” verileri, MALDI-TOF spektrum verileri gibi) bu teknolojiler ile amaca yönelik olarak nasıl işlenebileceğine ilişkin yapılan çalışmaların da artmasını sağlamıştır (1). Bu kısa derlemede antimikrobiyal direnç (AMD) mekanizmalarının saptanması ve antibiyotik duyarlılık testleri ile ilişkili olarak yapılan yapay zekâ temelli çalışmalar ele alınmıştır.

Bu yazı kapsamında incelenen ve büyük veriler üzerinden AMD öngörüsü yapan tüm çalışmalarda ortak olan yöntem akışı şöyledir; kullanılacak olan makine öğrenmesi algoritmaları öncelikle toplanan büyük veri setleri (**eğitim veri kümesi**) üzerinden en doğru çıkarımı yapacak şekilde eğitilmektedir (2). Bu, algoritmaların oluşturulduğu kısımdır ve eğitilme işi genel olarak algoritmanın, modelin özellikleri (“features”) yani girdiler ile, öngörülmesi istenen çıktılar (“labels”) arasındaki ilişkiyi öğrenmesi ile olur. Eğitim veri kümesi, algoritmanın örüntüleri ve kuralları öğrenebilmesi için yeterli ve temsil edici olmalıdır. Sonrasında eğitilmiş algoritma, **test veri kümesi** denilen diğer bir set üzerinde denenir ve performansı ölçülür. Test veri kümesi modelin öğrenme sürecinden bağımsız olarak, performansını değerlendirmek için kullanılan veri kümesidir ve modelin gerçek verilerle ne kadar iyi genelleme yapabildiğini ölçmek için kullanılır (Şekil 1).

AMD verisi elde etmede yapay zekâ temelli algoritmaların, kültür ve moleküler yöntemlere göre çok daha hızlı sonuç vermesi bu çalışmaları değerli kılmaktadır. Ancak, bu sistemlerin, öngörü yapma prensibi ile veri üretmeleri, sağlık hizmeti için doğrudan sonuç veren alanlarda şimdilik geleneksel yöntemlerin yerini bütünüyle alamayacağını işaret etmektedir. Bununla birlikte, destek sistemler olarak rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanımları üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır (3).

Yapay Zekâ Temelli Çalışmalarda Sık Karşılaşılan Bazı Tanımlar

Yapay zekâ, öğrenme, karar verme ve örüntü tanıma gibi bilişsel süreçleri taklit etmeyi amaçlayan hesaplamalı model ve algoritmaları kapsar. Klasik programlamada her bir işlev için insan müdahalesi ile verilen bir komut gerekirken, yapay zekâ teknolojileri ek müdahale olmaksızın karmaşık ve büyük verileri çok aşamalı algoritmalar ile işleyerek sonuç verir. Yapay zekâ uygulamalarının önemli bir alt dalı olan ve bu yazıda incelenen çalışmaların da büyük çoğunluğunda kullanılan **makine öğrenmesi**, algoritmaları verilerden örüntüleri tespit edebilecek ve tahminler yapabilecek şekilde eğitmeye odaklanır; bunun için sınıflandırma, regresyon ve kümeleme gibi teknikler kullanır. Günlük hayattan bir örnek ile açıklarsak video tercihlerinize göre size öneri sunan bir internet sitesi, sonuna kadar izlediğiniz veya kütüphanenize kaydettiğiniz videolara göre algoritmalarını güncellemekte ve size daha isabetli öneriler sunmaktadır. **Derin öğrenme** ise makine öğrenmesinin gelişmiş bir halidir. Algoritmalar ve hesaplama birimleri katmanlar halinde birleşerek yapay sinir ağları benzeri sistemler oluşturur. Makine öğrenmesinde kullanılacak algoritmaların, hangi verileri işleyeceğinin ham veriden seçilip çıkarılmasına **özellik çıkarımı**, bu sürece **özellik mühendisliği** denmektedir. Özellik mühendisliğinde, veriler makine öğrenmesi için kullanılabilir hale getirilir. Özellik çıkarımı insanlar tarafından alan bilgisiyle manuel olarak yapılabilirdiği gibi, algoritmalar da otomatik olarak çok sayıda özellik üretebilmektedir (4,5). Yine basit bir örnekle açıklamak gerekirse, tüm genom sekans verisi üzerinden fenotipik duyarlılık öngörüsü yapan makine öğrenmesi algoritması için, direnç ile ilişkili genetik determinantlardan hangilerinin (hangi dizilerin)

taranmak üzere algoritmaya dâhil edileceğini, yine aynı algoritmaya hangi epidemiyolojik verilerin katılacağını belirlemek, özellik çıkarımı sürecinin bir parçasıdır.

Sık kullanılan sözcükler ve İngilizce' leri en sondaki sözlük kısmında verilmiştir.

Makine Öğrenmesi Çalışmalarının Kalite Değerlendirmesi

Makine öğrenmesi temelli analiz yapan ve bu yazı kapsamında incelenen çalışmalarda kullanılan algoritma tipleri (örneğin "Support Vector Machine" ya da "Artificial Neural Networks") genellikle standarttır. Bununla birlikte, algoritmaların eğitime sürecinde, verilerden hangi özelliklerin çıkarılıp algoritmaya dahil edildiği, eğitim ve test veri kümelerinin genişliği ve çeşitliliği oldukça farklılık göstermektedir. Bu amaçla kullanılan F1 skoru, "area under curve" (AUC) değeri gibi hesaplanabilir performans ölçütleri mevcuttur. Bunlara bağlı olarak algoritmanın, ne kadar iyi bir performansla öngörü yaptığı değişmektedir. Aynı zamanda ilgili algoritmanın başka veri setleri üzerinde de benzer oranda iyi öngörü yapıp yapamayacağı da tartışılabilir. Bu kapsamda makine öğrenmesi algoritmalarının bazı kalite ölçütleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir. AMD ile ilişkili çalışmalar incelendiğinde makine öğrenmesi algoritmaları için öne çıkan kalite kriterleri şöyledir (6);

- Yeniden üretilebilirlik; özellik mühendisliği aşamalarının açıkça anlatılması, yazılım ve donanım özelliklerinin net olarak verilmesi ile ilgilidir
- Sağlamlık; algoritmanın aşırı uyumu giderecek şekilde eğitilmiş olmasını ve sonuçların tekrarlanabilirliğini gösterir
- Genellenebilirlik; algoritmanın dış veri setleri üzerinden valide edilmesidir
- Yorumlanabilirlik; kullanılan değişkenlerin yorumunun sunulmasıdır. Örneğin MALDI-TOF spektrum verisi üzerinden analiz yapılıyorsa, algoritmaya dahil edilen spektrumların hangi proteine karşılık geldiğinin açıklanmış olması gibi.

Bir diğer önemli konu ise belirli bir bölgeden toplanan veri setleri ile eğitilen algoritmaların, farklı epidemiyolojik özellikteki gruplarda, hatta laboratuvarlar arası çalışma farklılıklarına bile bağlı olarak aynı performansı gösteremeyebileceğinin bilinmesidir. Bu nedenle, klinikte uygulanacak bir algoritmanın, bulunduğu merkezden elde edilen en güncel verilerle düzenli olarak yeniden eğitilmesi önerilmektedir (7).

Antimikrobiyal Direnç ile İlişkili Çalışmalarda Kullanılan "Büyük Veriler"

MALDI-TOF Spektrum Verileri

MALDI-TOF kütle spektrofotometrisi ile geleneksel tanımlamada, oluşan piklere ait birkaç genel özellik kullanılmaktadır (pik yüksekliği, pik altında kalan alan gibi). Fakat oluşan spektrumlarda kullanılmayan çok daha fazla bilgi bulunmaktadır. Bu yoğun veriden faydalanmak üzere makine öğrenmesi algoritmaları ile yapılan ve AMD verisi elde etmeye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan birinde, tanımlamada oluşan spektrumların uygun algoritmalar ile analizi sonucunda, tanımlamayla eş zamanlı olarak metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* izolatlarının ayırt edilmesi sağlanmıştır (8). Bir diğer çalışmada ise, vankomisine-orta duyarlı *S. aureus* (VISA) izolatlarının hızlı olarak saptanabildiği gösterilmiştir (9). 2020 yılında yapılmış bir sistematik derlemede makine öğrenmesi ile MALDI-TOF spektrumlarından tanımlama ve AMD çalışılan yayınlar incelenmiştir. Sık kullanılan algoritmaların da bulunabileceği bu derlemede, tüm çalışmaların

algoritmaları kalite ölçütleri açısından değerlendirilmiştir. En az karşılanan kalite ölçütünün genellenebilirlik olduğu, yani kullanılan modellerin dış veri setleri üzerinden validasyonlarının yapılmadığı gösterilmiştir (6).

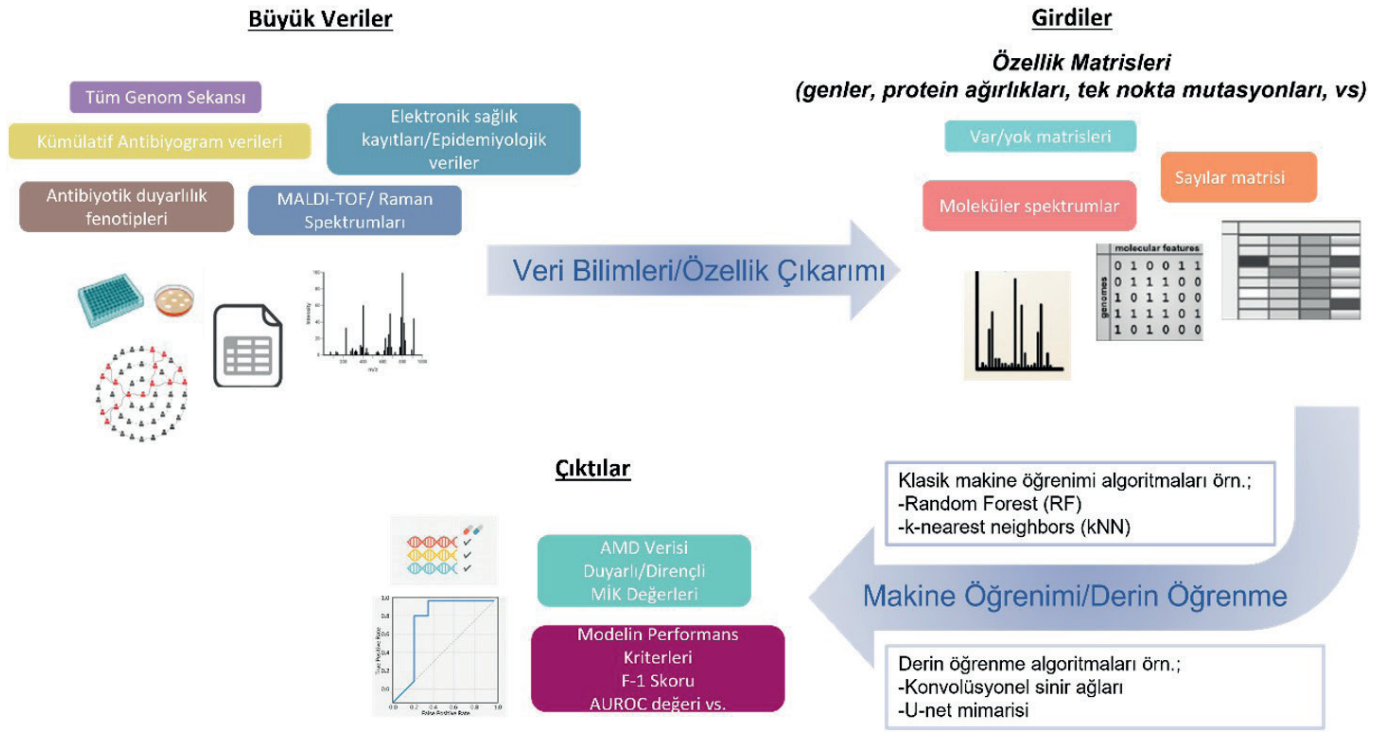
MALDI-TOF spektrumları için bir veri tabanı oluşturmak amacı ile yapılan, kullanılan algoritmanın dış veri setleri üzerinden validasyonunun da sağlandığı örneklem sayısı yüksek bir çalışmada, MALDI-TOF spektral veri tabanı (DRIAMS) (10), birkaç makine öğrenmesi modelini eğitmek için kullanılmıştır. Nature Medicine dergisinde yayınlanmış bu çalışmada 300 binden fazla klinik izolattan elde edilen 750 bin AMD fenotipi, lojistik regresyon, hafif gradyan artırma makinesi ("Light gradient boosting machine") ve derin öğrenme yaklaşımlarından oluşan makine öğrenmesi modellerine dahil edilmiştir. Model çıktıları, katkıda bulunan özellikleri belirlemek için Shapley değerleriyle yorumlanmış ve çalışmada toplanan spektrumlar üzerinden, *E. coli* ve *K. pneumoniae* için seftriakson direncinin ve *S. aureus* oksasilin direncinin yüksek performansta öngörülebildiği gösterilmiştir (7).

Tüm Genom Dizisi Verileri

Tüm genom sekansı ve sekans verisinin elde edildiği izolatlar ait antibiyotik duyarlılık fenotipleri üzerinden eğitilip, antibiyotik duyarlılık öngörüsü yapan makine öğrenmesi algoritmaları genellikle iki şekilde oluşturulur: (1) Ayırık fenotipleri (örneğin, duyarlı-yüksek dozda duyarlı-dirençli) öngören sınıflandırıcılar. (2) Belirli bir aralıktaki sayısal değerleri tahmin eden regresyon modelleri (örneğin, MIC değerleri). Her iki durumda da algoritmanın girdisi olan özellikler çoğunlukla genom dizisi verilerinden çıkarılan çeşitli uzunluktaki nükleotid ve aminoasit k-mer'leri, tek nokta mutasyonları, gen içerikleri, filogenetik bilgiler ve bunların kombinasyonlarıdır (11,12,13,14). Benzer çalışmalardan yüksek performans ölçütlerine sahip makine öğrenmesi algoritmalarının oluşturulabilmesi, kaliteli ve yüksek sayıda sekans verisinin ve antibiyotik duyarlılık test sonucu verisinin bulunmasına bağlıdır. Bu amaçla genotipik (diziler) ve fenotipik (duyarlılık profili) verilerinin bir arada tutulduğu veri tabanları oluşturulmaya başlanmıştır (15,16). Bu çalışmalarda, konvolüsyonel sinir ağları gibi derin öğrenme modellerinin, daha basit makine öğrenmesi modellerine göre daha zor yorumlanabilir olsalar da, moleküler özellikler ile fenotipler arasındaki karmaşık ve doğrusal olmayan ilişkileri daha iyi yakaladığı gösterilmiştir (1). Dikkat çeken bir diğer çalışma ise Aytan-Aktuğ ve arkadaşlarının geliştirdiği tek bir model ile farklı bakteri türleri üzerinde AMD mekanizmalarını tanıyabilen derin öğrenme algoritmasıdır. Her tür için ayrı veri yetersizliğini, birden fazla tür üzerinde tek bir genelleştirilmiş modeli eğiterek aştıkları çalışmada kullanılan yapay sinir ağı, siprofloksasin direnciyle ilişkili SNP'ler ve mobil genler üzerinde eğitilmiştir. Bu çalışmada tek tür modellerine kıyasla, daha doğru sınıflandırmalar yapabilmektedir (17).

Diğer Büyük Veriler

Sekans ve spektrum verileri dışında elektronik hastane kayıtları, rutin antibiyotik duyarlılık test profilleri gibi verilerin de makine öğrenmesi için kullanıldığı çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada hastalara ait birçok epidemiyolojik veri ve tıbbi özgeçmiş verisi ile beraber, çalışmaya dahil edilen idrar yolu enfeksiyonu etkenleri için beş yıllık kümülatif antibiyogram verilerinin de algoritmaya dahil edildiği bir makine öğrenmesi modeli oluşturulmuştur. Bu model ile ampirik tedavi için nitrofurantoin, siprofloksasin ve amoksisilin klavulanattan hangisinin uygun olduğu yüksek F1 skoru ile öngörülebilmiştir (18). MALDI-TOF MS spektrumları dışında Raman spektroskopisi üzerinden yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. 2024 yılında yapılan bir çalışmada derin sinir ağı ile bakteriyel hücrelerde AMD biyobelirteçlerini gerçek zamanlı olarak tespit etmek için yüzeyde güçlendirilmiş Raman spektroskopisi ("Surface-enhanced Raman Spectroscopy") spektrumları kullanılmıştır. Metisiline dirençli ve duyarlı *S.aureus* izolatları bu yöntemle yüksek performansla ayırt edilmiştir (19). Nature Communications dergisinde yayınlanan bir çalışmada ise Sturm ve arkadaşları, bakteriyel titreşimleri ölçerek, üremeden bağımsız olarak bakterilerin duyarlılığını 2-4 saatte değerlendirebilen bir fenotipik duyarlılık testini bildirmiştir (20).



Şekil 1. AMD verisi üreten yapay zekâ temelli sistemlerde genel iş akışı

Şeklin oluşturulmasında yararlanılan yayınlar; *Artificial intelligence in bacterial diagnostics and antimicrobial susceptibility testing: Current advances and future prospects. Biosens Bioelectron. 2025; Unlocking antimicrobial resistance with multiomics and machine learning. Trends Microbiol. 2025; Challenges and applications of artificial intelligence in infectious diseases and antimicrobial resistance. NPJ Antimicrob Resist. 2025*

Sonuç Olarak

AMD belirlenmesi özelinde yapılan makine öğrenmesi çalışmalarının çoğunda yüksek performansta çalışan algoritmalar bildirilmiştir. Fakat bu çalışmalarda, eğitilmiş modelin, farklı içerikte izolat verisi içeren başka bir set üzerinde aynı performansı göstermesi her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bu durumun aşılması ve algoritmaların yukarıda bahsedilen performans ölçütlerini tam olarak sağlaması için geniş ve kaliteli veri tabanlarına ihtiyaç vardır. Yapay zekâ çağı denilen günümüzde, özellikle rutin laboratuvarlarda her gün yoğun şekilde üretilen verilerin standart hale getirilerek depolanması, veri kaybının önüne geçilmesi ve verilerin uzun yıllar saklanabilmesi ileride özellikle o bölgede yapılacak makine öğrenmesi temelli çalışmalar için çok kıymetli olacaktır. Sadece sekans ya da spektrum verileri değil, tüm elektronik sağlık kayıtları, antibiyotik duyarlılık sonuçları ve hatta pozitif sinyal alınan kan kültür şişelerinde pozitif sinyal zamanı gibi tüm kayıtlar yapay zekâ temelli çalışmalar için önemlidir. Bunun yanında çalışmalarda uygulanan iş akışlarının açık erişimde olması, dışarıdan yapılacak iyileştirme girişimlerine ve farklı veri setleri ile yeni çalışmaların yapılmasına katkı sağlayacaktır.

Yapay zeka temelli çalışmalarda sık geçen sözcüklerin İngilizce karşılıkları

Yapay zeka: Artificial intelligence

Makine öğrenmesi: Machine learning

Büyük veri: Big data

Derin öğrenme: Deep learning

Konvolüsyonel sinir ağıları: Convolutional neural networks

Eğitim veri kümesi: Training set

Test veri kümesi: Testing set

Özellik çıkarımı: Feature extraction/feature discovery

Özellik mühendisliği: Feature engineering

Derin sinir ağı: Deep neural network

Yeniden üretilebilirlik: Reproducibility

Sağlamlık: Robustness

Genellenebilirlik: Generalizability

Yorumlanabilirlik: Interpretability

Kaynaklar

1. Ghosh A, Vang CK, Brenner EP, Ravi J. Unlocking antimicrobial resistance with multiomics and machine learning. Trends Microbiol. 2025;S0966.
2. Ji Lv, Senyi Deng, Le Zhang. A review of artificial intelligence applications for antimicrobial resistance. Biosafety and Health. 2021; 3(1): 22-31.
3. Ho CS, Wong CTH, Aung TT, Lakshminarayanan R, Mehta JS, Rauz S, McNally A, Kintses B, Peacock SJ, de la Fuente-Nunez C, Hancock REW, Ting DSJ. Antimicrobial resistance: a concise update. Lancet Microbe. 2025;6(1):100947
4. Lee S, Park JS, Hong JH, Woo H, Lee CH, Yoon JH, Lee KB, Chung S, Yoon DS, Lee JH. Artificial intelligence in bacterial diagnostics and antimicrobial susceptibility testing: Current advances and future prospects. Biosens Bioelectron. 2025; 280:117399.
5. <https://www.coursera.org/articles/ai-vs-deep-learning-vs-machine-learning-beginners-guide#>
6. Weis CV, Jutzeler CR, Borgwardt K. Machine learning for microbial identification and antimicrobial susceptibility testing on MALDI-TOF mass spectra: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2020;26(10):1310-1317.
7. Weis C, Cuénod A, Rieck B, Dubuis O, Graf S, Lang C, Oberle M, Brackmann M, Søgaard KK, Osthoff M, Borgwardt K, Egli A. Direct antimicrobial resistance prediction from clinical MALDI-TOF mass spectra using machine learning. Nat Med. 2022;28(1):164-174.
8. Sogawa K, Watanabe M, Ishige T, Segawa S, Miyabe A, Murata S, et al. Rapid *Staphylococcus aureus* discrimination between methicillin-sensitive and methicillin-resistant using MALDI-TOF MASS SPECTROMETRY. Biocontrol Sci 2017;22:163e9.
9. Mather CA, Werth BJ, Sivagnanam S, SenGupta DJ, Butler-Wu SM. Rapid detection of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* by matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol;54:883e90.
10. <https://datadryad.org/dataset/doi:10.5061/dryad.bzkh1899q#readme>

11. Nguyen M, Brettin T, Long SW, et al. Developing an in silico minimum inhibitory concentration panel test for *Klebsiella pneumoniae*. Sci Rep 2018;8:421–1. 42.
12. Nguyen M, Long SW, McDermott PF, et al. Using machine learning to predict antimicrobial MICs and associated genomic features for nontyphoidal salmonella. J Clin Microbiol 2019;57:e01260.
13. Valizadeh Aslani T, Zhao Z, Sokhansanj BA, et al. Amino acid k-mer feature extraction for quantitative antimicrobial resistance (AMR) prediction by machine learning and model interpretation for biological insights. Biology (Basel) 2020;9:365. 95.
14. Brinda K, Callendrello A, Ma KC, et al. Rapid inference of antibiotic resistance and susceptibility by genomic neighbour typing. Nat Microbiol 2020;5:455–64.
15. VanOeffelen M, Nguyen M, Aytan-Aktug D, Brettin T, Dietrich EM, Kenyon RW, Machi D, Mao C, et al. A genomic data resource for predicting antimicrobial resistance from laboratory-derived antimicrobial susceptibility phenotypes. Brief Bioinform. 2021 Nov 5;22(6):bbab313.
16. Wattam AR, Abraham D, Dalay O, Disz TL, Driscoll T, Gabbard JL, et al. PATRIC, the bacterial bioinformatics database and analysis resource. Nucleic Acids Res. 2014 Jan;42(Database issue): D581-91.
17. Aytan-Aktug D, Clausen PTLC, Bortolaia V, Aarestrup FM, Lund O. Prediction of Acquired Antimicrobial Resistance for Multiple Bacterial Species Using Neural Networks. mSystems. 2020;5(1):e00774-19
18. Lee ALH, To CCK, Chan RCK, Wong JSH, Lui GCY, Cheung IYY, Chow VCY, Lai CKC, Ip M, Lai RWM. Predicting antibiotic susceptibility in urinary tract infection with artificial intelligence-model performance in a multi-centre cohort. JAC Antimicrob Resist. 2024;6(4)
19. Al-Shaebi, Z, Uysal Ciloğlu F, Nasser M, Kahraman M, Aydın O. *Staphylococcus aureus*-related antibiotic resistance detection using synergy of surface-enhanced Raman spectroscopy and deep learning. Biomed. Signal Process. Control. 2024; 91:105933
20. Sturm A, Jóźwiak G, Verge MP, Munch L, Cathomen G, Vocat A, et al. Accurate and rapid antibiotic susceptibility testing using a machine learning-assisted nanomotion technology platform. Nat Commun. 2024;15(1):2037.

Ülkemizde gram negatif bakterilerde antibiyotik direnci



Uzm. Dr. Hüsnüye Şimşek

SB. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji, Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Laboratuvarı, Ankara

Antimikrobiyal direnç (AMD), hem küresel olarak hem de ülkemizde halk sağlığı için en büyük tehditlerden biridir ve artan sağlık harcamalarına, tedavi başarısızlığına ve ölümlere yol açmaktadır. Günümüzde özellikle sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde kullanılan kritik öneme sahip antibiyotiklere karşı dirençteki artış endişe vericidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün son olarak 2024 yılında güncellediği "Öncelikli Bakteriyel Patojenler Listesi"nde karbapenem dirençli Enterobacterales ve *Acinetobacter baumannii* "Kritik Grup" da en üst sırada yer almaktadır. Karbapenemler, geniş spektrumlu ve özellikle gram negatif bakterilerdeki ciddi enfeksiyonların tedavisinde "son çare" olarak kullanılan antibiyotik sınıfıdır. Bununla birlikte son yıllarda karbapenemlere dirençli suşların yaygınlaşması, etkin tedavi seçeneklerini ciddi şekilde sınırlamıştır. Karbapenemlere karşı direnç gelişmesinde karbapenemaz üretimi, dış membran proteinlerinin kaybı, penisilin bağlayan proteinlerdeki değişim, biyofilm oluşturma ve atım pompası ile atılım gibi birçok mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar arasında, enzim üretimi en sık gözlenen direnç mekanizmasıdır. Karbapenemazlar penisilinleri, sefalosporinleri, monobaktamları ve karbapenemleri hidroliz ederek inaktif hale getirirler. OXA-48, Türkiye'de en sık görülen karbapenemaz tipi olup, NDM, KPC ve bunların OXA-48 ile birlikteliği son yıllarda artış göstermiştir.

Dirençle mücadelede en önemli basamaklardan birisi hem hastaneler, hem ulusal, hem de küresel düzeyde sürveyans çalışmaları yürütülmesidir. Sürveyans, antimikrobiyal direnç yaygınlığındaki eğilimlerin izlenmesine olanak tanır, ampirik tedavi seçimlerine yön verebilir ve küresel olarak artan direnç tehdidine karşı mücadelede önemli bir araçtır. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (UAMDS) Ağı, 2011 yılında kurulmuş olan, ülkemizin ulusal düzeyde antimikrobiyal direnç verilerinin izlendiği sentinel bir sürveyans ağıdır. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Laboratuvarı tarafından yürütülmektedir. Sürveyans kapsamında kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) klinik örneklerinden etken olarak izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium/faecalis*, *Acinetobacter* spp. izolatları ile bu izolatların antibiyotik duyarlılık test sonuçları izlenmektedir. Yöntemleri uluslararası AMD sürveyans ağlarının yöntemleri ile uyumludur UAMDS Ağı 2013 yılından beri DSÖ Avrupa Bölge Ofisi koordinatörlüğünde yürütülen "Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (CAESAR) Ağı" na dahil olup, ülke verilerimiz DSÖ CAESAR yıllık raporlarında ayrıntılı olarak yer almaktadır. 2023 yılı itibarıyla DSÖ'nün Küresel Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (GLASS)'ne de dahil olunmuştur.

Son olarak DSÖ, Avrupa Bölgesi 2024 AMD verilerinin paylaşılması için yeni bir platform geliştirmiş ve 19 Kasım 2025'te duyurusunu yapmıştır. Ülkemize ait 2020-2024 yılları UAMDS verilerimizin de yer aldığı bu platform; Orta Asya ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı-CAESAR (14 ülke) ve Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'ndan-EARS-Net (30 ülke) elde edilen AMD Sürveyans sonuçlarına ek olarak farklı bilgiler ve Avrupa bölgesi AMD haritalarını da içermektedir. <https://whoamrdashboard.shinyapps.io/WHO-AMR-Dashboard/>

Sürveyans kapsamında izlenen gram negatif bakterilerde 2020-2024 yıllarına ait antibiyotik direnç yüzdeleri aşağıdaki tablolarda gözlenmektedir.

Escherichia coli

İnvaziv *E.coli* izolatlarında son beş yılda karbapenem direncinde önemli bir değişiklik gözlenmemiş olup, 2024 yılında %4 olarak saptanmıştır. Aminopenisilinler ve 3. kuşak sefalosporinlerin direnç oranlarında ise belirgin artış gözlenmektedir (Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1. İnvaziv *E. coli* izolatlarında antibiyotik direnç yüzdeleri UAMDS- CAESAR (2020-2024)

<i>E. coli</i>	2020		2021		2022		2023		2024	
Antibiyotik	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)
Aminopenisilinler	3561	76	4346	75	4707	77	5895	80	5629	81
3. kuşak sefalosporinler	4340	53	4827	50	4822	53	5990	59	5916	61
Karbapenemler	4345	4	4523	5	4728	3	5994	4	5940	4
Florokinolonlar	4191	50	4683	51	4797	50	5482	52	5431	52
Aminoglikozitler	4209	24	4540	25	4282	22	2593	21	2896	22
Çoklu ilaç direnci	4076	17	4370	16	4228	15	2523	15	2852	16

Aminopenisilinler grubu amoksisilin ve ampisilinden oluşur.

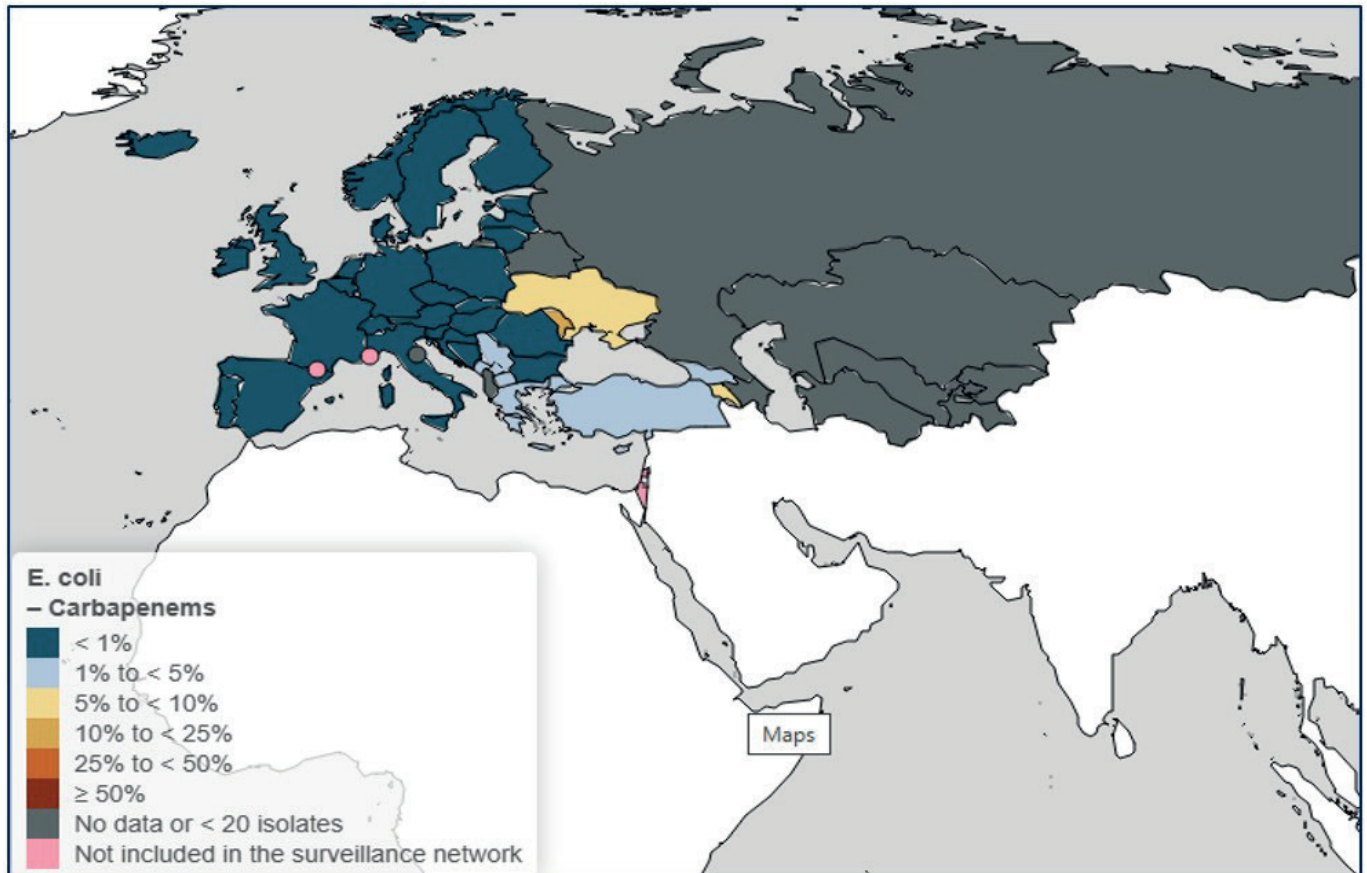
Üçüncü kuşak sefalosporinler grubu sefotaksim, seftriakson ve seftazidimden oluşmaktadır.

Karbapenem grubu imipenem ve meropenemden oluşur.

Florokinolon grubu siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasinden oluşur.

Aminoglikozit grubu gentamisin ve tobramisininden oluşur.

Çoklu ilaç direnci, florokinolonlara, 3. kuşak sefalosporinlere ve aminoglikozitlere direnç olarak tanımlanmıştır.



Şekil 1. İnvaziv *E.coli* izolatlarında karbapenem direnci (EARS-Net-CAESAR Net 2024)

Klebsiella pneumoniae

İnvaziv *K.pneumoniae* izolatlarında son beş yılda karbapenem direncinde belirgin düzeyde artış saptanmış olup, 2024 yılı verilerine göre direnç oranı % 59 olarak saptanmıştır (Tablo 2). Bu sonuç ile Avrupa bölgesinde en yüksek karbapenem direnci olan ülkeler arasında yer aldığımız görülmektedir (Şekil 2). Aynı zamanda 3. kuşak sefalosporinler ve florokinolonlar grubunda da artış gözlenmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. İnvaziv *K. pneumoniae* izolatlarında antibiyotik direnç yüzdeleri UAMDS-CAESAR (2020-2024)

<i>K. pneumoniae</i>	2020		2021		2022		2023		2024	
Antibiyotik	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)
3. kuşak sefalosporinler	4499	77	4697	75	4822	78	6204	80	6566	81
Karbapenemler	4515	48	4379	49	4697	52	6208	55	6429	59
Florokinolonlar	4274	69	4437	68	4786	69	5656	71	6231	73
Aminoglikozitler	4403	47	4441	43	4150	43	2774	41	3477	48
Çoklu ilaç direnci	4154	43	4162	39	4099	38	2746	35	3466	43

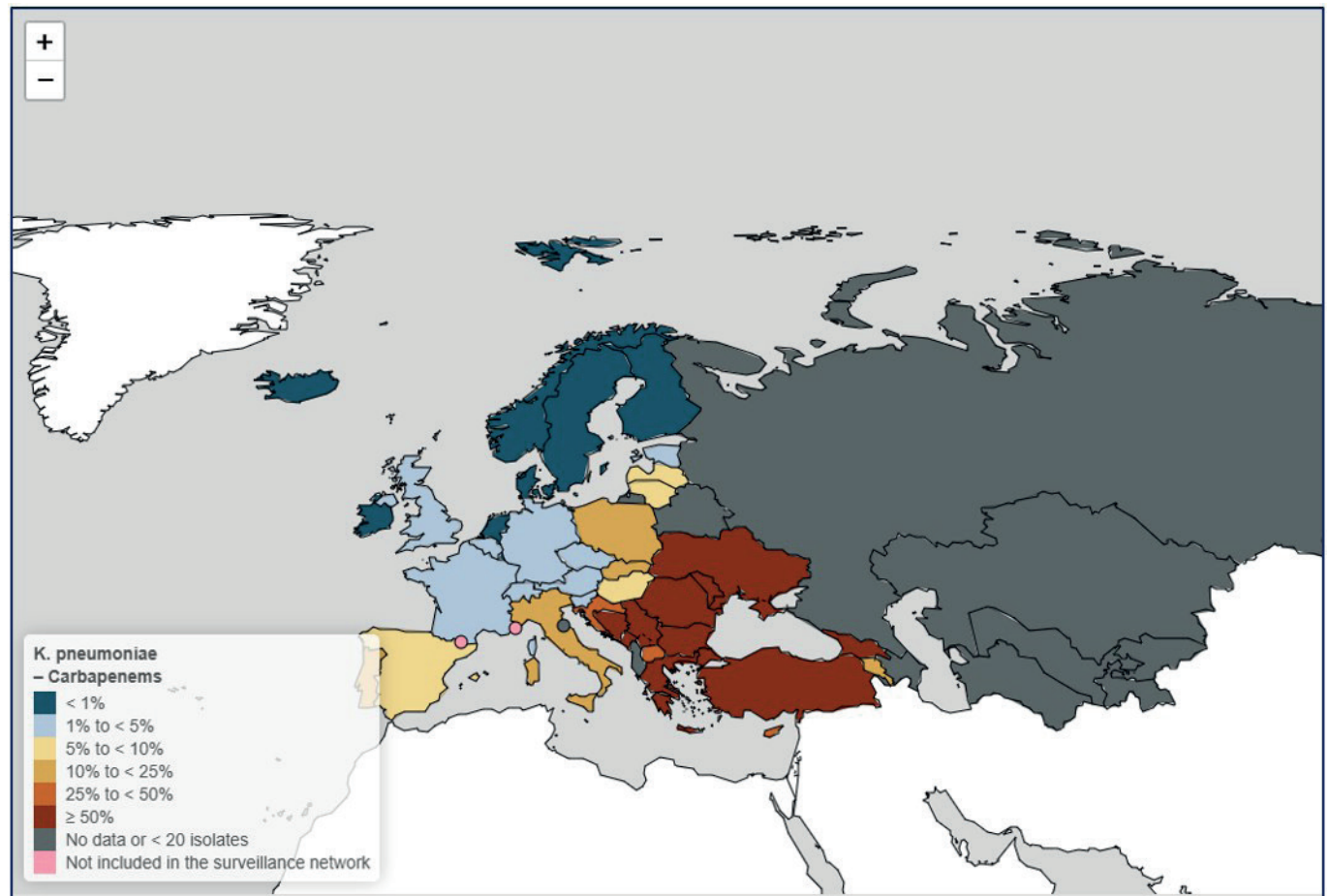
Üçüncü kuşak sefalosporinler grubu sefotaksim, seftriakson ve seftazidimden oluşmaktadır.

Karbapenem grubu imipenem ve meropenemden oluşur.

Florokinolon grubu siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasinden oluşur.

Aminoglikozit grubu gentamisin ve tobramisininden oluşur.

Çoklu ilaç direnci, florokinolonlara, 3. kuşak sefalosporinlere ve aminoglikozitlere direnç olarak tanımlanmıştır.



Şekil 2. İnvaziv *K.pneumoniae* izolatlarında karbapenem direnci (EARS-Net-CAESAR Net 2024)

Pseudomonas aeruginosa

İnvaziv *P.aeruginosa* izolatlarında son beş yılda tüm antibiyotik gruplarında direnç artışı saptanmış olup, 2024 yılında karbapenem direnci %42 bulunmuştur (Tablo 3, Şekil 3).

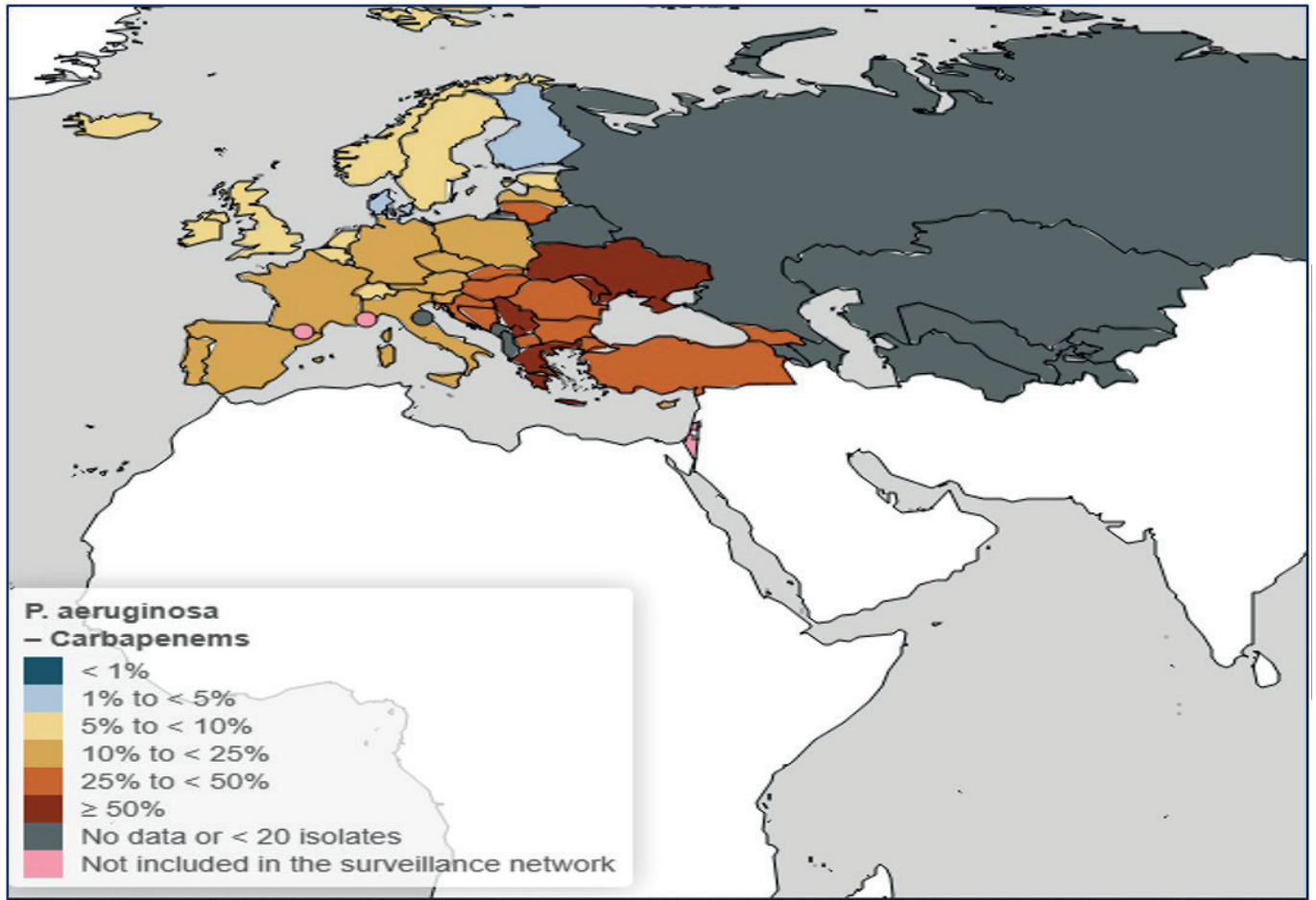
Tablo 3. İnvaziv *P. aeruginosa* izolatlarında antibiyotik direnç yüzdeleri UAMDS-CAESAR (2020-2024)

<i>P. aeruginosa</i>	2020		2021		2022		2023		2024	
Antibiyotik	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)
Piperasilin-tazobaktam	1365	32	1744	32	1609	35	1921	40	2137	40
Seftazidim	1468	27	1702	28	1600	27	1967	34	2151	36
Karbapenemler	1547	36	1700	39	1671	36	1985	41	2125	42
Florokinolonlar	1503	31	1716	33	1662	30	1975	34	2148	35
Aminoglikozit (tobramisin)	769	16	1057	18	1042	15	715	22	752	21
Çoklu ilaç direnci	672	28	941	28	971	26	676	33	726	33

Karbapenem grubu imipenem ve meropenemden oluşur.

Florokinolon grubu siprofloksasin ve levofloksasinden oluşur.

Çoklu ilaç direnci; piperasilin-tazobaktam, seftazidim, karbapenemler, florokinolonlar ve aminoglikozit gruplarından 3 veya daha fazla gruba direnç varlığı olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3. İnvaziv *P.aeruginosa* izolatlarında karbapenem direnci (EARS-Net-CAESAR Net 2024)

Acinetobacter spp.

İnvaziv *Acinetobacter* spp. izolatlarında ise 2024 yılında karbapenem direnci %90 bulunmuştur (Tablo 4, Şekil 4).

Tablo 4. İnvaziv *Acinetobacter* spp. izolatlarında antibiyotik direnç yüzdeleri UAMDS-CAESAR (2020-2024)

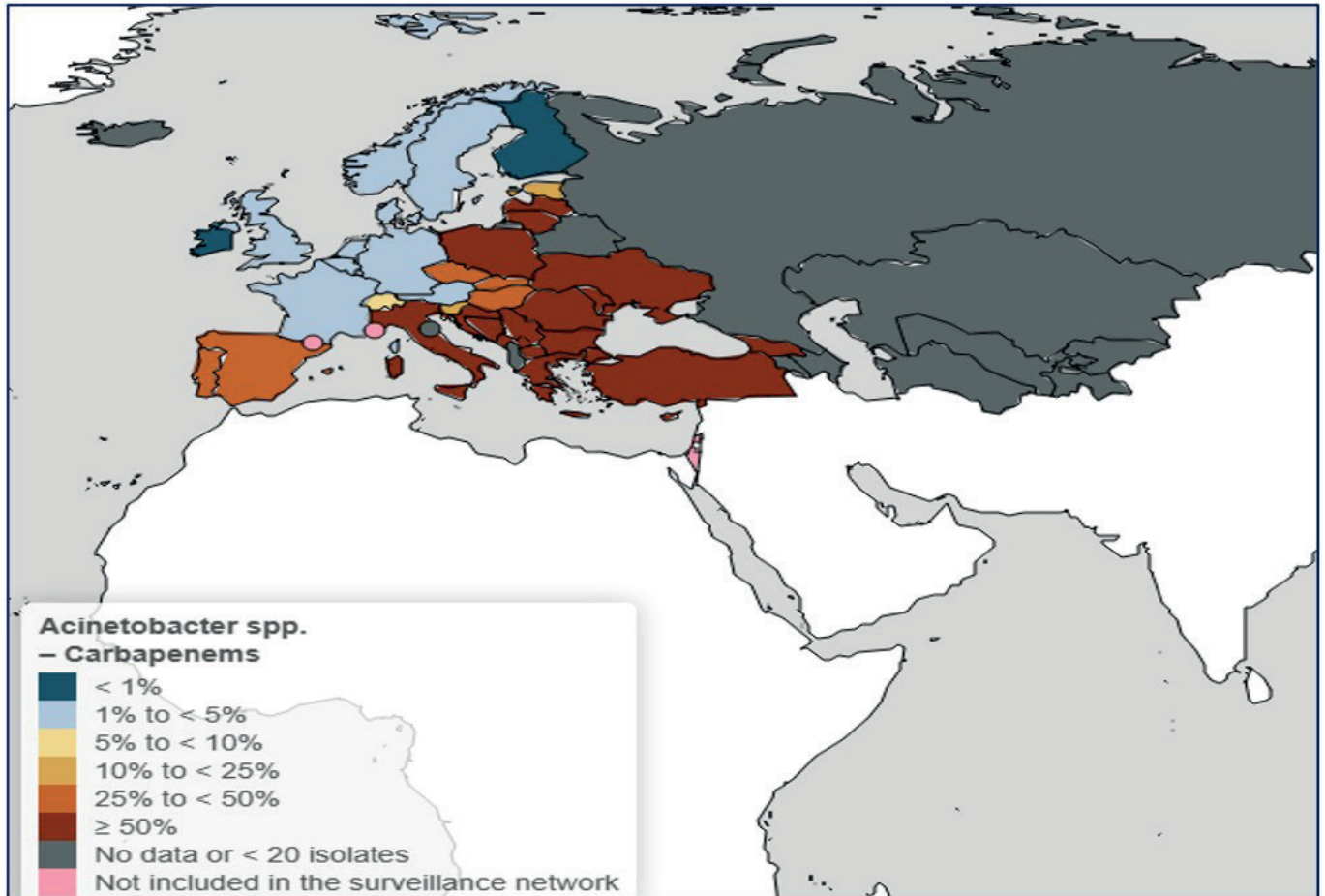
<i>Acinetobacter</i> spp.	2020		2021		2022		2023		2024	
Antibiyotik	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)	Sayı	R (%)
Karbapenemler	3162	93	3258	93	2703	91	3042	91	2584	90
Florokinolonlar	3061	94	3210	95	2683	91	3018	91	2552	90
Aminoglikozitler	3114	86	3381	85	2426	83	1558	87	1426	82
Çoklu ilaç direnci	3036	85	3067	85	2404	82	1536	86	1414	80

Karbapenem grubu imipenem ve meropenemden oluşur.

Florokinolon grubu siprofloksasin ve levofloksasinden oluşur.

Aminoglikozit grubu gentamisin ve tobramisininden oluşur.

Çoklu ilaç direnci, karbapenemlere, florokinolonlara ve aminoglikozidlere direnç olarak tanımlanmıştır.



Şekil 4. İnvaziv *Acinetobacter* spp. izolatlarında karbapenem direnci (EARS-Net-CAESAR Net 2024)

Sonuç olarak, ülkemizde hastanelerde özellikle sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenlerde karbapenem direncinin yüksek seyretmesi, tedavi seçeneklerini ciddi ölçüde kısıtlayarak morbidite ve mortalite oranlarında belirgin artışa yol açmaktadır. Direncin kontrol altına alınabilmesi için ulusal düzeyde süzveyans programlarının güçlendirilmesi, antimikrobiyal yönetim uygulamalarının yaygınlaştırılması, invaziv girişim ve yoğun bakım süreçlerinde enfeksiyon kontrol önlemlerinin eksiksiz uygulanması ve karbapenem direncinin saptanmasına yönelik laboratuvar test kapasitelerinin artırılması büyük öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance, 17 May 2024-Report
2. Süzük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, et al. Türkiye’de 2019 yılı içinde izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz epidemiyolojisi. Mikrobiyol Bul. 2021;55(1):1-16. <https://doi.org/10.5578/mb.20124>
3. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Süzveyans (UAMDS) Ağı 2022-2023 Yıllık Raporu, SB. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı, Ankara -2025
4. 2024 AMR Data Now Available on WHO European Region Dashboard, 29.11.2025 <https://whoamrdashboard.shinyapps.io/WHO-AMR-Dashboard/>

Antibiyotik duyarlılık testlerinin güvenilirliğinde besiyeri kalite kontrolünün yeri



Doç. Dr. Serap Süzük Yıldız

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

Enfeksiyon hastalıklarının yönetilmesi ve hastaların tedavi edilmesinde mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılan antibiyotik duyarlılık testleri (ADT) önemlidir. Antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçlarının doğruluğu sadece analitik süreçler değil aynı zamanda kullanılan besiyeri ve antibiyotik disklerinin, şeritlerin kalitesi ile de yakından ilişkilidir. Antibiyotik disklerinin saklanması, kontrolü gibi bilgiler bir önceki ADTS Bülteninde sizlerle paylaşılmıştır. Bu sayıda, besiyeri kalite kontrolü ve European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri ile ilgili bilgiler sunacağız.

Standartlara uymayan bir besiyerinde antibiyotiklerin difüzyonunda farklılıklar oluşabilir; bakterinin üremesinde engeller olabilir ya da bu durumlar zon çaplarının hatalı ölçülmesine neden olabilir. Tüm bu durumlar yanlış tedaviye neden olarak, hasta güvenliğini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu nedenlerle, besiyeri kalite kontrolü, mikrobiyoloji laboratuvarlarının ihmal etmemesi gereken bir uygulamadır.

Besiyeri, bakterinin üremesini sağlayan ve antibiyotik difüzyonuna izin veren fiziksel ve kimyasal bir ortamdır. Besiyerinin kalınlığı, kan kaynağı, pH, nem, içerisindeki β -NAD gibi faktörler, ADT sonuçlarının tutarlılığı üzerinde belirleyici rol oynar.

Besiyeri kalite kontrolünün yalnızca teknik bir işlem değil, sonuçların klinik güvenilirliği için de bir zorunluluk olduğu unutulmamalıdır. Kalite kontrolü yapılmayan bir besiyeri ile yapılan antibiyotik duyarlılık testi yanlış duyarlılık sonuçlarına, tedavi başarısızlıklarına, epidemiyolojik verilerin kalitesinin bozulmasına neden olabilir. Mikrobiyoloji laboratuvarı her yeni lot, her yeni üretim serisi için kalite kontrol çalışmalarını yapmalı ve sonuçları kayıt altına almalıdır. Bu amaçla hem EUCAST hem de The Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI), kalite kontrol suşları ile kalite parametrelerinin kontrol edilmesini önermektedir. Örneğin Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 kullanımı, besiyerinin üretme, hemoliz ve difüzyon kalitesini göstermektedir. Sıklıkla Escherichia coli ATCC 25922, Staphylococcus aureus ATCC 25923, Haemophilus influenzae ATCC 49247 rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılan kalite kontrol suşlarıdır.

Besiyeri kalite kontrolündeki temel unsurlar:

Besiyerinin bakteri üretme özelliği

Besiyeri, bakterilerin yeterli düzeyde üremesini, varsa hemoliz özelliklerini açıkça ortaya koymalıdır.

Besiyeri Kalınlığı

Besiyerinin kalınlığı $4.0 \text{ mm} \pm 0.5 \text{ mm}$ olmalıdır. Kalınlığın az olması zon çaplarının daha geniş, kalın olması ise zon çaplarının daha dar olmasına neden olabilir. Bu da bakteri antibiyotik arasındaki duyarlılık kategorisinin değişmesine neden olabilir.

Besiyeri pH değeri

Besiyerinin pH'sı ADT etkileyen önemli bir faktördür ve pH kaymaları özellikle aminoglikozitler ve makrolidlerde duyarlılık sonucunun değişmesine neden olabilir. Mueller Hinton agar için pH 7.2-7.4 arasında olmalıdır.

Sterilite Kontrolü

Her üretimde ya da lot değiştiğinde sterilite kontrolü yapılmalıdır. Kontamine olmuş besiyerleri duyarlılık sonuçlarının yanlış yorumlanmasına neden olabilir.

Besiyeri kaynaklı sorunlar ve duyarlılık test sonucunda neden olabileceği sorunlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Besiyeri kaynaklı sorunlar ve duyarlılık testi üzerindeki etkisi

Sorun	Olası Neden	Antibiyotik duyarlılık testi üzerindeki etkisi
Yetersiz üreme	Besiyeri bozulmuş olabilir, besin değeri düşmüş olabilir	Duyarlılık sonuçlarında yanlışlık
Aşırı hemoliz	Besiyeri içerisindeki kanın kalitesi bozulmuş olabilir	Zon kenarları yeterince okunamaz
Kurumuş agar	Saklama koşullarına uyulmaması	Olması gerekenden daha küçük zonlar
Aşırı nemli agar	Kullanım sırasında yoğuşma olması	Olması gerekenden daha büyük zonlar
MH-F'da β -NAD eksikliği	Besiyeri üretme özelliğinin azalması/yok olması	<i>Haemophilus spp.</i> ADT'de hatalar
MH-F'da kullanılan kandaki farklılık	At ya da koyun kanı kullanılması	Hemoliz değişir, zon çapı okuma hataları olur

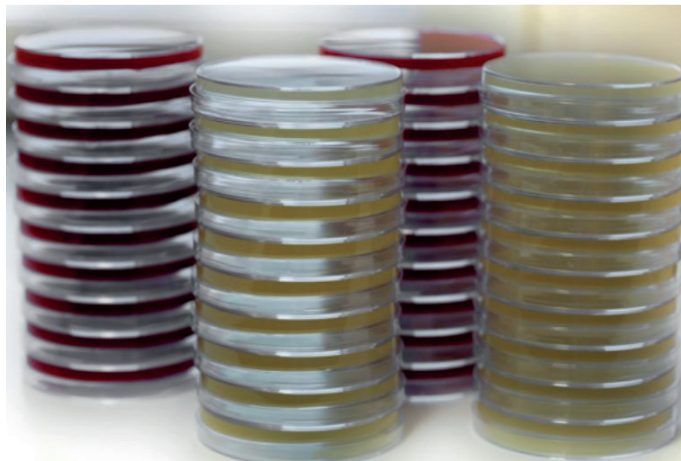
Besiyeri kalite kontrol sonuçları tüm laboratuvarlar tarafından yapıp kayıt altına alınmalıdır; ulusal bir veri haline getirilmesi önemlidir. Bu şekilde tedarikçi kaynaklı sorunların ve saklama koşullarındaki sorunların izlenebilirliği sağlanabilir.

Besiyeri kalite kontrolü, ADT'nin doğruluğunun temel belirleyicisidir. EUCAST'ın güncel yönlendirmelerine göre, güç üreyen bakteriler dışındaki tüm bakterilerin antibiyotik duyarlılık testlerinde Mueller Hinton Agar (MH-A) kullanılması önerilirken, güç üreyen bakteriler için at kanı ve β -NAD içeren Mueller Hinton Fastidious (MH-F) kullanılması önerilmektedir. Rutin antibiyotik duyarlılık testlerinin çalışılmasında MH-F'un temininde yaşanan sorunlar, at kanının ve β -NAD bulunamaması ile ilgili sorunlardan dolayı Eylül 2025'de EUCAST bir açıklama yayınlamıştır:

EUCAST, MH-F'yi güç üreyen bakteriler için altın standart kabul etmeye devam ederken, %5 Koyun kanlı Mueller Hinton (MH-S)'nin çoğu tür için uygun olduğunu ancak her laboratuvarın MH-S'yi kendisinin doğrulaması gerektiğini vurgulamaktadır.

EUCAST, MH-F ve MH-S besiyerlerini sistematik olarak karşılaştırmış ve bu besiyerlerinin birbirinin yerine kullanılıp kullanılamayacağını incelemiştir. MH-F, içerik olarak %5 defibrine at kanı ve β -NAD içerir bu özellikteki besiyeri *Haemophilus spp* üremesini sağlar. Buna karşılık MH-S, %5 defibrine koyun kanı içerir ancak β -NAD içermez; dolayısıyla MH-S, belirtilmiş miktarda β -NAD eklenmedikçe *Haemophilus spp.*'nin üremesini sağlayamaz. Yapılan değerlendirmelerde iki besiyeri arasındaki farklar küçüktür ve EUCAST aşağıdaki sonuçlara karar vermiştir:

1. MH-F daha fazla türün (özellikle *Haemophilus* spp.) üremesini sağladığı için, EUCAST, özellikle aksi belirtilmedikçe güç üreyen organizmaların disk difüzyonunda MH-F'yi standart EUCAST besiyeri olarak kabul etmeye devam edecektir. Bu durum, web sitesindeki yöntemler bölümünde ve klinik sınır değer tablolarındaki tür sekmelerinin üst kısmında yer alacaktır. MH-F agar plaklarının hazırlanması için bakınız: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/media_preparation
2. Neredeyse tüm güç üreyen bakteri türleri (*Haemophilus* spp. dışında) ve antibiyotik kombinasyonunda MH-S, MH-F yerine kullanılabilir. MH-S agar plakları %5 defibrine koyun kanı içermeli ve MH-F ile aynı besiyeri kalınlığına (4.0 mm, ± 0.5 mm) sahip olmalıdır. Ne var ki, EUCAST MH-S'yi MH-F kadar kapsamlı şekilde doğrulama çalışması yapmayacaktır. MH-S'nin MH-F yerine kullanılması durumunda, besiyerinin kalite kontrolü ve kullanılabilirliği ile ilgili doğrulama kullanıcı laboratuvar sorumluluğundadır. Bu, doğrulama öncelikle kalite kontrol suşları ile yapılmalıdır, ayrıca yerel dağılımların EUCAST tarafından belirlenen dağılımlar ile karşılaştırılması gerekir.
3. MH-S, MH-F yerine kullanıldığında, EUCAST disk difüzyon yönteminin diğer tüm kurallarına (örneğin inokulum hazırlığı, plak inokülasyonu, disklerin yerleştirilmesi, disk potansları, inkübasyon ve zon çaplarının okunması) uyulmalıdır.
4. MH-S besiyerindeki zon çaplarının okunması, güç üreyen bakteriler için EUCAST standart okuma önerilerine uygun yapılmalıdır; tek istisna, A, B, C ve G grubu *Streptococcus* spp. ile trimetoprim-sülfametoksazol içindir. Bu durumlarda, zon içindeki üreme göz ardı edilmeli ve dış zon kenarı okunmalıdır.
5. EUCAST, Ulusal Antibiyotik Duyarlılık Testi Komitelerinin (Türkiye için Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, ADTS Çalışma Grubu) MH-F ve MH-S'nin ulusal düzeyde bulunabilirliği ve karşılaştırmalı maliyetleri konusunda katkıda bulunmalarını teşvik etmektedir. Ulusal komiteler testlerin koordinasyonu ve sorun gidermede kullanıcılara yardımcı olmalıdır. Ulusal komiteler ulusal düzeyde MH-F veya MH-S önerme kararı alabilir. Kullanıcıların, yerel olarak temin edilen MH agar ve disklerini kullanarak MH-S'nin daha fazla karşılaştırmasını ve doğrulamasını yapmaları ve karşılaşılan sorunları EUCAST'a bildirmeleri konusunda teşvik etmektedir.
6. EUCAST, MH-F'de test edilen her yeni bakteri veya antibiyotik için MH-S üzerinde paralel ancak daha az kapsamlı bir doğrulama yapacak ve iki besiyeri arasında önemli uyumsuzlukların olup olmadığını değerlendirecektir.
7. MH-S kullanımında ortaya çıkan ve EUCAST tarafından doğrulanan sorunlar, EUCAST web sitesinde uyarı olarak verilecektir: <https://www.eucast.org/ast-of-bacteria/warnings>



Şekil 1. Antibiyotik duyarlılık testlerinde kullanılan besiyerleri (https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/disk_test_documents/2025/Slide_show_v_13.0_EUCAST_Disk_Test_2025.pdf)

Kaynaklar

1. EUCAST disk diffusion method manual Version 13.0, January 2025
2. Reading guide for disk diffusion method Version 11.0, January 2025
3. Media preparation for EUCAST disk diffusion testing and for determination of MIC values by the broth microdilution method
4. Susceptibility testing of fastidious organisms - is there an alternative to MH-F?
5. Quality control document for disk diffusion of aerobic and anaerobic bacteria.

Bir olgumuz var



Gökhan Kırbaş¹, Deniz Işık¹, Zeynep Ceren Karahan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Haemophilus influenzae üretriti: Nadir bir olgu ve dikkat çeken beta-laktam direnci

Giriş

Üretra mukozasının enflamasyonu ile karakterize bir klinik sendrom olan üretrit, üretral akıntı, dizüri, üretral kaşıntı ya da yanma gibi belirtilerle kendini gösterir. Etiyolojisi hem cinsel yolla geçen mikroorganizmaları (özellikle *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis*) hem de enterik bakteriler, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* ve *Ureaplasma* türleri gibi diğer bakterileri, virüsleri (Herpes simpleks virus-1/2, Adenovirus gibi) ve irritan/kimyasal maddelerle teması kapsar. Üretrit tanısı için üretral sürüntü örnekleri ve/veya ilk akım/ön idrar örneği incelenmelidir. Etiyolojide *N. gonorrhoeae* saptanan üretritler gonokokkal üretrit, diğer etkenlere bağlı olanlar non-gonokokkal üretrit şeklinde tanımlanabilir¹.

Haemophilus influenzae gram negatif kokobasil görünümünde, fakültatif anaerobik bir bakteridir ve Pasteurellaceae ailesine üyedir. Üremek için faktör X (hemin) ve faktör V (NAD) gereksinimi duyan nazlı bir bakteridir. Bu nedenle klinik örneklerden üretilmesinde çikolata agar en uygun besiyeri olup, standart kanlı agarda yalnızca *Staphylococcus aureus* ile birlikte ekildiğinde *S. aureus* kolonilerinin etrafında (satellit/uydu/süt anne fenomeni) üreyebilir. *H. influenzae*, kapsüllü (tiplendirilebilir) ve kapsülsüz (tiplendirilemeyen) suşlar olarak iki gruba ayrılır. Kapsüllü suşlar (örn. tip B) daha virülandır ve özellikle aşılanmamış çocuklarda menenjit, epiglottit ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlara neden olur. Kapsülsüz suşlar genellikle otitis media, sinüzit, bronşit ve pnömoni gibi lokalize enfeksiyonlara yol açar^{2,3}.

Non-gonokokkal üretrit olarak değerlendirilen hastaların büyük bir kısmında (%50) etiyolojik etken olan mikroorganizma saptanamamaktadır⁴. *H. influenzae* ve *Mycoplasma penetrans*'ın da non-gonokokkal üretrit ve idiyopatik üretritlerle ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur⁵.

Bu olgu sunumunda, üretral akıntı kültüründe etken olarak *H. influenzae* saptanan 22 yaşında bir erkek hastanın klinik izlem ve tedavi süreçleri değerlendirilmiştir.

Olgu Özeti

22 yaşında erkek hasta üretral meatus çevresinde ağrı, dizüri ve beyaz renkli akıntı yakınması ile Üroloji Polikliniği'ne başvurdu. Hastanın anamnezinden tek ve kadın partneri olduğu ve birkaç gün öncesinde oral seks öyküsünün olduğu öğrenildi.

Hastanın fizik muayenesinde vital bulguları stabil idi, sistem muayeneleri normaldi, ateşi 37 °C olarak ölçüldü. Hastanın eklem muayenesinde ağrı ve hassasiyet saptanmadı. İç çamaşırında beyaz renkte akıntı görüldü.

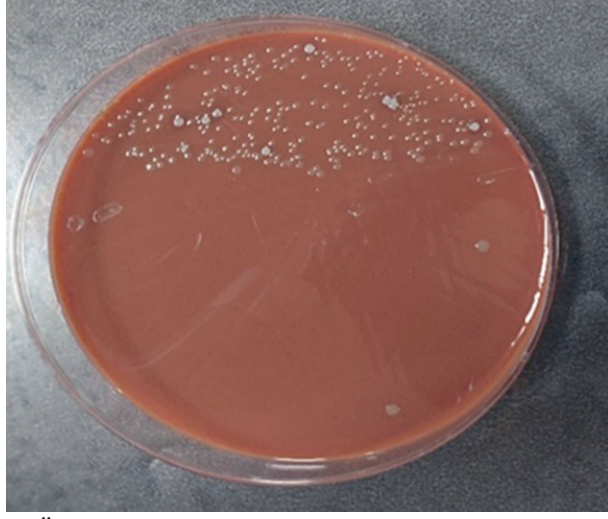
Hastadan orta akım idrar örneği ve üretral sürüntü örneğinden üretral akıntı kültürleri istendi. Ön idrar örneğinden genital sistem enfeksiyon etkenlerini saptamaya yönelik mütipleks PCR paneli ve tam idrar tetkiki (TİT) istendi. Hastanın TİT sonuçları, yüksek lökosit esteraz düzeyi ve idrarda lökosit varlığı dışında normal olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaya ait tam idrar tetkiki sonuçları

Bulanıklık	Berrak
Renk	Açık sarı
Dansite	1.020
pH	5,5
Protein	Negatif
Glukoz	Negatif
Keton	Negatif
Bilirubin	Negatif
Kan (hemoglobin+miyogloblin)	Negatif
Nitrit	Negatif
Ürobilinojen	Normal
Lökosit esteraz	500 hücre/µL
Lökosit	13

Kültür için gönderilen orta akım idrar örneği, bölmeli %5 koyun kanlı "agar/urine CHROMagar" a (BD Diagnostics, ABD) ekildi ve 37 °C'de aerobik ortamda bir gece inkübe edildi. Yirmi saatlik inkübasyon sonunda kültürde üreme olmadı.

Hastanın üretral sürüntü örneği laboratuvara kabulünde Gram boyama ile incelendi. Yapılan incelemede x100 büyütmede her alanda 1-2 epitel hücresi, 8-10 polimorfonükleer lökosit görüldü; X1000 büyütmede mikroorganizma izlenmedi. Kültür için örnek bölmeli %5 koyun kanlı agar/MacConkey agar (Kalibre, Türkiye) ve çikolata agara (BD Diagnostics, ABD) ekildi. Kanlı agar/MacConkey agar bölmeli besiyeri normal atmosferde, çikolata agar besiyeri %5 CO₂ içeren kapnofilik atmosferde 37 °C'de günlük kontrollerle iki gün süreyle inkübe edildi. Kanlı agar ve MacConkey agarda herhangi bir üreme olmazken çikolata agarda orta düzey gri-şeffaf koloniler ve az düzey iri beyaz koloniler görüldü. Koloniler MALDI-TOF MS (Bruker MALDI Biotyper® CA System, ABD) ile sırasıyla *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus epidermidis* olarak tanımlandı. *S. epidermidis*, distal üretral flora elemanı olarak değerlendirildi.



Şekil 1. Üretra kültüründe çikolata agarda görülen koloniler

H. influenzae kolonileri beyin kalp infüzyonu agar üzerinde X, V ve XV diskleri ile doğrulandı. XV diski çevresinde ve X-V disklerinin birbirine bakan yüzleri arasında üreme olduğu görüldü. *H. influenzae* izolatu serolojik analizler sonucunda "tiplendirilemeyen" olarak değerlendirildi.



Şekil 2. Beyin kalp infüzyonu agarda X, V, XV diskleri

SORU: Bu hastada non-gonokokkal üretrit etkeni *H. influenzae* olabilir mi?

YANIT: Evet. Non-gonokokkal üretritlerin önemli bir bölümünde etken saptanamadığı bilinmektedir. Literatür verileri, bu olgularda *H. influenzae*'nin göz ardı ediliyor olabileceğini göstermektedir.

SORU: Üretrit etkenleri arasında *H. influenzae* neden gözden kaçabilir?

YANIT: *H. influenzae* üremek için X (hemin) ve V (NAD) faktörlerine gereksinim gösterir; bu nedenle standart kanlı agar veya MacConkey agar gibi besiyerlerinde üremez, ancak çikolata agarda CO₂'li ortamda üretilebilir. Bu nedenle ön idrar kültürlerinde saptanamaz. Çikolata agarda üreyen kolonileri morfolojik olarak *N. gonorrhoeae* kolonilerinden ayırmak güç olabilir. Ayrıca tanımlama için kolonilerden yapılan oksidaz testi de pozitif bulunduğu, akla gelmediği ve Gram boyama yapılmadığı takdirde rutin tanı testleri ile yanlışlıkla *N. gonorrhoeae* olarak tanımlanabilir. Etken olarak akla gelmemesi durumunda flora elemanları arasında gözden kaçabilir. Bu da tanının gecikmesine, atlanmasına veya yanlış tanı konmasına neden olabilir.

Hastanın kültür sonucu "Orta düzey *H. influenzae* ve az düzey distal üretral flora elemanları üredi. *H. influenzae* nadiren üriner ve genital enfeksiyonlarda etken olabilir. Antibiyotik duyarlılık test sonucunu klinik uyum ile değerlendiriniz." şeklinde bildirildi ve izolat antibiyotik duyarlılık testine alındı. Hastanın ön idrar örneğinden çalışılan ve *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Treponema pallidum*, HSV-1, HSV-2 ve *Candida albicans* hedeflerini içeren multipleks PCR analizi (careGENE STD-12 detection kit, AccessBio, USA) sonucu negatif olarak bildirildi.

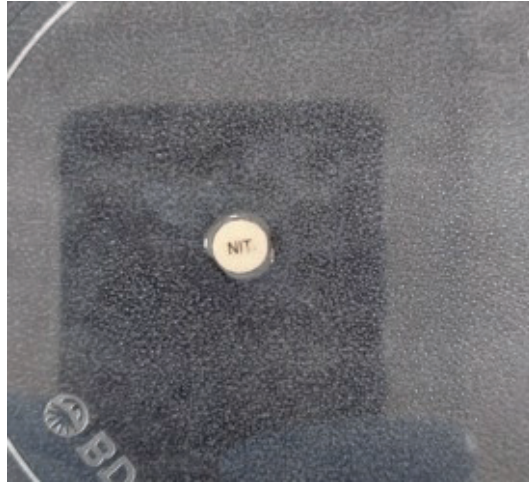
H. influenzae izolatına EUCAST 2025 rehberi⁶ önerileri doğrultusunda disk difüzyon testi ile antibiyotik duyarlılık testi uygulandı (Tablo 2).

Tablo 2. *H. influenzae* izolatında disk difüzyon testi sonuçları

Antibiyotik adı	Zon çapı (mm)	Duyarlılık kategorisi
Penisilin tarama (1U)	10	Dirençli
Ampisilin (2 µg)	13	Dirençli
Amoksisilin-klavulanat (2µg-1µg)	10	Dirençli
Sefiksim (5 µg)	24	Dirençli
Sefotaksim (5 µg)	24	Dirençli
Sefuroksim (30 µg)	24	Dirençli
Sefepim	30	Duyarlı (TBA)
İmipenem (10 µg)	23	Duyarlı
Meropenem (10 µg)	23	Duyarlı
Tetrasiklin (30 µg)	28	Duyarlı
Trimetoprim-sulfametoksazol	26	Duyarlı
Siprofloksasin (5 µg)	34	Duyarlı
Levofloksasin (5 µg)	34	Duyarlı

TBA: Teknik belirsizlik alanı

Nitrosetin diaki kullanılarak izolatın β -laktamaz $\mathfrak{u}$ retimi değerlendirildi ve test sonucu negatif bulundu (Şekil 2).



Şekil 3. Nitrosetin diaki ile β -laktamaz $\mathfrak{u}$ retimini değerlendirilmesi

SORU: Bu hastadaki antibiyotik direnç profiline göre izolatın fenotipi ve altında yatan direnç mekanizması ne olabilir?

YANIT: Penisilin tarama testinin pozitif olması ve amoksisilin–klavulanata direnç; β -laktamaz negatifliği ile birlikte değerlendirildiğinde PBP3 mutasyonlarının eşlik ettiği bir Beta-Laktamaz Negatif, Ampisilin Rezistan (BLNAR) fenotipini düşündürmektedir (AYRINTILI AÇIKLAMA İÇİN TARTIŞMAYA BAKINIZ.)

SORU: Bu izolatta disk difüzyon testi (DDT) ile değerlendirilen hangi antibiyotiklerin duyarlılık sonucu bildirilmeden önce MİK belirlenerek klinik duyarlılık kategorisi belirlenmelidir?

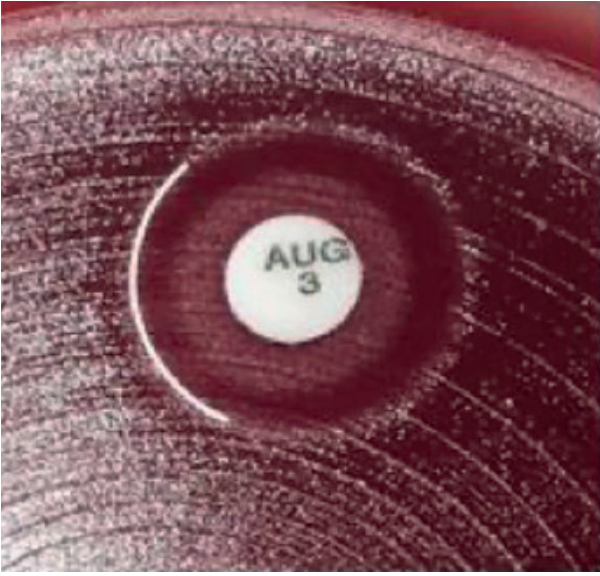
YANIT: Penisilin tarama testi pozitif ve β -laktamaz testi negatif bulunan *H. influenzae* kökenlerinde sefepim, sefpodoksim ve imipenemin DDT ile duyarlı bulunması durumunda MİK belirlenerek klinik sınır değerlere göre yorumlanması gereklidir. Bu izolat için sefepim ve imipenem duyarlılık sonucu bildirilmeden önce MİK değeri belirlenmelidir.

SORU: Florokinolonlar için rapora açıklama eklemek gerekir mi?

YANIT: Nalidiksik asit tarama testi yapılmış ve sonuç "negatif" (nalidiksik aside duyarlı) bulunmuştur. Ayrı ayrı test edilmemiş olsaydı bile bu hastada siprofloksasin ve levofloksasin "duyarlı" olarak bildirilebilirdi. Bu nedenle, bu izolat için sonuç raporuna açıklama eklemeye gerek yoktur. Bununla birlikte, nalidiksik asit tarama testi "pozitif" (nalidiksik aside dirençli) bulunmuş olsaydı siprofloksasin ve levofloksasin için duyarlı olarak bildirilmesi ancak tedavi sırasında direnç gelişebileceğine ilişkin bir açıklama eklenmesi gerekirdi.

SORU: DDT ile penisilin tarama testi yapılırken β -laktamların zon çapının değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken bir özellik var mıdır?

YANIT: Evet. Diskin hemen çevresindeki $\mathfrak{u}$ remeler göz ardı edilerek belirgin inhibisyon zonunun çapı ölçülmelidir (Şekil 3).



Şekil 4. *H. influenzae* ve β -laktam antibiyotiklerin inhibisyon zonları

İzolatin imipenem ve sefepim duyarlılığını belirlemek için Mueller-Hinton F agarda gradiyent şerit test (Etest, BioMérieux, Fransa) ile MİK saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. İzolatın imipenem ve sefepim için gradiyent şerit test yöntemi ile saptanan minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri

Antibiyotik	MİK (mg/l)	Duyarlılık kategorisi
İmipenem	2	Duyarlı
Sefepim	1	Dirençli

Hastane kayıtlarından hastaya ampirik olarak fosfomisin ve sefuroksim reçete edildiği, 2 hafta sonra kontrole gelen hastanın şikayetlerinin geçtiği öğrenildi. Kontrol için hastadan idrar ve üretral sürüntü örnekleri alınarak kültür istemi yapıldı. Her iki kültür de kanlı agar, MacConkey agar ve çikolata agara ekildi. Tüm kültürler 37°C'de inkübe edildi. Kanlı ve MacConkey agar besiyerleri normal atmosferde, çikolata agar besiyerleri %5 CO₂'li etüvde inkübe edildi, 48 saat inkübasyon sonunda kültürlerinde herhangi bir üremeye rastlanmadı.

SORU: Sefuroksime dirençli olmasına karşın klinik yanıt nasıl açıklanabilir?

YANIT: Sefuroksimin yaklaşık %90'ının böbreklerden atılması nedeniyle üriner sistem dokularında yüksek ilaç konsantrasyonuna ulaşması, eş zamanlı verilen fosfomisinin sefuroksim ile sinerjik etki göstermesi, bu hastada tedavinin başarı ile sonuçlanmasına neden olmuştur⁷.

Tartışma

Bu olgu sunumu, özellikle genital-oral temas öyküsü olan, genç ve bağışıklık sistemi normal erkeklerde *H. influenzae*'nin üretrit etkeni olabileceğini gösteren literatüre katkı sağlamaktadır.

H. influenzae esas olarak üst solunum yollarının kommensal florasında bulunur, ancak genital-oral temas yoluyla genitoüriner sisteme bulaşabileceği ve enfeksiyon etkeni olabileceği bilinmektedir⁸. Bu durum özellikle erkek erkeğe seks öyküsü olan bireylerde ve heteroseksüellerde oral seks öyküsü olanlarda bildirilmiştir⁹. Bakterinin virülans faktörleri —özellikle adezinler, piluslar ve IgA1 proteazları— genital mukozaya tutunmayı kolaylaştırmakta ve etkenin bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlayan biyofilm oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Olgumuzun oral seks hikayesinin olması, gerek konvansiyonel kültür gerekse moleküler analizlerde başka bir etkenin saptanmaması, *H. influenzae*'nin hastadaki klinik tablodan sorumlu etken olma olasılığını güçlendirmektedir.

Önceki raporlar, *H. influenzae*'nin X (hemin) ve V (NAD) faktörlerine bağımlı olması nedeniyle çoğu mikrobiyoloji laboratuvarında standart besiyerlerinde üretilemediğini ve bu nedenle sıklığının olduğundan düşük tahmin edildiğini göstermektedir. Bir çalışmada *H. influenzae*'nin non-gonokokkal üretrit olgularında %27 oranında saptandığı belirtilmektedir⁵. Üretral akıntı örneklerinin yanında kliniği uygun hastalardan alınan ön idrar örneklerinin de çikolata agara ekilerek uygun koşullarda inkübe edilmesi bu olguların tanısında yardımcı olabilir.

Bu olguyu karmaşıklaştıran bir diğer faktör izolatin antibiyotik direncidir. Olguda izole edilen *H. influenzae*; ampisilin, amoksisilin-klavulanat, sefuroksim ve üçüncü kuşak sefalosporinler dahil olmak üzere birçok β -laktam antibiyotiğe dirençli, sadece karbapenemlere, tetrasikline, trimetoprim-sülfametoksazole ve florokinolonlara duyarlıydı. Bu direnç profili, dünya genelinde β -laktamaz üretimi ve PBP3 mutasyonlarına bağlı olarak artan direnç oranları ile uyumludur¹¹. Literatürde, EUCAST yöntemine göre sefuroksim (30 μ g) diskinin özellikle PBP3 mutasyonlu *H. influenzae* suşlarını yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırt edebildiği bildirilmiş olup, olgumuzdaki sefuroksim direnci de bu fenotipik direnç paterni ile uyumludur¹¹. Hastaya antibiyotik duyarlılık test sonucundan önce ampirik olarak fosfomisin ve sefuroksim reçete edilmiş, sefuroksime direnç saptanmasına rağmen klinik iyileşme sağlanmıştır. Fosfomisin, birçok antibiyotik ile sinerji göstermesi nedeniyle özellikle çoklu ilaca dirençli kökenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için kombinasyon rejimlerine eklenen bir antibiyotik olup Enterobacterales üyeleri ile gelişen enfeksiyonların yaklaşık üçte birinde sefalosporinlerle sinerji göstermektedir⁷. Literatürde, tip b *H. influenzae* ile enfekte edilen ve in-vitro olarak duyarlı bulunan antibiyotiklerle tedavi edilen farelerde, fosfomisinin penisilin, ampisilin, sefalosporinler, tetrasiklin ve kloramfenikolden daha etkili bulunduğu bildirilmiştir¹². Bir başka çalışmada *Haemophilus parainfluenzae* kaynaklı 36 üretrit olgusunun tedavisinde fosfomisin reçete edilip başarı sağlanmıştır¹³. Sunduğumuz olguda da ampirik başlanan fosfomisin tedavisi ile elde edilen klinik başarı, *H. influenzae* üretritlerinde de fosfomisin tedavisinin uygulanıp uygulanamayacağını da tartışmaya açmaktadır.

Haemophilus influenzae izolatlarında β -laktam grubu antibiyotiklere karşı direnci saptamak ve değerlendirmek laboratuvar açısından karmaşık olabilmektedir. Bir olgu raporunda, klinik karşılaştırma açısından EUCAST ve CLSI arasındaki önemli bir yöntemsel uyumsuzluk ortaya konmaktadır¹⁴. EUCAST v12 (2022), üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılık için oldukça koruyucu bir MİK değeri (0,125 mg/L) uygularken, CLSI M100-S31 (2021) çok daha yüksek bir eşik değeri (≤ 2 mg/L) kullanmaktadır. Aynı *H. influenzae* izolatı, EUCAST tarafından dirençli, CLSI tarafından ise duyarlı olarak tanımlanmakta ve bu durum tedavinin yönlendirilmesine doğrudan etki edebilmektedir. Bu ayrışma, sınır değerlerin belirlenme felsefelerindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır: EUCAST epidemiyolojik verileri dikkate alarak klinik sınır değerleri belirleme şeklinde daha ihtiyatlı bir yaklaşımı benimserken, CLSI yaygın olarak kullanılan dozlama varsayımlarına dayalı FK/FD modellemelerini esas almaktadır. Bu durum tedavi kararı verirken önemli sonuçlar doğurmaktadır. Klinisyenler sınır değerlerdeki MİK sonuçlarını enfeksiyonun ciddiyeti, penisilin tarama testi sonucu, BLNAR kökenlerinin yerel prevalansı ve — mevcutsa — genotipik veriler bağlamında yorumlamalıdır. Uygun tedavi edilemeyen genitoüriner sistem enfeksiyonlarında prostatit veya epididimoorşit gibi komplikasyonların gelişebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak bu olgu, özellikle genital-oral temas öyküsü olan ve yaygın patojenler açısından negatif sonuçlar alınan hastalarda *H. influenzae*'nin ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Kliniklerde zenginleştirilmiş kültür yöntemlerinin kullanılması ve geniş antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması, doğru tanı ve etkili tedavi açısından büyük önem taşımaktadır.

UZMAN KURALLARI HATIRLAYALIM: *Haemophilus influenzae* kökenleri için EUCAST uzman kuralları şöyle özetlenebilir:¹⁵

1. β -laktamlar

- Benzilpenisilin tarama testi β -laktamlara duyarlılık için gösterge olarak kullanılır.
- İndikatör antibiyotik: Benzilpenisilin (1U) disk difüzyon testi (tarama)
- Etkilenen antibiyotikler: Diğer β -laktamlar
- Kural: Tarama testi negatif (penisillin zon çapı ≥ 12 mm) ise: Klinik sınır değeri olan tüm β -laktamlar duyarlı olarak bildirilebilir. Benzilpenisilin tarama testi pozitif (penisillin zon çapı < 12 mm) ise: Sınır değer tablosundaki *H. influenzae* akış şeması izlenmelidir.
- Not: Benzilpenisilin direnci, *Haemophilus influenzae*'daki β -laktam antibiyotiklere dirençten sorumlu olabilecek tüm direnç mekanizmalarını (PBP mutasyonları ve/veya β -laktamaz) saptar, ancak bu mekanizmaları birbirinden ayırt etmez.

2. Florokinolonlar

- Bu grup için nalidiksik asit tarama testi, direnci saptamada daha güvenilirdir.
- İndikatör antibiyotik: Nalidiksik asit
- Etkilenen antibiyotikler: Tüm florokinolonlar
- Kural: Nalidiksik asit tarama testi negatif (zon çapı ≥ 23 mm) ise: Siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasine duyarlı olarak bildirilebilir. Nalidiksik asit tarama testi pozitif (zon çapı < 23 mm) ise: Siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasine dirençli olarak bildirilmeli veya ayrı ayrı duyarlılıkları belirlenmeli ve tedavi sırasında direnç gelişebileceğine ilişkin uyarıcı bir not eklenerek bildirilmelidir.
- Not: *H. influenzae*'da hedef topoizomeraaz mutasyonlarına bağlı azalmış duyarlılık, nalidiksik asit testlerinde daha güvenilir bir şekilde saptanır. Birinci basamak mutantları genellikle 0,125-1 mg/L arasında MİK değerleri gösterir.
- Bu bakteride yüksek düzeyli florokinolon direnci nadiren tanımlanmıştır; klinik önemine ilişkin kanıt bulunana kadar bu izolatlar dirençli olarak bildirilebilir.

3. Tetrasiklinler

- Doksisisiklin ve minosiklin sonuçları, tetrasiklin sonucuna göre değerlendirilir.
- İndikatör antibiyotik: Tetrasiklin
- Etkilenen antibiyotikler: Doksisisiklin ve minosiklin
- Kural: Tetrasikline duyarlı (zon çapı ≥ 25 mm) ise: Doksisisiklin ve minosiklin duyarlı olarak bildirilebilir. Tetrasikline dirençli (zon çapı < 25 mm) ise: Doksisisiklin ve minosikline dirençli olarak bildirilmeli veya her bir antibiyotiğin duyarlılığı ayrıca belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 2016; 27: 928-937. <https://doi.org/10.1177/0956462416648585>.
2. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 28th ed. McGraw Hill; 2023.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus influenzae* disease. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book)*. 2023. İnternet adresi: <https://www.cdc.gov/pinkbook/hcp/table-of-contents/chapter-8-haemophilus-influenzae.html> Erişim tarihi: 12.12.2025.
4. Sadoghi B, Kränke B, Komericki P, Hutterer G. Sexually transmitted pathogens causing urethritis: A mini-review and proposal of a clinically based diagnostic and therapeutic algorithm. Front Med (Lausanne) 2022; 9: 931765. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.931765>
5. Srinivasan S, Chambers LC, Tapia KA, Hoffman NG, Munch MM, Morgan JL, et al. Urethral Microbiota in Men: Association of *Haemophilus influenzae* and *Mycoplasma penetrans* with nongonococcal urethritis. Clin Infect Dis 2021; 73: e1684-e1693. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1123>
6. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 15.0, 2025. İnternet adresi: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/ Erişim tarihi: 12.12.2025.
7. Antonello RM, Principe L, Maraolo AE, Viaggi V, Pol R, Fabbiani M, et al. Fosfomycin as Partner Drug for systemic infection management. A systematic review of its synergistic properties from in vitro and in vivo studies. Antibiotics (Basel) 2020; 9: 500. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080500>
8. Ben Lahlou Y, Malihi Z, Benaissa M, Chadli M, Elouennass M. *Haemophilus influenzae* urethritis: A localization to consider. Cureus 2023; 15: e42601. <https://doi.org/10.7759/cureus.42601>
9. Razban M. *Haemophilus influenzae* urethritis and orchiepididymitis: A case report. JEM Reports 2024; 3: 100120. <https://doi.org/10.1016/j.jemrpt.2024.100120>
10. Wajima T, Tanaka E, Uchiya KI. Unique and ingenious mechanisms underlying antimicrobial resistance and spread of *Haemophilus influenzae*. Biol Pharm Bull 2025; 48: 205-212. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00640>

11. García-Cobos S, Arroyo M, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Oteo J, Campos J. Evaluation of the EUCAST disc diffusion susceptibility testing method for *Haemophilus influenzae* based on the resistance mechanism to β -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother. 2013; 68: 159-163. <https://doi.org/10.1093/jac/dks374>.
12. Miller AK, Kong YL, Stapley EO. Fosfomycin treatment of *Haemophilus influenzae* infection in mice. Chemotherapy 1977; 23 Suppl 1: 75-81. <https://doi.org/10.1159/000222029>
13. Fidalgo BI, Iglesias J, García D, Vergara A, Fuertes de Vega I, Horvath L, et al. Multidrug-resistant urethritis caused by *Haemophilus parainfluenzae*: susceptibility pattern and fosfomycin as an alternative treatment. Sex Transm Infect 2025; 101: 201-202. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2024-056142>
14. Merlino J, Rizzo S, English S, Baskar SR, Siarakas S, Mckew G, et al. *Haemophilus influenzae* blood-stream infection and third-generation cephalosporin susceptibility testing: a comparative case study using EUCAST and CLSI guidelines. Access Microbiol 2023; 5: 000578.v4. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000578.v4>
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *EUCAST expert rules on antimicrobial susceptibility testing: Haemophilus influenzae Expert Rules*. Version 3.2, 2019. İnternet adresi: https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/expert_rules/Haemophilus_ExpertRules_V3.2_20190613.pdf. Erişim tarihi: 12.12.2025.

FDA'dan komplike İYE için onay alan IV fosfomisin



Uzm. Dr. Mervenur Demir

Elbistan Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Kahramanmaraş

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 18 yaş ve üzeri hastalarda *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kaynaklı komplike idrar yolu enfeksiyonlarının (KİYE) tedavisinde kullanılmak üzere fosfomisinin intravenöz (iv) formülasyonuna (CONTEPO) onay vermiştir.

Fosfomisin, bakteri hücre duvarı sentezini fosfoenolpirüvat transferaz (MurA) enzimine kovalent bağlanıp onu inhibe ederek bozan epoksit yapısında bir antibiyotiktir; böylece peptidoglikan sentezi engellenir. Fosfomisin, *Enterobacterales* türlerine karşı bakterisidal etki gösterir. Bu antibiyotiğin bakteri hücresine taşınması, gliserol-3-fosfat (GlpT) ve/veya heksoz-6-fosfat (UhpT) olmak üzere iki farklı taşıyıcı sistem aracılığıyla gerçekleşmektedir.

CONTEPO için önerilen doz rejimi, CLcr değeri >50 mL/dak olan hastalarda, her 8 saatte bir 6 gramın 1 saatlik iv infüzyonla uygulanması şeklindedir. Tedavi süresi en fazla 14 gün olup, enfeksiyonun şiddeti ve klinik yanıt doğrultusunda belirlenir.

FDA onayı faz 2/3 ZEUS (NCT02753946) çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. Çok uluslu, çift kör, randomize olan bu çalışmada, toplam 464 yetişkin, KİYE (akut piyelonefrit dâhil) olan hasta tedavi almıştır. CONTEPO 6 g iv 8 saatte bir; piperasilin/tazobaktam ise 4.5 g iv 8 saatte bir, 7 gün süreyle uygulanmıştır. Bakteriyemisi olan hastalarda tedavi süresi 14 güne kadar uzatılabilmiştir. Oral antibakteriyel tedaviye geçişe izin verilmemiştir. Mikrobiyolojik olarak modifiye edilmiş "intent-to-treat" (mMITT) popülasyonu, çalışma ilacını alan ve başlangıçta en az bir üriner patojen saptanan, çalışma ilaçlarına dirençli mikroorganizmaya sahip olmayan hastalardan oluşmuştur. Bu popülasyon 339 KİYE hastasını içermekte olup, bunların 184'ü (%54) akut piyelonefritlidir. Medyan yaş 53, hastaların %64'ü kadındır. Başlangıçta hastaların %9'unda eşzamanlı bakteriyemi saptanmış ve %32'si iki veya daha fazla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterini karşılamıştır. Genel başarı, randomizasyondan 19 (+2) gün sonraki ziyarette (test-of-cure, TOC), klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyonun (başlangıç üropatojeninin $\geq 10^5$ CFU/mL'den $< 10^4$ CFU/mL'ye düşmesi) birlikte sağlanması olarak tanımlanmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre, klinik iyileşme ve mikrobiyolojik eradikasyonun birlikte sağlandığı "genel başarı" oranı, IV fosfomisin alan 170 hastanın 108'inde (%63,5), piperasilin/tazobaktam alan 169 hastanın ise 94'ünde (%55,6) elde edilmiştir. İki tedavi grubu arasındaki fark %7,9 olarak saptanmıştır. Klinik kür oranları her iki tedavi kolunda da benzer olup yüksektir (CONTEPO %90,6, piperasilin/tazobaktam %91,7). Mikrobiyolojik eradikasyon oranı ise CONTEPO grubunda %64,7, piperasilin/tazobaktam grubunda %57,4 olarak bulunmuştur. mMITT popülasyonunda, eşzamanlı bakteriyemisi bulunan hastalarda TOC ziyaretindeki genel başarı oranı CONTEPO alanlarda 9/19 (%47,4), piperasilin/tazobaktam alanlarda ise 5/13 (%38,5) olarak bulunmuştur. Bu çalışma, hastanede yatan KİYE (piyelonefrit dahil) olan yetişkinlerde iv fosfomisinin piperasilin/tazobaktama karşı etkinlik açısından aşağı kalmadığını (noninferior) ve genel olarak iyi tolere edildiğini göstermiştir.

En sık görülen (≥ 2) yan etkiler; transaminaz yüksekliği (%10,3), hipokalemi (%9,9), nötropeni (%6,4), bulantı (%4,3), ishal (%3,9), kusma (%3,9), hipokalsemi (%3,9), hipernatremi (%3,4), baş ağrısı (%2,6) ve hipofosfatemi (%2,1) olarak bildirilmiştir.

Fosfomisin, n trogenik uyluk enfeksiyonu modellerinde, *E. coli* (KPC ve NDM üreten) ve *K. pneumoniae* (KPC ve VIM üreten) izolatlarının neden olduğu enfeksiyonlara karşı etkinlik göstermiştir. Bazı bakteriler için (*Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*) in vitro veriler mevcuttur ancak bunların klinik önemi bilinmemektedir. Bu bakterilerin en az %90'ı, aynı cins veya bakteri grubundaki izolatlar için CONTEPO'ya ait duyarlılık eşik değerine eşit veya daha düşük bir minimum inhibitör konsantrasyonuna (M K) sahiptir. Bununla birlikte, CONTEPO'nun bu bakterilerin neden olduğu klinik enfeksiyonları tedavi etmedeki etkinliği, yeterli ve iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla gösterilmemiştir.

Fosfomisine karşı direnç, bakteriyel taşıyıcı sistemlerdeki değişikliklere ve/veya MurA enzimindeki fosfomisin bağlanma bölgesinin (Cys115) modifikasyonuna yol açan kromozomal mutasyonlarla gelişebilir. *E. coli* ve diğer *Enterobacterales* türlerinde, çeşitli düzeylerde fosfomisin direnci kazandıran spontan mutasyonların, yapısal taşıyıcı genlerde (*glpT* ve *uhpT*), taşıma düzenleyici genlerde (*uhpA*, *uhpB* ve *uhpC*) ve cAMP sentezinde rol oynayan genlerde (*cyaA*, *ptsI*) ortaya çıktığı gösterilmiştir; tümü fosfomisin alımının azalmasına neden olur. cAMP-CRP'nin inaktivasyonu durumunda her iki taşıyıcı sistemin aktivitesinin azaldığı da bilinmektedir. Plazmid aracılı direnç mekanizmaları ise fosfomisinin glutatyon bağlanmasıyla enzimatik olarak inaktive edilmesi ya da fosfomisin molekülündeki karbon-fosfor bağının parçalanması yoluyla gelişebilir. Bu tip direncin oluşumundan fosfomisin hidrolize eden enzimler (FosA, FosB, FosX) ile fosfomisin kinazları (FomA, FomB ve FosC) sorumludur. Fosfomisine karşı spontan mutasyonlarla gelişen direnç sıklığı, fosfomisin minimum inhibitör konsantrasyonunun (M K) dört katı düzeyde, *E. coli* için 10^{-7} – 10^{-9} , *K. pneumoniae* için ise 10^{-5} – 10^{-8} arasında değişmektedir. Diğer antibiyotik sınıflarıyla bilinen bir çapraz direnç bulunmamaktadır.

Bu onay, artan antimikrobiyal direnç karşısında yeni antibiyotiklere duyulan ihtiya ın giderek belirginleştiği bir dönemde, dirençli etkenlerin neden olduğu K YE tedavisinde önemli bir tedavi boşluğunu doldurmaktadır.

Kaynaklar

1. Meitheal Pharmaceuticals receives approval from the US Food and Drug Administration for CONTEPO (fosfomycin) for injection in patients ≥ 18 years having complicated urinary tract infections (cUTI), including acute pyelonephritis (AP). News release. Meitheal Pharmaceuticals. November 4, 2025. <https://www.businesswire.com/news/home/20251104528525/en/Meitheal-Pharmaceuticals-Receives-Approval-from-the-US-Food-and-Drug-Administration-for-CONTEPO-fosfomycin-for-injection-in-Patients-18-Years-Having-Complicated-Urinary-Tract-Infections-cUTI-Including-Acute-Pyelonephritis-AP> Erişim tarihi: 4 Kasım 2025.
2. Label. US Food & Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211672s000,211673s000lbl.pdf Erişim tarihi: 4 Kasım 2025.
3. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. Clin Infect Dis. 2019;69(12):2045-2056. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz181>



Prof. Dr. Zeynep Gülay

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

Eski bir patojen, yeni sorun (lar)...

Streptococcus pyogenes (Grup A beta-hemolitik streptokok; GAS), özellikle pediatrik yaş grubunda toplum kökenli enfeksiyonlara yol açan önemli bir patojendir. Tarihsel süreçte penisilin keşfi ile neden olduğu mortalite azalmakla birlikte, sahip olduğu virulans faktörleri nedeniyle hastalık morbiditesi sürmekte ve önemini korumaktadır. GAS, farenjit ve kızıl hastalığı gibi invazif olmayan hastalıklardan; pnömoni, osteomyelit, septik artrit, menenjit, nekrotizan fasiit, streptokoksik toksik şok sendromu (STSS), sepsis gibi invazif ve ağır tablolara kadar değişen hastalık tablolarına yol açabilmektedir. Ayrıca GAS enfeksiyonu sonrası, romatizmal ateş, romatizmal kalp hastalığı, poststreptokoksik glomerulonefrit gibi otoimmün komplikasyonlar da görülmektedir. GAS, patojenin konak hücrelerine tutunmasını sağlayan, bu arada opsonizasyon ile fagositozu inhibe ederek invazyonu kolaylaştıran M proteinlerinden başlayan, bir dizi virulans faktörüne sahiptir. *emm* genlerince kodlanan M proteinleri, bakteri hücre yüzeyinde ve fimbriyalarında bulunmaktadır. Günümüze kadar 250'den fazla *emm* geni bildirilmiştir. Bunlar arasında bazıları (ör. *emm1*) şiddetli hastalık tablolarında daha sık görülmektedir. GAS, ayrıca, çok sayıda ekstraselüler enzim ve toksin üretmektedir. Bunlar arasında, kızıl hastalığı ve toksik şoka kadar giden şiddetli yangıya yol açan streptokokkal pirojenik ekzotoksinler, konak hücre membranına zarar veren ve yayılımı kolaylaştıran streptolizinler (streptolizin O ve S), sayılabilir. Bakteri yüzeyinde bulunan hyaluronik asit kapsül de, bağışıklık sisteminden kaçışı kolaylaştıran bir başka virulans özelliğidir. KOVİD sonrası dönemde tüm dünyada invazif GAS hastalıklarında belirgin bir artış olduğu, özellikle M1-UK olarak adlandırılan M tipine sahip izolatların değişik ülkelerde invazif tablolara ilişkili bulunduğu bildirilmektedir.

Makale özetlerinde de, öncelikle bu önemli patojenin son yıllardaki değişen epidemiyolojisine dikkat çekmek istedik.

KOVİD 19 pandemisi sonrası (2019-2023) çocuklardaki invazif *Streptococcus pyogenes* enfeksiyonlarının insidansı ve şiddetinde görülen belirgin artış: çok merkezli ulusal çalışma (İspanya)

Cobo-Vázquez E, Aguilera-Alonso D, Grandioso-Vas D, et al. Sharp increase in the incidence and severity of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in children after the COVID-19 pandemic (2019-2023): A nationwide multicenter study. Int J Infect Dis. 2025 Oct;159:107982. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.107982>

2022 sonbaharından sonra tüm dünyada pediatrik invazif grup A streptokok (İGAS) enfeksiyonlarında artış bildirilmiştir. İspanya'da yapılmış bu çalışmada, P1 (salgın öncesi; Ocak 2019-Eylül 2022) ve P2 (salgın dönemi; Ekim 2022- Haziran 2023) olarak tanımlanan iki zaman aralığındaki İGAS epidemiyolojisi ve şiddeti incelenmiştir. Bu amaçla, 2019-2023 yıllarında İspanya Ped GAS-net sistemine kaydedilen <16 yaş çocuk hastalar çalışmaya alınmıştır. Hasta izolatlarında *emm* tiplendirme, antibiyotik duyarlılık testleri ve tüm genom incelemesi yapılmıştır. Pediatrik yoğun bakım (PYB) ünitesine yatış ve mortalite, çoklu değişken ("multi-variate") analizi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya, 307si (%55.1) erkek, 558 olgu alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 43.9 aydır (IQR:19.3- 84.1). P1'e kıyasla P2 döneminde İGAS tablolarında belirgin artış saptanmıştır (35.7 olgu/ay vs 4.5 olgu/ ay, $P < 0.001$). Ayrıca bu dönemde PYB yatışları da artmıştır (51.3% vs. 30.8%, $P < 0.001$). En sık görülen hastalık

tablosu pnömonidir (%32.3) ve olguların %58.3'ünde plevral efüzyon ile birlikte. *emm* tiplendirme yapılan 130 örnekte, en sık *emm* 1 saptanmıştır (%56.1). Bunu *emm*12 (%27.1) izlemektedir.

Hastaların %43.9'u PYB ünitesine yatırılmıştır. PYB yatışı ile ilişkili tablolar; streptokoksik toksik şok sendromu (STSS), pnömoni, nekrotizan fasiitis, akut böbrek yetmezliği ve tanı öncesi konsültasyon isteğidir. Yine *emm* 1 (özellikle M1 UK) saptanması, PYB yatış riskini arttıran bir faktördür.

Hastaların %56.5'inde sıklıkla ilk 24 saatte cerrahi bir müdahale gerekmiştir. Hastanede medyan yatış süresi 11 gündür. Hastalarla yakın temaslı aile bireylerinin sadece %0.5'inde GAS'a bağlı enfeksiyon (farenjit, tonsillit) görülmüştür. GAS en fazla kan kültüründen üretilmiştir (%39.8); bunu plevral sıvı (%26.7), eklem sıvısı/kemik dokusu %6.1 ve BOS (%1.8) izlemiştir.

İzolatların hepsi penisiline duyarlıdır. Duyarlılık testi yapılabilen izolatlarda klindamisin direnci %2.8, eritromisin direnci %5.2 bulunmuştur.

On bir (%2) çocuk hasta iGAS nedeniyle kaybedilmiş olup mortalite ile ilişkili tablolar STSS, sepsis ve SSS enfeksiyonudur.

Sonuç olarak yazarlar, İspanya'da ağır pediyatrik iGAS enfeksiyonlarının 2022-2023 döneminde keskin bir artış gösterdiğini ve epidemiyolojik takibin son derece önemli olduğunu bildirmektedir.

***Streptococcus pyogenes* farenjitinde makrolid direncinin *mefA-msr D* taşıyan bir *emm* 2-ST55 klonu yayılımına bağlı olarak artması; Portekiz (2014-2019)**

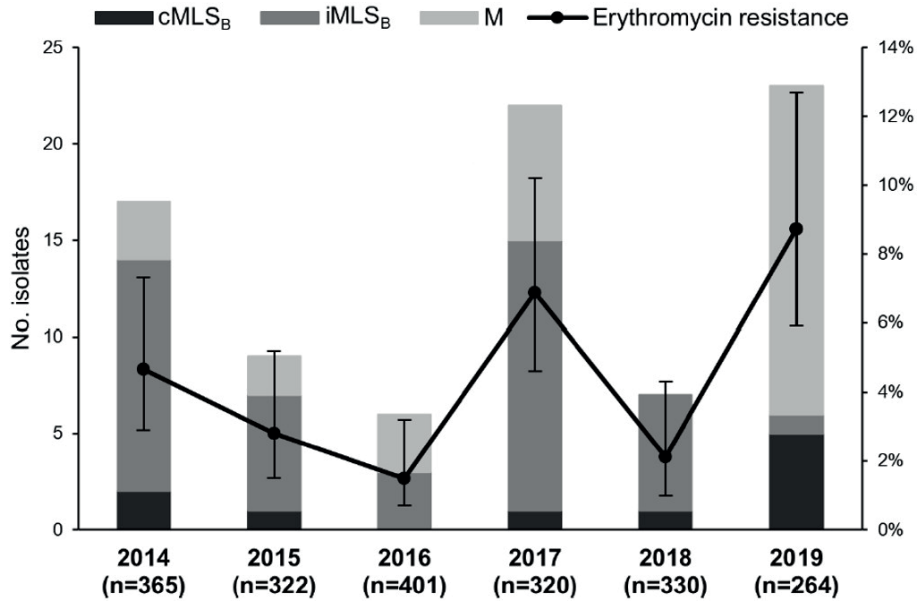
Friães A, Mamede R, Santos B, Marrão G, Melo-Cristino J, Ramirez M. Increase of macrolide resistance among *Streptococcus pyogenes* pharyngitis driven by a *mef(A)-msr(D)/emm* 2-ST55 lineage in Portugal (2014-2019). Antimicrob Agents Chemother. 2025 Nov 5;69(11):e0096825. <https://doi.org/10.1128/aac.00968-25>

Streptococcus pyogenes (Lancefield Group A *Streptococcus*, GAS) izolatlarında henüz penisilin ve beta-laktam direnci bildirilmemiştir. Bununla birlikte, beta-laktam allerjisi söz konusu ise ve invazif enfeksiyonlarda, makrolidler veya klindamisin ile beta-laktam kombinasyonu kullanılmaktadır. Son yıllarda, çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda, *S.pyogenes* (Grup A *Streptococcus*; GAS) izolatlarının makrolid direncinde artış olduğu bildirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü de 2024 Önemli Bakteriyel Patojenler listesine makrolide dirençli *Streptococcus pyogenes*' i de eklemiştir. Sürveyans çalışmalarının çoğu invazif izolatlara odaklanmakla birlikte, invazif olmayan izolatların (farenjit, tonsillit izolatları) klinik ve moleküler epidemiyolojik izleminin önemi de giderek artmaktadır.

Bu makalede, bir Portekiz hastanesinde 2004-2019 yıllarında izole edilmiş 2002 faringeal izolatın duyarlılığı incelenmiş ve makrolidlere dirençli izolatların moleküler epidemiyolojik özellikleri araştırılmıştır. Üretilen GAS izolat sayısında mevsimsel değişimler dikkati çekmektedir. En yüksek izolasyon oranları mart-temmuz ve ekim aralık dönemlerindedir. Buna karşın, ağustos'tan eylüle kadar izolat sayısının az olduğu görülmektedir. Makrolidlere dirençli ve duyarlı izolatların birbirlerinden farklı mevsimsel ve klonal dinamikleri olduğu saptanmıştır. Dirençli izolatların genetik değişkenliği daha azdır ve duyarlı izolatlar ile paylaşılan ortak klonal özellik çok azdır. İzolatların tümüne bakıldığında, eritromisin, klindamisin ve tetrasikline direnç oranları sırası ile %4, %4 ve %3 bulunmuştur. Direnç elemanlarına bakıldığında, ribozomal değişim ile ilgili *erm* genleri ribozomal bağlanma bölgesini etkiledikleri için hem makrolidlere hem de aynı bölgeye bağlanan linkozamid, ve streptogramin grubu antibiyotiklere dirence neden olurken, *mef* ve *msr* aktif pompalarını kodlayan genler sadece makrolid direncine yol açmaktadır

GAS izolatlarında 2018 yılına kadar makrolid direnci, *erm* (A) ve *tet* (O) genlerini taşıyan uluslararası klon *emm*77- ST63 ve *mef* (A) – *msr* (D) genlerini taşıyan *emm*75-ST49 klonunun varlığına bağlı iken, 2019'dan

itibaren *mef* (A) – *msr* (D taşıyan *emm2*-ST55 izolatlarının yayılması ve diğer klonların yerini alması ile %9 oranında artmıştır. Tetrasiklin direnci de, genellikle *erm* genleri ile aynı genetik elemanlarla taşınan, *tet*(M) ve *tet* (O) genlerinin varlığına bağlıdır. Bu çalışma, GAS klonları arasında değişime bağlı olarak makrolid direncinin arttığını ve izlem çalışmalarının önemini göstermektedir.



Şekil 1. GAS izolatlarında makrolid direnç oranları ve direnç mekanizmalarının yıllar içindeki değişimi

İnvazif grup A streptokok enfeksiyonları: 2022-2023 yıllarındaki artıştan çıkarılması gereken dersler

Flamant A, Demirjian A, Lamagni T, Toubiana J, Smeesters PR, Cohen JF. Invasive group A streptococcal infections: lessons learned from the 2022-23 upsurge. Lancet Infect Dis. 2025 Jul 9:S1473-3099(25)00343-3. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00343-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00343-3)

KOVID-19 pandemisinin son dönemlerinde birçok yüksek gelirli ülkede özellikle pediatrik yaş grubunda invazif Grup A streptokok enfeksiyonlarında artış bildirilmiştir. Bu enfeksiyonların morbidite ve mortalitesi azımsanmayacak düzeydedir. Bu derlemede bu artışta etkili olduğu düşünülen 3 önemli faktör 1) KOVID-19 pandemisi ve önlem ile ilişkili antibiyotik dışı uygulamaların toplumdaki GAS suşlarına etkisi 2) İnfluenza ve RSV gibi diğer solunum yolu viruslarının getirdiği yük 3) Hipervirulan GAS klonlarının bu artıştaki potansiyel etkileri değerlendirilmiştir. Enfeksiyonların çoğunda M1/*emm1* klonundan izolatların etken olduğu (%33-64) ve bunu M12/*emm12* izolatlarının izlediği (%18-30) gösterilmiştir. M1 klonu içinde de en yüksek sıklıkta olan M1UK klonudur. (M1 bildirimlerinin %42-96'sı). Pandemi sırasında yeni klonal alt soyların çıktığı belirlenmiştir. Örneğin Danimarka'da SpeC (pirojenik ekzotoksin C) üreten M1DK alt soyu bildirilmiştir. İlk izolasyonu Ağustos 2022 olan bu alt soy 2023 yılında invazif GAS hastalıklarının %30'undan sorumlu hale gelmiştir. Yine Hollanda'da bir M4 altsoy (M4NL22) pandemi sırasında ortaya çıkmış ve 2022 yılında M4/*emm4* invazif enfeksiyonlarının %85inden sorumlu hale gelmiştir. Bu alanda sürekli bir değişim olduğu ve yeni virulan suşların ortaya çıkabildiği ve çıkacağı görülmektedir. Nitekim İngiltere ve Hollanda 'dan yapılan bildirimler bir M3/*emm 3* suşunun yakın gelecekte M1UK'nın yerini alacağını göstermektedir.

İnvazif GAS hastalığı insidansının bu denli yükselmesi, hem invazif hem de invazif olmayan enfeksiyonlarla ilgili epidemiyolojik özelliklerin izlenmesinin önemini göstermektedir. Bunun yanısıra bağışıklık sistemi, viral enfeksiyonlar ve GAS ilişkisi, bakteriyel moleküler epidemiyoloji ve değişimlerin potansiyel rollerinin açığa çıkarılması için, ilgili alanda araştırmalara gerek bulunmaktadır.

Ana mesajlar:

2022-23 yıllarında birçok ülkede invazif GAS enfeksiyonu sıklığında belirgin bir artış görülmüştür.

Bu artış büyük olasılıkla birçok faktöre bağlıdır: KOVID pandemisi sırasında GAS enfeksiyonlarının azalmasına bağlı toplumda duyarlılığının artması; başka viruslarla ko-enfeksiyon; M1 UK klonu ve diğer GAS kökenlerin ortaya çıkması ve yayılması,

GAS hastalık paternlerinde gelecekte olabilecek değişimlerin saptanması ve ulusal otoritelere bildirilmesi için güvenilir epidemiyolojik ve moleküler izlem sistemleri kurulmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü Global Antimikrobiyal Direnç ve Kullanımı Sürveyans Sistemi (GLASS)

Global antibiyotik direnç sürveyans raporu 2025 yayınlandı...

Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Geneva: World Health Organization; 2025

DSÖ'nün 2015 yılında kurduğu GLASS, dünyadaki antimikrobiyal direnç yükünü ortaya koyarak çözüm önerilerine destek olmayı amaçlamaktadır. 2024 yılının sonunda sisteme dahil olan ülke sayısı 127'dir ve bunlar arasında 100'den fazlası sisteme veri göndermektedir.

Yayınlanan rapor 2023 verilerini içermektedir. Veriler incelendiğinde tüm dünyada en az 6 laboratuvarıdan biri dirençli bakteri enfeksiyonları ilgili veri göndermiş durumdadır. Direnç en fazla oranda idrar yolu enfeksiyonlarında görülmektedir (3'te 1). Kan izolatlarının 6'da birinde de direnç bulunmaktadır. Diğer izlenen enfeksiyonlardaki oranlar daha düşüktür. Dirençli bakteri bildirimleri en sık Güney-Doğu Asya ve Doğu Akdeniz bölgelerinden yapılmıştır. Avrupa ülkelerindeki direnç daha düşüktür. Direncin en düşük olduğu bölge ise Batı Pasifik'tir. Kan dolaşım izolatlarında tüm dünyada en sık bildirilen dirençli bakteriler florokinolon ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *E.coli* *Klebsiella pneumoniae* gibi gram negatif türlerdir. GLASS'a veri gönderen ülkeler genelinde *E.coli*'de 3. kuşak sefalosporin direnci %44.8 iken, *Klebsiella pneumoniae*'de %55.2'dir. Afrika'da her iki bakteri için de direnç oranı %70'in üstündedir.

*Acinetobacter spp.*de DSÖ "AWARE" listesindeki "Watch" kategorisindeki karbapenemlere direnç dünya genelinde %54.3 iken, kan kültürlerinden izole edilen *K.pneumoniae*'de de karbapenem direnci %41.2'ye ulaşmıştır.

MRSA sorun olmaya devam etmektedir (dünya genelinde % 27.1). En yüksek oranlar %50.3 ile Doğu Akdeniz bölgesindedir. Kan dolaşım enfeksiyonlarından izole edilen tifo-dışı *Salmonella spp.*de siprofloksasin direnci, ortalama %18.0 iken, Avrupa'da %36.2 ile en yüksektir.

GİS enfeksiyon etkenlerine bakıldığında, *Shigella spp.*de florokinolon direncinin tüm dünyada yaygın olduğu, ortalama %29.7 olan direnç oranlarının Güneydoğu Asya bölgesinde %75.5'e ulaştığı görülmektedir.

E.coli ve *K.pneumoniae*'nin etken olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında da, 3. kuşak sefalosporinler, florokinolonlar ve kotirimoksazol gibi sık kullanılan antibiyotiklere direnç global olarak %30'u aşmış durumdadır.

Sefiderokol Duyarlılık Testleri: Truva Atının Aşil Topuğu* mu?

Tsakri D, Feros S, Baltas I, Grandjean L, Anastassopoulou C, Tsakris A. The Achilles' heel of the Trojan Horse? A systematic evaluation of cefiderocol susceptibility testing. J Antimicrob Chemother. 2025 Dec 2;80(12):3194-3207. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf391>

Sefiderokol yeni bir etki mekanizması sayesinde gram negatif çoklu dirençli patojenlere etkili bir siderofor sefalosporindir. Buna karşın, özellikle metallo β -laktamaz üreten gram negatif bakterilerde bu antibiyotiğe karşı direnç gelişebilmesi sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle güvenilir bir antibiyotik duyarlılık testinin yapılabilmesi gereklidir. Buna karşın bu antibiyotik için sıvı dilüsyon hem demir içermeyen sıvı besiyeri kullanılarak yapılması gereken emek yoğun bir işlemdir hem de ne kadar standart uygulanırsa uygulansın tekrarlanabilirlik açısından sorunludur.

Bu nedenle, sefiderokol için ticari duyarlılık testleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında sıvı dilüsyon (SD), disk difüzyon (DD), ve gradient şerit (GŞ) yöntemleri bulunmaktadır. SD testleri, ComASP® ve UMIC® kullanılabilme potansiyeli taşımaktadır. Özellikle UMIC için kategorik uyum >%90 bulunmuştur. Bununla birlikte esansiyel uyum, %75-%85 olduğu için yeni bir duyarlılık testi için istenen %90 değerinin altında kalmaktadır. Ayrıca çok büyük hata oranı da yüksektir (yaklaşık %15). Disk difüzyon ise kolay ve pratik olmakla birlikte izolatu dirençli çıkarma eğilimindedir yani büyük hata oranları yüksektir (ortanca değer %29). Disk üreticileri arasında MASTDISCS en iyi performansı göstermiştir. Kategorik uyum %93.2, büyük hata %5.4 ve çok büyük hata %6.3 bulunmuştur Genel olarak diskler ile bulunan kategorik uyum %79.4, Büyük hata %29.0, çok büyük hata %13.9'dur. GŞ tüm yöntemler arasında en düşük performansı gösterendir. Çok büyük hata oranı %41.1 bulunmuştur.

Sefiderokol duyarlılık testleri, ayrıca EUCAST, CLSI ve FDA sınır değerlerinin birbirinden farklı olması yüzünden, laboratuvarlar arası değerlendirme farkı nedeniyle de sorun yaratmaktadır. Bunun dışında, "kısmi inhibisyon etki" (trailing) görülmesi sonucunda MİK değerlendirilirken "kesin" sonuçların elde edilememesi, inhibisyon zonları içinde mikrokoloniler oluşması gibi nedenlerle de okumalar güç veya yanlış olmaktadır. Sonuç olarak; sefiderokol için en iyi performans gösteren testlerin standardizasyonu ve validasyonu için yoğun çalışmalar gerekmektedir

*Yenilmez, ölümsüz savaşçı Aşil (Achilles; Akhilleus) bu gücünü annesi Thetis'in bebek Aşili sol topuğundan tutup Styx ırmağına sokması ile kazanmıştır. Ancak, Thetis'in elini suya sokmaması gerektiği için bebeğin topuğu suya girmemiştir ve korunmasızdır. Nitekim Aşili'n ölümü topuğundan vurulması sonucunda olur. "**Aşil topuğu**" en güçlü kişilerin bile zayıflıkları, güçsüz, savunmasız yanları olduğunu belirten bir deyimdir.

Enterobacterales'te aztreonam/avibaktam duyarlılığının saptanması için disk diffüzyon ve dilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması

Baltas I, Tsakri D, Vourli S, Solanki H, Murrell E, Kiouisi E, Tsakris Z, Kuczmar G, Smyrni N, Skiadas I, Grammelis V, Hatcher J, Menegas D, Tsakris A, Vrioni G, Grandjean L. Comparative evaluation of disc diffusion and broth microdilution methods for aztreonam/avibactam susceptibility testing in Enterobacterales. J Antimicrob Chemother. 2025 Dec 2;80(12):3273-3277. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf361>

Aztreonam/avibaktam (AZT/AVI) karbapeneme dirençli Enterobacterales'e etkili yeni bir β -laktam/ β -laktamaz inhibitörüdür. Metallo β -laktamaz (MBL) üretenlere etkili olması en önemli özelliğidir. EUCAST 2024 Mayıs ayında AZT/AVI için sınır değerleri yayınlamıştır. Bu çalışmada da araştırmacılar, Yunanistan'daki 17 hastaneden topladıkları 278 karbapenem dirençli Enterobacterales izolatında AZT/AVI duyarlılığını ticari olarak sağlanan diskleri kullanarak disk difüzyon (DD) (Mast D; 50 mg) ve sıvı mikrodilüsyon (SMD)(Sensitire, ThermoFisher) ile çalışmışlar. Sınır değerler için EUCAST v 15.0 tabloları kullanılmış. Çalışmaya alınan izolatların çoğu *Klebsiella pneumoniae* (%97.8) imiş ve bunların %58.9'u karbapenemaz üreticisi imiş. Karbapenemaz dağılımına bakıldığında %46.4 KPC, %20.1 NDM,%5.4 VIM ve %27'sinin birden fazla karbapenemaz ürettiği belirlenmiş.

Duyarlılık testlerinde SMD ile izolatların %94.2'si duyarlı iken bu oran DD ile %66.9 bulunmuş. DD ile izolatların %33.1 dirençli ve %27'si de Teknik belirsizlik alanı (TBA) içinde imiş. TBA' daki izolatların çoğu (%68) KPC veya KPC ve MBL üreticisi (%29.3) imiş. TBA' daki (zon çapı 22-24 mm) izolatların tümü, SMD ile duyarlı bulunmuş ($Mik \leq 4$ mg/L). Yine DD ile dirençli olan (20 mm) bir izolat da SMD ile duyarlı imiş. İki yöntem arası kategorik uyum oranı %72.7, DD için büyük hata oranı %29 ve çok büyük hata ise %0 olarak bildirilmiş. DD zonu için duyarlılık sınırı 22 olduğunda ise; kategorik uyum, büyük hata ve çok büyük hata oranları sırası ile %99.6, %0.4 ve %0 bulunmuş. Sonuç olarak AZT/AVI MBL ve KPC üreten izolatlar karşı yüksek in vitro aktivite göstermektedir. Ancak 2025 EUCAST sınır değerleri ile DD için TBA 'da olan izolat ve büyük hata oranları çok yükselmektedir. Bu sınır değerler kullanılıyorsa, TBA çıkanların tümü SMD ile tekrar çalışılmalıdır. Araştırmacılar, çalışmaya aldıkları izolatlar için, bu uyumsuzluğun duyarlılık sınır değerinin 22 mm'ye çıkarılması ile çözülebildiğini bildirmektedir.

ADTS'den haberler



ADTS KARBAPENEM DİRENCİ ANKARA BÖLGE TOPLANTISI



16 Ekim 2025

**T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Refik Saydam Yerleşkesi, Necmettin Alkış Toplantı Salonu**

13.00-13.30 Kayıt ve Açılış

1. Oturum
Oturum Başkanı: Prof. Dr. Deniz Gür

13.30-13.50 KARBAPENEMAZ testleri, Prof. Dr. Ceren Karahan

13.50-14.10 KARBAPENEM dirençli bakterilerin sorunu tedavilerine yaklaşımlar, Doç. Dr. Güle Çınar

14.10-14.40 Kurum verilerinin paylaşılması ve verilerin tartışılması
CAESAR Verileri; Uzm. Dr. Hüsnüye Şimşek
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Dr. Fatma Şahin
Ankara Etik Şehir Hastanesi, Uzm. Dr. Elvan Hortaç İştar

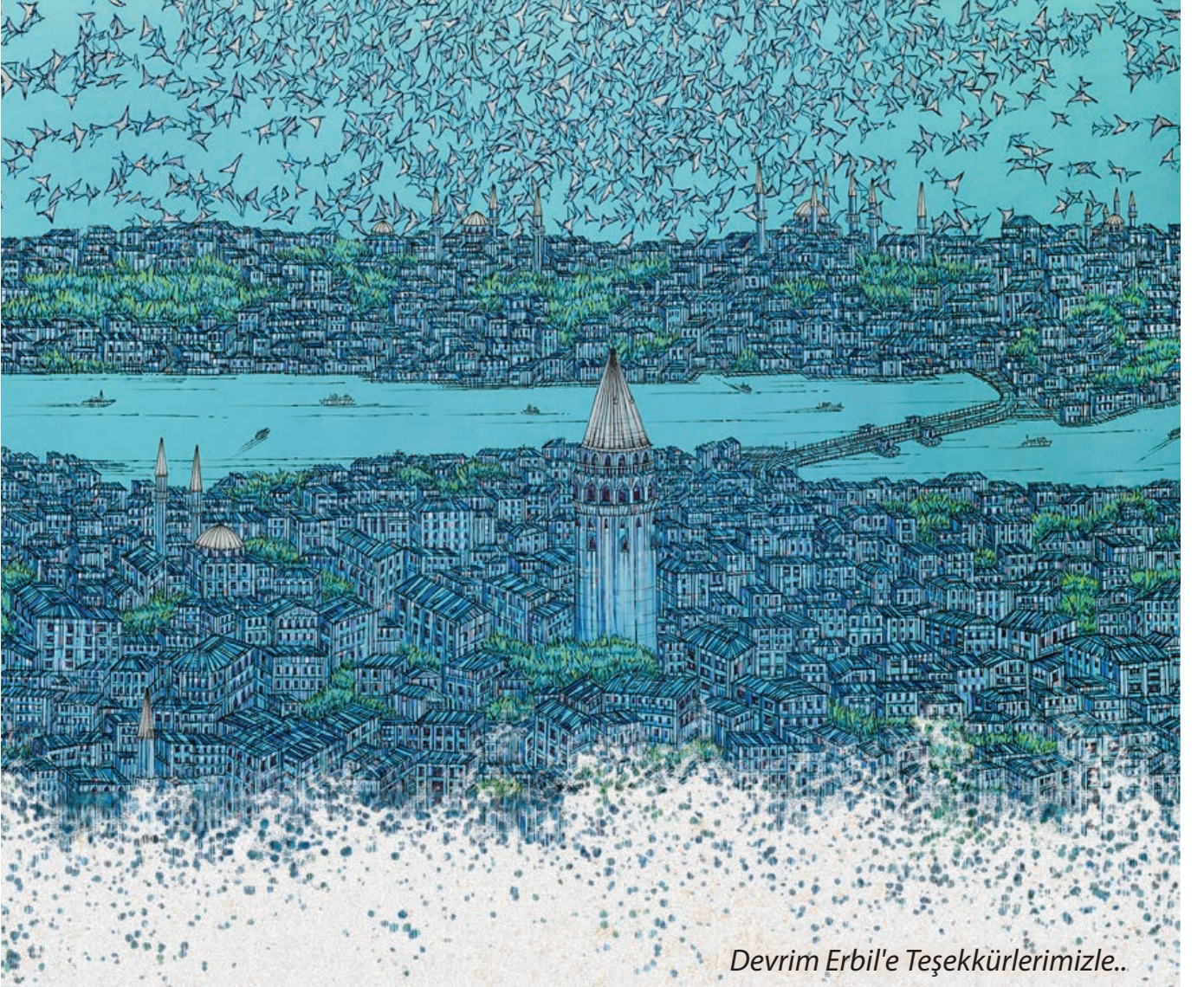
14.40-15.00 Kahve Arası

2. Oturum
Oturum Başkanı: Prof. Dr. Nilay Çöplü

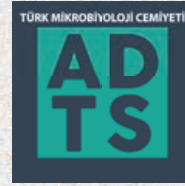
15.00-16.30 Kurum verilerinin paylaşılması ve verilerin tartışılması
Ankara Üni. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, Dr. Ayşegül Binay
Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi Hastanesi, Prof. Dr. Gülşen Hazirolan
SBÜ Gülhane EAH, Dr. İlgaç Kazaz
SBÜ Ankara EAH, Dr. Şefika Akbaba
SBÜ Ankara Onkoloji EAH, Dr. Habibe Kurtaran Tek
Yenimahalle EAH, Uzm. Dr. Ayşenur Sarıkaya
Sincan EAH, Uzm. Dr. Fatih Mehmet Akıllı
Pursaklar Devlet Hastanesi, Uzm. Dr. Derya Çöloğlu
Mamak Devlet Hastanesi, Uzm. Dr. Adem Özdemir

16.30-17.00 Tartışma
17.00-17-15 Kapanış

Ülkemizde gram negatif bakterilerde karbapenemlere direnç verilerini tartışmak amacıyla ADTS'nin başlattığı yeni bir eğitim toplantısı dizisinin ilki Ankara'da 16 Ekim 2025 tarihinde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünde 66 kişinin katılımı ile gerçekleştirildi. Ankara ve çevresindeki hastanelerin karbapenem direnci verilerinin sunulduğu bu toplantıda direnç verilerinin kıyaslanmasının yanında laoratuvarlarda direncin saptanmasına ilişkin karşılaşılan güçlükler tartışıldı ve öneriler sunuldu. Bu toplantı dizilerinin diğer şehirlerde de belli aralıklarla yapılmasının çok yararlı olacağı sonucuna varıldı.



Devrim Erbil'e Teşekkürlerimizle..



16. ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ GÜNLERİ

07-09 Mayıs 2026

**İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi
Sütlüce Kampüsü / İstanbul**

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'nin Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu (ADTS) Çalışma Grubu'nun geleneksel toplantısı haline gelen Antimikrobik Kemoterapi Günleri'nin (AKG) 16.'sı, bu yıl 07-09 Mayıs 2026 tarihleri arasında İstanbul'da, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi (İSTÜN) Söğütözü Kampüsü'nde düzenlenecektir.

Geçmiş yıllarda olduğu gibi bu yıl da AKG'de, enfeksiyon hastalıklarında kullanılan yeni antibiyotikler, standart ve hızlı antibiyotik duyarlılık testleri, antibiyotik direnç mekanizmaları, 'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)'teki yenilikler, antibiyotik direncinde yenilikçi tanı yöntemleri, heterodirenç, antimikrobiyal yönetim, M. tuberculosis, anaerob bakteriler, virüsler ve mantarlarda duyarlılık testleri ve yapay zekanın antibiyotik direncindeki yeri gibi birçok konu, uzman bilim insanları tarafından veya onların moderatörlüğünde çeşitli oturumlarda irdelenecektir. Ayrıca, antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının yorumlanması ve sonuç raporunun düzenlenmesi, MİK'in önemi ve kliniğe yansması, direnç mekanizmalarının tespiti gibi konular olgu bazlı oturumlarda interaktif bir şekilde tartışılacaktır.

Sempozyumumuzun bilimsel verimliliğinin, bu oturumlara sizlerin bizzat vereceğiniz katkılar ve sunacağınız sözlü ve poster bildirileri sayesinde çok yükseleceğine inanıyoruz. Sizleri 16. AKG'ye davet etmekten onur duyar, saygılar sunarız.

Onursal Başkan
Z. Çiğdem Kayacan

ADTS Başkanı
Deniz Gür

Sempozyum Başkanı
Serap Süzük Yıldız

Sempozyum Sekreteri
Gülşen Altınkanat Gelmez

TÜRK MİKROBİYOLOJİ CEMİYETİ



Molla Gürani Mahallesi Gureba Hastanesi
Caddesi No: 35 Daire: 3 Fatih/İstanbul
Tel : 0 212 531 70 89
Fax : 0 212 531 70 89
E-posta : tmc@tmc-online.org

K2 KONGRE VE ETKİNLİK HİZMETLERİ



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