



# Dirençli Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonlarının Yönetiminde Sık Karşılaşılan Sorunlar ve Çözüm Önerileri: Klinik Pratiğe Yönelik Uzman Görüşü

## Common Problems and Solutions in the Management of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Expert Opinion on Clinical Practice

Şua SÜMER<sup>1</sup>([iD](#)), Özlem KURT AZAP<sup>2</sup>([iD](#)), Gökhan AYGÜN<sup>3</sup>([iD](#)), Halis AKALIN<sup>4</sup>([iD](#)), Murat AKOVA<sup>5</sup>([iD](#)), İftihar KÖKSAL<sup>6</sup>([iD](#))

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>5</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>6</sup> Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Makale atfı:** Sümer Ş, Kurt Azap Ö, Aygün G, Akalın H, Akova M, Köksal İ. Dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının yönetiminde sık karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri: Klinik pratiğe yönelik uzman görüşü. FLORA 2024;29(1):1-24.

### ÖZ

Gram-negatif bakterilerdeki antimikrobiyal direnç (AMD) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir halk sağlığı sorunudur. İki binli yılların başından beri başta Dünya Sağlık Örgütü'nün önderliğinde tüm dünyada tıp, hayvan sağlığı ve tarım alanlarını da içeren geniş paydaşlı AMD sürveyans sistemleri oluşturulmuş, yerel AMD verileri birleştirilerek bölge ve dünyadaki son durumlar yayımlanmaya başlamıştır. Bunun doğal sonucu olarak, antimikrobiyal yönetim programının (antimicrobial stewardship) temel unsurları belirlenmiş ve ulusal seviyelerde uygulamalar başlatılmıştır. Günümüze kadar olan yayınlar ve veri paylaşımlarından AMD'nin oldukça hızlı gelişmelerin yaşandığı bir konu olduğu ve günlük klinik pratikte kanıta dayalı olarak incelenmiş, güncel literatür bilgisini öneriler eşliğinde sunan kılavuz ve/veya uzlaşma raporlarının sahadaki karşılanmamış ihtiyaçlara hızlı yanıt veremeyeceği aşikardır. Ülkemiz için yataklı sağlık hizmet kurumlarında AMD'li gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinde klinisyenlerin rahatlıkla kullanabilecekleri öneriler hazırlama amacıyla bir araya gelen bu uzmanlar grubunun çalışması sırasında, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'nin Temmuz 2023'te "Dirençli Gram-Negatif Enfeksiyonların Tedavisi Hakkında 2023 Rehber Dokümanı"nı yayımlaması, bu alandaki gelişmelerin kılavuzlarla aynı hızda karşılanmadığının bir göstergesidir. Türk Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanları olarak, bu makalenin, dirençli gram-negatif enfeksiyonları olan hastaları tedavi eden farklı branşlardan hekimlere rehberlik sunan değerli bir kaynak olmasını amaçlıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Gram-negatif bakteri; Antimikrobiyal ilaç direnci; Karbapenem direnci; Beta-laktamaz inhibitörleri; GSBL

Geliş Tarihi/Received: 18/12/2023- Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 04/01/2024

©Telif Hakkı 2024 Flora. Makale metnine [www.floradergisi.org](http://www.floradergisi.org) web adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 22.03.2024

## ABSTRACT

**Common Problems and Solutions in the Management of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Expert Opinion on Clinical Practice**Şua SÜMER<sup>1</sup>, Özlem KURT AZAP<sup>2</sup>, Gökhan AYGÜN<sup>3</sup>, Halis AKALIN<sup>4</sup>, Murat AKOVA<sup>5</sup>, İftihar KÖKSAL<sup>6</sup><sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Selçuk University Faculty of Medicine, Konya, Türkiye<sup>2</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Başkent University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye<sup>3</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye<sup>4</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Türkiye<sup>5</sup> Department Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye<sup>6</sup> Department Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Acibadem University Faculty of Medicine, İstanbul, Türkiye

Antimicrobial resistance (AMR) in gram-negative bacteria is an escalating public health challenge nationally and globally. Since the beginning of the 2000s, antimicrobial resistance surveillance systems involving diverse stakeholders, including human healthcare, animal health, and agriculture, have been established worldwide under the leadership of the World Health Organization, merging local AMR data and enabling the periodic release of reports on the AMR landscape, both regionally and internationally. As a result, crucial components of an antimicrobial stewardship program have been identified, and implementation has been initiated at the national level. However, considering the dynamic nature of AMR, it becomes apparent that existing guidelines and consensus reports, which offer evidence-based, current literature insights and recommendations, may struggle to keep pace with the requirements of everyday clinical practice. As this group of experts decided to prepare a guidance document tailored for Turkish clinicians, aimed at aiding in the diagnosis and treatment of gram-negative bacterial infections with AMR in hospitalized patients, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) published the "2023 Guidance for the Treatment of AMD-Resistant Gram-Negative Infections" in July 2023. This indicates that the developments in the field of AMR cannot be addressed by the guidelines in a timely manner. As Turkish Infectious Diseases and Clinical Microbiology specialists, we aspire for this article to serve as a valuable resource, offering guidance for healthcare practitioners across various medical disciplines who treat patients afflicted by resistant gram-negative infections.

**Key Words:** Gram-negative bacteria; Antimicrobial drug resistance; Carbapenem-resistance; Beta-lactamase inhibitors; ESBL

**GİRİŞ**

Antibiyotiklerin keşfi 20. yüzyılın çığır açan gelişimi olmakla beraber tıpta, tarımda ve hayvancılıkta yaygın ve aşırı kullanımları sonucunda kısa sürede "antibiyotik direnci" bir sorun olmaya başlamıştır<sup>[1,2]</sup>. Dünyada ciddi akut solunum yolu sendromu (SARS)'nın görülmesi ve ardından tüm dünyada yüksek derecede patojenik avian influenza H5N1'in yaygınlaşmasını takiben 2004 yılında Wildlife Conservation Society, Manhattan Prensipleri'ni yayımlamıştır<sup>[3]</sup>. Bu prensipler, "tek sağlık" olarak adlandırılan global hastalık sürveyansı, kontrolü ve önlenmesinde insan, hayvan ve çevresel mikrobiyotanın birbiriyle ilişkili olarak ele alınması gerektiğini vurgulayan disiplinler arası ve bütüncül bir yaklaşımı hedeflemektedir<sup>[3-5]</sup>. Tek sağlık yaklaşımı, antimikrobiyallere karşı direncin gelişiminin izlenmesi ve kontrolünde çiftçiler, veteriner hekimler, gıda güvenliği uzmanları, tıp doktorları ile doğal yaşam ile ilgilenen uzmanları paydaş olarak görmektedir<sup>[6]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü

(DSÖ), antimikrobiyal direncin (AMD) küresel halk sağlığı ve gıda güvenliği açısından önemli bir tehdit olduğuna ve sağlık harcamalarında artışa yol açtığına dikkat çekmiştir<sup>[7-9]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılındaki raporunda *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bakterilerdeki direncin sorununun son yıllarda ciddi boyutlara ulaştığı vurgulanmıştır<sup>[10]</sup>. Mayıs 2015'te bulaşıcı hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde sorumlu, etkili ve güvenli antimikrobiyal kullanımını amaçlayan Küresel Antimikrobiyal Direncin ve Kullanım İzleme Sistemi (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System, GLASS) hayata geçirilmiştir<sup>[7-9]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü, 2017 yılı raporunda yeni antibiyotik geliştirilmesinde önceliklendirilmesi gereken kritik seviye patojenler olarak karbapenem ve üçüncü kuşak sefalosporin dirençli *Enterobacterales* ile karbapenem dirençli *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'yi belirlemiştir<sup>[11]</sup>. Literatürdeki şu ana kadarki en kapsamlı sistematik derlemede, 2019

yılında dünya genelinde gerçekleşen 4.95 milyon ölümün 1.27 milyonunun bakteriyel AMD'ye bağlı olduğu bildirilmiştir<sup>[12]</sup>. İktisadi İş birliği ve Gelişme Teşkilatı (OECD)'nin Sağlık Politikaları Çalışma Raporu'na göre, 2015 yılında en yüksek AMD oranı %35 ile Türkiye, Yunanistan ve Kore'de saptanmıştır<sup>[13]</sup>. Ülkemizde kıyaslanabilir ve güvenilir AMD verilerinin toplanması amacıyla 2010-2011 yılında Ulusal Antimikrobiyal Direnc Sürveyans Sistemi (UAMDSS) kurulmuştur<sup>[14]</sup>.

Türkiye, geniş coğrafya ve farklı kurum tiplerinde enfeksiyon tedavisi sunulan yüksek nüfuslu ülkelerdendir. Ülkemiz, Akdeniz bölgesindeki diğer ülkelerle benzer direnc paternleri göstermekte ve antimikrobiyal tedavi kullanım sıralamasında en ön sıralarda gelmektedir. Ülke koşullarına göre hazırlanmış yerel bir tedavi rehberi bulunmaması nedeniyle antimikrobiyal tedavi uygulamaları, sağlık kurumlarının olanaklarına göre bölgeler arasında çeşitlilik göstermektedir. Bu çalışmada uluslararası kılavuz bilgisi, ulusal AMD verileri ve ülke olanakları göz önüne alınarak yataklı sağlık hizmet kurumlarında görülen dirençli gram-negatif bakteri (GNB) enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi konularında günlük klinik pratikte kullanılabilecek uzman önerileri hazırlanması amaçlanmıştır.

Yurt içinde ve dışında enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji ile hastane enfeksiyonları ve kontrolü alanlarındaki dernek ve topluluklarda görev almış altı akademisyenden oluşan bir uzman grubu ülkemizde günlük pratikte sık karşılaşılan sorunları belirlemiş ve günlük pratiğe yönelik çözüm önerilerini çevrim içi bir dizi toplantıda tartışmıştır. Bu makalede yalnızca nozokomiyal dirençli GNB enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi ele alınacağı için "antibiyotik direnci" ifadesi AMD ile eş anlamlı kullanılmıştır.

### **Çok ilaca dirençli, genişlemiş ilaç direnci ve tüm ilaçlara dirençli kavramları nelerdir?**

Ocak 2008 tarihinde Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ECDC) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) bir dizi tanımlama yapmıştır. Buna göre üç farklı tipte AMD paterni belirlenmiştir. Çok ilaca dirençli (MDR), bir tür kazanılmış (edinsel) antibiyotik direncidir ve in-vitro antimikrobiyal duyarlılık test sonuçlarına dayanmaktadır<sup>[15,16]</sup>. Klinik pratikte üç ve daha

fazla grup antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaları ifade etmektedir<sup>[15]</sup>. Genişlemiş ilaç direnci (XDR) bakteri izolatlarının yalnızca bir veya iki antimikrobiyal kategorideki ilaçların dışındaki antibiyotik gruplarına karşı direnc, tüm ilaçlara direnc (PDR) ise tüm antibiyotik gruplarına karşı direnc olarak tanımlanmıştır<sup>[15,17]</sup>.

### **Bakterilerde antimikrobiyal direnc gelişiminin klinik önemi nedir?**

Antimikrobiyal direnc gelişimi, enfeksiyonların tedavisinde birinci basamak ilaçların yetersiz kalmasına neden olup ikinci, üçüncü basamak ajanların gereğinden erken kullanılmasına yol açmaktadır<sup>[18]</sup>. Bu ajanlarla sık karşılaşan bakterilerin yeni dirençler geliştirmesine ve bakteriler arasında direnc aktarımı gerçekleşir. Birinci basamak antibiyotiklerle kısa sürede kontrol altına alınamayan enfeksiyonlar nedeniyle hastanede yatış/hastalık süresi uzar, eradike edilemeyen enfeksiyonlara bağlı komplikasyonlar ve mortalitede artış gelişebilir<sup>[18-20]</sup>. Tüm bunlar hastalıkların tedavi maliyetini yükseltir, toplum ve bireyler için ekonomik yük artar. Antibiyotik tedavisinin gereken özenle yapılmaması; mevcut güçlü antibiyotik havuzunun hızla tüketilmesine, organ nakli, kemoterapi ve büyük cerrahi müdahaleler gibi daha güçlü antibiyotiklerin kullanılmasını gerektiren tıbbi işlemler ve yenilikçi girişimlerin uygulanmasının önemli ölçüde kısıtlanmasına neden olur<sup>[18]</sup>.

### **Gram-negatif bakterilerde direnc mekanizmaları nelerdir?**

Gram-negatif bakterilerin dış membranı kinolonlar, polimiksinler (kolistin ve polimiksin B), karbapenemler, sefalosporinler ve diğer beta-laktam antibiyotikler de dahil olmak üzere birçok antimikrobiyale karşı direnc geliştirmede kilit görev görür<sup>[21]</sup>. Gram-negatif bakterilerin geliştirdiği antibiyotik direnc mekanizmaları:

1. Antibiyotikleri değiştiren veya hasar veren enzimlerin kazanılması (örneğin; aminoglikozidlerin modifiye edilmesi, genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar ve karbapenemazlar),
2. Antibiyotiklerin hedeflerini değiştiren enzimlerin kazanılması (örneğin; polimiksinlere karşı direnci sağlayan lipid-A modifiye edici enzimler),

3. Bakteriyel hedeflerde mutasyon (örneğin; topoizomerler, ribozomlar, penisilin bağlayıcı proteinler ve dış membran porinlerindeki değişiklikler),
4. Antibiyotiğin hücre dışına atılması (efflux) olarak sıralanabilir<sup>[21]</sup>.

### **Beta-laktam türevi antibiyotiklere direnc nasıl gelişir?**

Yapısında beta-laktam halkası adı verilen kimyasal yapıyı ortak olarak bulunduran moleküllere "beta-laktam antibiyotikler" adı verilmektedir<sup>[22,23]</sup>. Bu grup antibiyotikler, etkilerini bakteri hücresinin sitoplazmik membranı üzerinde yerleşik bakteriyel transpeptidazların (penisilin bağlayıcı proteinler) katalitik aktivitelerini geri dönüşümsüz biçimde inhibe ederek gösterirler. Sonuç olarak, bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan çapraz bağlar zayıflar ve bakteri hücre lizisi gerçekleşir<sup>[22,23]</sup>.

Beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direnc genellikle:

1. Penisilin bağlayan proteinlerde oluşan değişiklikler nedeniyle antibiyotiğin bağlanmasının engellenmesi,
2. Dış membran proteinlerinde oluşan değişiklikler ile ilacın hücre içine girişinin önlenmesi ve membranla ilişkili pompalar aracılığıyla bakteri hücresi dışına atılması,
3. Beta-laktamaz enzimlerinin antibiyotiği inaktive etmesi şeklinde üç yoldan gerçekleşmektedir<sup>[22-24]</sup>.

Bu direnc mekanizmaları içinde en önemli bakteri hücresi tarafından beta-laktamaz adı verilen enzimlerin sentezlenmesidir. Bu enzimler bakterilerin kromozomları veya plazmidler aracılığıyla sentezlenir. Ülkemizde gerek toplumdan kazanılmış, gerekse hastanede gelişen nozokomial infeksiyonların etkeni olan bazı GNB'ler tarafından sentezlenen AmpC beta-laktamazlar kromozomal beta-laktamazlara örnek teşkil ederken, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) ve karbapenemazlar plazmid aracılığıyla sentezlenen beta-laktamazlar grubundadır<sup>[25,26]</sup>.

Günümüzde bakteriler tarafından sentezlenen 4000'i aşkın sayıda farklı beta-laktamaz mevcuttur. Beta-laktamazların gruplandırılması amacıyla

hazırlanan sınıflamalar içinde en yaygın kullanılan Ambler tarafından önerilen moleküler sınıflama ve Bush-Jacoby-Medeiros'un fonksiyonel sınıflamasıdır<sup>[27-29]</sup>. Sıklıkla kullanılan Ambler sınıflamasında moleküler yapılarına göre beta-laktamaz enzimleri sınıf A, C ve D serin beta-laktamazlar ve sınıf B metallo-beta-laktamazlar (MBL) olarak dörde ayrılır<sup>[30]</sup>. A, C ve D grubu beta-laktamazların beta-laktam antibiyotiğe bağlanan aktif bölgesinde bir serin aminoasit molekülü yer alırken, metallo-beta-laktamazların aktif bölgesinde çinko molekülü bulunmaktadır. Bin dokuz yüz seksenlerden sonra geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin yoğun şekilde kullanıma girmesiyle penisilin ve oksiiimino-sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim gibi) karşı direnc sağlayan enzimler bulunmuş ve etki spektrumlarıyla paralel olarak bu enzimlere GSBL olarak adlandırılmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz enzimleri arasında en sık görülenleri Ambler sınıf A'da bulunan plazmid kökenli TEM, SHV, CTX-M grubu enzimler ile Ambler sınıf D'de bulunan OXA grubu enzimlerdir. Önceleri TEM ve SHV grubu enzimler tüm dünyada yaygın iken, günümüzde CTX-M tipi daha yaygındır<sup>[24,31]</sup>.

AmpC beta-laktamazlar, Ambler moleküler sınıflamasına göre moleküler sınıf C, Bush-Jacoby-Medeiros fonksiyonel gruplandırmasına göre grup 1'deki beta-laktamazlardır<sup>[24]</sup>. Bu grup beta-laktamazlar türe özgü, kromozomal olarak kodlanan enzimlerdir. Ayrıca plazmidler üzerinde de taşınabilir ve transfer edilebilir. İndüklenebilir veya yapısal özellik gösteren bu enzimler sefalosporinleri penisilinden daha etkin parçalar. Karbapenemler; antibakteriyel spektrumlarının genişliği, AmpC ve GSBL enzimlerine dayanıklı olmaları nedeniyle özellikle çok ilaca dirençli GNB infeksiyonlarında ilk sırada kullanılan antibiyotik grubudur<sup>[24]</sup>. Son yıllarda artan GSBL ve AmpC oranları ve bunun sonucunda artan karbapenem kullanımına paralel olarak, karbapenemleri hidrolize eden beta-laktamazların sayısı da artmaktadır<sup>[24,26,32]</sup>. Ülkemizde en yaygın karbapenemaz OXA-48 olmakla birlikte, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) ve New Delhi metallo-β-laktamase (NDM) enzimleri de giderek artmaktadır; OXA-48 ve NDM birlikteliği de %10'u geçmiştir<sup>[26]</sup>.

## Ülkemizde gram-negatif bakteri direncinde güncel durum nedir?

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezinin 2023 yılında yayımladığı Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı 2021 verilerinde (kan ve beyin omurilik sıvısı izolatlarını içeren) Türkiye'de *E. coli* ve *K. pneumoniae*'e üçüncü kuşak sefalosporin direnci sırasıyla %50.2 ve %75.4 olarak bildirilirken, *P. aeruginosa*'da seftazidim direnci %28.1 olarak rapor edilmiştir. Diğer taraftan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'de karbapenem direnç oranları ise sırasıyla %4.7, %49.1, %39 ve %93.3 olarak bildirilmiştir<sup>[33]</sup>.

Ülkemizde yataklı tedavi kurumlarında Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Sürveyans Ağı (USHİESA) 2021 yılı raporunda tüm erişkin hasta enfeksiyonlarına neden olan dirençli GNB'lerin içinde başlıca etkenler; *Klebsiella* spp. (%21.5), *Acinetobacter* spp. (%19.8), *Pseudomonas* spp. (%9), *E. coli* (%8.8), *Stenotrophomonas* spp. (%3.9) ve *Enterobacter* spp. (%2.8) olarak sıralanmıştır<sup>[34]</sup>. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Sürveyans Ağı 2021 yılı raporunda GSBL oranları *K. pneumoniae* suşlarında %66 ve *E. coli*'de %54.5 iken karbapenem direnç oranları *K. pneumoniae*'de %63.6, *A. baumannii*'de %91 ve *P. aeruginosa*'da %64.3 olarak bildirilmiştir<sup>[25,26]</sup>. Kolistin direnci ise *K. pneumoniae*'de %32 ve *A. baumannii*'de %11 olarak saptanmıştır<sup>[25,26]</sup>.

## Gram-negatif bakterilerdeki direncin önemi ve yol açtığı zorluklar nelerdir?

Ülkemizde karbapenem dirençli *Enterobacterales* enfeksiyonları ile ilgili yapılan çalışmalarda 30. gün mortalitesi %44-52.8 arasında bulunmuştur<sup>[26]</sup>. Bu durum *Enterobacterales* enfeksiyonlarının önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam ettiğini göstermektedir. Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon Sürveyans Ağı 2021 Etken Dağılımı ve Etken Raporu'na göre, *Enterobacterales* ailesinden *Klebsiella* spp. üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ) ve kateter ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında (Kİ-İYİ), *E. coli* ÜSİ'de ve *Enterobacter* spp. cerrahi alan enfeksiyonlarında sık izole edilmiştir<sup>[34]</sup>. Non-fermantatif GNB'lerden *Acinetobacter* spp.'nin ventilatör ile ilişkili pnömoni/olaylara (VİP/O),

*Pseudomonas* spp.'nin VİP/O ve pnömoniyeye, *Stenotrophomonas* spp.'nin ise santral kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına (SKİ-KDİ) yol açtığı saptanmıştır<sup>[34]</sup>.

## Direncin saptanmasıyla ilgili karşılaştığımız yerel problemler nelerdir?

Ülkemiz açısından değerlendirildiğinde bakteriyel direncin saptanmasına yönelik ekipman ve donanım dağılımının hem bölgesel farklılıklar göstermesi hem de farklı statülerdeki hastanelerde olanaklar dahilinde uygulanabilen yöntemlerin standart olmaması en önemli problemlerden biridir. Direnç varlığının belirlenebildiği ileri tetkikler sadece bazı ikinci basamak hastaneler ile üçüncü basamak üniversite hastanelerinde yapılmaktadır. Bununla birlikte üçüncü basamak üniversite hastaneleri arasında bile donanımsal ve teknik açıdan belirgin farklar bulunması nedeniyle dirence yönelik yapılan tetkikler ve bu tetkiklerin duyarlılıkları arasında da farklılıklar mevcuttur. Bu durumu mümkün olduğunca standart hale getirebilmek ve gerekli durumlarda ileri tetkiklerin ulaşılacak donanımlı merkezlerde yapılabilmesi için izlenecek yolu belirlemek amacıyla bazı algoritmaların oluşturulması ve ülke genelinde standart halde kullanılması uygun olacaktır.

## Tanı

### Dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında etkenin ve antibiyotik direncinin tanımlanma süresi prognoz üzerine etkili mi?

Genel olarak ciddi bakteriyel enfeksiyonların yönetiminde, erken başlanan etkili antibiyotik tedavisinin mortalite üzerinde olumlu etkisi olduğu belirlenmiştir<sup>[35]</sup>. Sepsis 2021 rehberinde kan kültürleri alındıktan sonra septik şok hastalarında bir saat içinde ve septik şok dışı sepsis hastalarında, diğer olasılıkları inceleyerek en geç üç saat içinde ampirik antibiyotik tedavisinin başlanması önerilmektedir<sup>[36]</sup>. Burada en önemli nokta verilen antibiyotiğin etken bakteriyeye karşı etkili olmasıdır. Kültürün alınması ile etkili antibiyotiğin başlandığı süre iki günü aştığında hastanede kalış süresi, hastane harcamalarının belirgin olarak arttığı ve mortalitenin etkenin dirençli olmasından bağımsız olarak %25 kadar artış gösterdiği bulunmuştur<sup>[37]</sup>.

*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase kaynaklı karbapenem direnci olan bakteriyemi hastalarında etkili antibiyotik başlama süresinin 24 saati aştığında mortalitenin belirgin olarak arttığı belirlenmiştir<sup>[38]</sup>. Hedefe yönelik antibiyotik tedavisine en kısa sürede başlanabilmesi için etkenin ve antibiyotik duyarlılığının ilk 6-12 saat içinde belirlenmesi, ikinci antibiyotik dozunda hedefe yönelik antibiyotiğin başlanması önerilmektedir<sup>[39]</sup>. Retrospektif, geniş kapsamlı bir değerlendirmede kültür alınmasından sonra 48 saat içinde etkili antibiyotik başlanmasının mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir<sup>[40]</sup>.

Ampirik antibiyotik seçiminde; hastanın daha önce kullandığı antibiyotikler, altta yatan hastalıklar, infeksiyonun yeri, kolonizasyon bilgisi gibi birçok faktör dikkate alınmalıdır. Hastanede yatarken ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) birimin florası ve salgın varlığı en önemli belirleyicilerden biri olmalıdır. Bunun yanında etkeni hızlı tanımlayacak yöntemler dışında, en hızlı şekilde antibiyotik duyarlılığının hatta mümkün olduğunca direnç mekanizmalarının belirlenmesi (özellikle yeni beta laktam/beta laktamaz inhibitörleri seçiminde) önemlidir. Ayrıca etkin tedavi başlangıcı dışında hızlı bir şekilde gerçekleştirilen de-eskalasyon uygulamalarının da prognoz ve direnci azaltmak yönünde etkileri belirtilmektedir<sup>[35,41]</sup>.

Kültür temelli yaklaşım kullanımının ana yaklaşım olduğu ülkemizde yukarıda önerilen ideal sürelerin sağlanabilmesi zordur. Geciken hedefe yönelik tedavinin olumsuz etkilerini önlemek için eldeki olanakların etkin bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle, kan kültüründeki üremelerin hızla ilgililere ulaştırılması, kan kültüründe üreyen GNB'lere hızlı antibiyogram yapılması, AMD'nin hızla belirlenmesi (örneğin; YBÜ örneğinde üreyen gram-negatif etkenlere seftazidim-avibaktam diskinin ilk aşamada ya da hızlı antibiyogram uygulamasında konulması) ve her hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarları ile etkili bir iletişim oluşturması önerilir.

#### **Mikrobiyoloji laboratuvarlarının kurgusu/ merkezleştirilmesi dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonları ile savaşı nasıl etkilemektedir?**

Sağlık hizmetlerinin finansmanı konusunda yaşanan sorunlar ve gelişen teknoloji ile klinik

mikrobiyoloji laboratuvarları da dahil olmak üzere laboratuvar hizmetlerini birden fazla hastaneye hizmet veren ve özel mikrobiyoloji uzmanlığına sahip daha az personel bulunan büyük laboratuvarlar olarak yapılandırmak, merkezileştirmek veya birleştirmek (santralizasyon) uygulamaları gündeme gelmiştir. Laboratuvarların bu şekilde birleştirilmesinin mantığı, test verimliliğini en üst düzeye çıkarmak ve maliyetleri düşürmektir. Ayrıca artan hizmet çeşitliliğine sahip laboratuvarlar oluşturulabilmektedir. Fakat bu uygulama infeksiyon hastalıklarıyla mücadele konusunda ve özellikle AMD sorunu artmakta iken önemli riskler taşımaktadır<sup>[42]</sup>.

Antimikrobiyal direncin büyük bir sorun olarak yaşandığı bu dönemde, erken tanı ve antibiyotik duyarlılık sonuçları, uygun tedavinin temelini oluşturur. Bu durum; morbidite ve mortaliteyi azaltmaya, hasta bakımını iyileştirmeye ve sağlık hizmeti maliyetlerini düşürmeye yardımcı olmaktadır. Merkezleştirilen laboratuvarlar, hastalara ilişkin sonuçlara ulaşmayı geciktirdiğinden ve klinisyen-laboratuvar iş birliğini güçleştirdiğinden antimikrobiyal yönetimde ve infeksiyon kontrolünde risk oluşturabilirler<sup>[43]</sup>. Ek olarak, merkezi laboratuvar yapılandırılmasında örnek iletimi ve sonuç verme süreçleri son derece titizlikle düzenlenmelidir. En uygun yaklaşım, bu laboratuvarların hizmet verdikleri kurumun bünyesinde yüksek kaliteli, hasta başı ve/veya hızlı mikrobiyolojik tanı testleri ile desteklenmiş klinik mikrobiyoloji laboratuvarları biçiminde yapılandırmaktır. Bu tür bir yaklaşım, iyi hasta bakımı sonuçları sağlayarak, günümüzde ortaya çıkan AMD sorunlarının ideal yönetimini de sağlayabilir<sup>[42,43]</sup>. Ülkemizde gerçekleştirilen merkezi laboratuvar yapılandırılmasında bu konunun dikkate alınması çok yararlı olacaktır.

#### **Dirençli gram-negatif bakteri infeksiyonlarında antibiyotiklerin minimal inhibitör konsantrasyon sonuçlarını belirlemek tedavi sonucuna etki eder mi?**

Dirençli GNB infeksiyonlarında minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri disk difüzyon ile elde edilen sonuçlardan daha etkili olabilir. Bu bilgi ile tedavinin yönlendirilmesinin mortalite üzerine etkinliği tam olarak gösterilmemiş olsa da MİK sonuçlarının klinik yönetimde katkısı olduğu düşünülmektedir<sup>[44]</sup>. Özellikle karbapenem direnç-

li enterik bakterilerde (CRE) dirençli olsa bile meropenem MİK değerinin 8-16 mg/L olduğu durumlarda meropenemin yüksek doz ve devamlı infüzyonla kullanılabilir bir seçenek olduğu belirtilmektedir.<sup>[45,46]</sup>

Minimal inhibitör konsantrasyon tayininde altın standart, sıvı mikrodilüsyon (SMD) metodudur. Fakat zaman alıcı, karmaşık, laboratuvarla kolaylıkla uygulanabilen bir yöntem olmadığından birçok merkezde rutin olarak kullanılamamaktadır. Sıvı mikrodilüsyonun bulunmadığı ortamlarda, agar dilüsyon ve gradient-test yöntemi, nispeten yüksek doğrulukla uygun alternatiflerdir. Otomatik antimikrobiyal duyarlılık test sistemleri de göreceli olarak düşük doğruluk oranlarına ve kısıtlı bilgi sağlamalarına rağmen alternatif olarak kullanılabilir.<sup>[44,47]</sup>

### **Karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerde karbapenemaz saptanması (fenotipik/genotipik) önerilir mi?**

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kriterlerine göre tedavi planlaması için karbapenem direnç genotipinin saptanması gerekli değildir. Bir başka deyişle standartlara uygun olarak çalışılmış duyarlılık test sonuçlarında duyarlı olduğu saptanan karbapenem(ler) tedavide kullanılabilir. Benzer durum GSBL üreten bakteriler ve kazanılmış AmpC β-laktamaz üreten *Enterobacterales* için de geçerlidir. Kazanılmış AmpC tipi enzimlerin sıklıkları GSBL'lere kıyasla çok düşüktür. *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Klebsiella oxytoca* kazanılmış AmpC üreten başlıca türlerdir. Üçüncü kuşak sefalosporin direncinin yanı sıra sefoksitine de dirençli olan bu tür suslardaki direnç türünün tedavinin planlanması için tanımlanması gerekmez ancak infeksiyon kontrolü açısından önemlidir.<sup>[48]</sup>

Karbapenem direnci *Enterobacterales* ailesinde büyük oranda karbapenemaz üretimi ile ilişkilidir. Enzimatik olmayan karbapenem direnç mekanizmaları arasında porin kodlayan genlerin ekspresyon kaybı, kromozomal olarak kodlanan porin genlerindeki (OprD gibi) mutasyonlar ve pompa sistemlerini kodlayan genlerin (MexAB-OprM, MexXY-OprM veya MexCD-OprJ gibi) aşırı ekspresyonu yer almaktadır. Enzimatik olmayan direnç mekanizmalarına özellikle *P. aeruginosa* ve

*A. baumannii* izolatlarında sık rastlanmaktadır.<sup>[49]</sup> Karbapenemaz kaynaklı direncin ve dirence neden olan enzimin belirlenmesi özellikle tedavide yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri kullanılacaksa önem taşımaktadır. Ülkemiz koşullarında kullanımda olan seftazidim-avibaktam, A, C ve D sınıfı karbapenemazlara etkili iken B sınıfı MBL'lere etkisizdir.<sup>[50]</sup> Karbapenemaz sınıfını belirlemek için moleküler testlerin yanında; kromatografik, disk difüzyon temelli klasik testler de kullanılabilir.<sup>[51,52]</sup> Moleküler yöntemler olmadan, en azından yaygın karbapenemaz aileleri OXA-48, KPC, VIM ve NDM için duyarlılık ve özgüllükleri yüksek olarak immünokromatografik ve konvansiyonel yöntemler kullanılabilir. Bu testlerin bir arada kullanılması sayesinde düşük maliyetlerle ve olabildiğince hızlı karbapenemaz türünün saptanabileceği ve böylece uygun infeksiyon tedavisinin sağlanabileceği belirtilmektedir.<sup>[53]</sup>

Seftazidim-avibaktam direnci MBL dışında başka mekanizmalarla da (örneğin; KPC-3 yapımı) ortaya çıkabilir.<sup>[54]</sup> Disk difüzyon duyarlılığı ile MBL varlığı veya yokluğu konusunda karar verilebilir.<sup>[52]</sup>

Ülkemizde merkezlerin bu yöntemlerle en azından MBL tanımını ve dışlamasını hızla yapmaları uygun tedavinin erken başlanmasında büyük fayda sağlayacaktır. Bunu rutin olarak yapamayan merkezler belirli aralıklarla MBL yönünden surveyans çalışmaları yapabilirler.

### **Antibiyotik sinerji testleri tedavide antibiyotik seçiminde yol gösterici olabilir mi?**

Antimikrobiyal sinerji testi, özellikle ilaç seçeneklerinin sınırlı olduğu durumlarda (örneğin; monoterapiye zayıf yanıt, geleneksel duyarlılık testinde etkili bir tedavi seçeneği olmadığına veya sınırlı tedavi seçeneği varlığına işaret etmesi) yararlı olabilir. Bu gibi durumlarda, mümkünse uygun kombinasyon tedavi rejimlerini taramak için antimikrobiyal sinerji testi yapılması önerilebilir.<sup>[44]</sup>

Dama tahtası (checkerboard) yöntemi, sinerji seviyesini değerlendirmek için kantitatif bir indeks olan fraksiyonel inhibitör konsantrasyonu (FİK) veren, en sık uygulanan standart yöntemdir. Ancak bu testin yöntemi ve uygulaması oldukça karmaşık ve zahmetlidir. Öldürme-zaman eğrisinin

saptanması oldukça duyarlı bir test olmakla birlikte, benzer şekilde yöntemi karmaşık ve zaman alıcıdır. Bu nedenle klinik uygulaması son derece sınırlıdır. Sıvı disk dilüsyon ve özellikle gradient-test ile yapılan sinerji testleri, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup bu testlerin laboratuvarında uygulaması da son derece kolaydır<sup>[55]</sup>.

Antimikrobiyal sinerjik aktiviteleri test etmek için öldürme-zaman eğrileri ve farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD) yöntemleri kullanan 136 çalışmayı değerlendiren sistematik bir inceleme, polimiksin ve/veya karbapenem türevi antibiyotiklerin tigesiklin, fosfomisin, amikasin ile kombinasyonlarının, dirençli GNB'lere karşı bakterisidal aktiviteyi önemli ölçüde artırdığını ve dirençli suşların ortaya çıkışını azalttığını göstermiştir<sup>[56]</sup>. Bu veri, antimikrobiyal sinerji testinin, klinikte antibiyotik tedavi seçimi konusunda yol gösterici olabileceğine işaret etmektedir. Ancak sinerji test sonuçlarının daima klinikte yararlı olacağına dair yeterli veri bulunmamaktadır<sup>[55,57]</sup>.

Ülkemizde laboratuvarlarda sinerji testinin rutin olarak uygulanması önerilmez. Kronik seyirli, dirençli bakteri infeksiyonlarında klinisyen-laboratuvar iletişimi ile gradient-test ile elde edilecek sinerji sonuçları faydalı olabilir.

### **Karbapenem dirençli gram-negatif bakterilerin antibiyotik direncinin araştırılması/yorumunda hangi yöntemleri kullanmak gerekir? Kullanılan yöntem sonucu/yorumu etkiler mi?**

Gram-negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarını belirlemek için dünyada yaygın olarak EUCAST standartları kullanılmaktadır<sup>[58]</sup>. EUCAST standartları, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti tarafından Türkçeye çevrilerek internet sayfasında yayımlanmaktadır<sup>[59]</sup>. EUCAST standartları, her yıl gözden geçirilmektedir. Mevcut bilimsel önerilere uygun olmayan yöntemlerle elde edilen duyarlılık sonuçlarının hastanın tedavisi sırasında yol gösterici olamayacağı açıktır. Bu bölümde aktarılan bilgiler, EUCAST'ın 2023 yılı kriterlerine dayanmaktadır.

- Kolistin için MİK belirlenmesi sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile yapılmalıdır. Disk difüzyon ve E-test (gradient testleri) yöntemleri ile sonuç verilemez. Otomatize sistemde “duyarlı” olarak

rapor edilen bir suş dirençli de olabilir; başka bir deyişle “çok büyük hata” kategorisinde olduğundan sonuca güvenilemez.

Kolistin duyarlılığının belirlenmesinde en güvenilir yöntem Mueller-Hinton buyyonda mikrodilüsyon olup EUCAST tarafından da önerilmektedir. Sıvı mikrodilüsyon için laboratuvarında hazırlanan malzemeler kullanılabileceği gibi Sensititre<sup>TM</sup> benzeri ticari ürünler de kullanılabilir.

EUCAST kriterlerine göre, *Enterobacterales* ve *Acinetobacter* spp. için MİK değeri 2 µg/mL ve altında olanlar kolistine duyarlı kabul edilmektedir. *Pseudomonas* spp. için MİK değeri 4 µg/mL ve altında olanlar kolistine duyarlı olarak kabul edilmektedir<sup>[59]</sup>.

Kolistin direncinin saptanması için Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından sıvı mikrodilüsyona ek olarak, sıvı disk elüsyon yöntemi ve agar dilüsyon yöntemleri de önerilmektedir. Kolistin kaynağı olarak kolistin diskinin kullanıldığı tüp dilüsyon yönteminde, özel ayırıcılar veya besiyerleri gerekmemektedir. Kolistin sıvı disk elüsyon yöntemi CLSI tarafından, sadece *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* için onaylanmıştır<sup>[48]</sup>.

- Polimiksin B duyarlılığı için EUCAST dokümanlarında öneri bulunmamaktadır. United States Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (USCAST), polimiksin B için sınır değer olarak 2 µg/mL'yi önermektedir<sup>[60]</sup>. Polimiksin B için onaylanmış tek yöntem sıvı mikrodilüsyon yöntemidir<sup>[48]</sup>.

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü dokümanlarında, kolistin için önerilen sıvı disk elüsyon yöntemi, polimiksin B için önerilmemektedir ve polimiksin B'ye uyarlanmamalıdır<sup>[48]</sup>.

- Fosfomisin duyarlılığı; glukoz-6-fosfat varlığında agar dilüsyon ile çalışılmalıdır. Bu nedenle rutin işlemlerin yürütüldüğü laboratuvarlarda fosfomisin duyarlılığının rutin olarak saptanması zordur. Otomatize sistemlerden sonuç elde edilemez. Disk difüzyon yöntemi ile duyarlılık ile sonucu ise sadece *E. coli* suşları için verilebilir. Fosfomisin duyarlılığının E-test ile belirlenmesi önerilmemektedir<sup>[59]</sup>.

- Tigesiklin duyarlılığının sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmesi önerilmektedir. Ayrıca besiyerinin, testin yapıldığı gün taze hazırlanmış

olması gerekmektedir. EUCAST standartlarına göre sadece *E. coli* ve *Citrobacter koseri* için duyarlılık sınır değeri vardır ancak diğer bakteriler için duyarlı/dirençli tanımlaması yapmak -EUCAST standartlarına göre- olanaklı değildir. Rutinde sık kullanılan otomatize sistemlerden sadece MİK değeri elde edilebilir<sup>[59]</sup>. Tigesiklin duyarlılığının E-test ile belirlenmesi önerilmemektedir.

- Seftazidim-avibaktam duyarlılığı disk difüzyon, E-test yöntemi ve otomatize sistemlerle belirlenebilir. EUCAST standartlarına göre *Enterobacterales* ve *Pseudomonas* spp. için önerilen disk difüzyon duyarlılık zon çapları farklıdır. Bu değer, *Enterobacterales* için 13 mm iken *Pseudomonas* spp. için 17 mm'dir. Minimal inhibitör konsantrasyon sınır değerleri ise her iki grup için de aynı olup 8 µg/mL'dir<sup>[59]</sup>.

- Sulbaktam duyarlılığı için EUCAST dokümanlarında öneri bulunmamaktadır.

Otomatize sistemlerden elde edilen sonuçların -yukarıda da belirtildiği gibi- EUCAST kriterleri göz önünde bulundurularak özellikle kolistin ve tigesiklin açısından dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Tigesiklin için sadece MİK değerli elde edilebileceği, duyarlı/dirençli sonucuna varılamayacağı hatırlanmalıdır. Kolistin için ise otomatize sistemde "duyarlı" kategorisinde bildirilen bir bakterinin aslında dirençli olabileceği yani "çok büyük hata" olasılığı olduğu hatırlanmalıdır.

### **Kan kültüründen hızlı antibiyotik duyarlılık testi hangi bakteriler için uygulanabilir?**

Bakteriyemili hastalarda antibiyotik duyarlılık sonuçlarına daha erken ulaşabilmek için EUCAST, kan kültürü şişelerinden doğrudan hızlı antibiyotik duyarlılık testi (HADT) yöntemini önermiştir. Hızlı antibiyotik duyarlılık testine ilişkin son güncellemeler 2022 yılı Nisan ayında yapılmıştır<sup>[60,61]</sup>.

Hızlı antibiyotik duyarlılık testi yöntemi, standart disk difüzyon yöntemine dayanmaktadır. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae* için uygulanabilir. Bu yöntem kan kültürü için alınan numune pozitif sinyal verdikten sonraki 0-18 saat içinde uygulanabilir.

Hızlı antibiyotik duyarlılık testi yöntemi dört, altı ve/veya sekiz saatlik inkübasyon sonrası okumalar için özgül sınır değerler sağlar. Ek olarak, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *S. pneumoniae* için 16-20 saatlik inkübasyon sürelerine göre de HADT sınır değerleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte 16-20 saatlik okumaların ancak dört, altı ve/veya sekiz saatlik inkübasyondan sonra sonuçların okunmasının mümkün olmadığı durumlarda uygulanması önerilmektedir.

EUCAST HADT yöntemi, BACTEC (Becton Dickinson), BacT/ALERT (bioMérieux) ve VersaTREK (Thermo Fisher) marka kan kültürü şişeleri için doğrulanmıştır.

### **Hızlı antibiyotik duyarlılık testi uygulaması klinik olarak dirençli gram-negatif bakteriyemilerde prognozu etkiler mi?**

Hızlı antibiyotik duyarlılık testinin mortaliteye etkisi konusunda henüz yeterli veri olmamakla birlikte, çalışmalar halen devam etmektedir. VITEK™ ile yapılan bir çalışmada, gram-negatif bakteriyemili hastalarda HADT uygulamasının de-eskelasyona geçiş süresinin kısaltılmasına çok etkisinin olmadığı ancak oral antibiyotiklere başlama süresini ve hastanede kalış süresini kısalttığı gösterilmiştir<sup>[62]</sup>.

### **Hızlı mikrobiyolojik tanı testlerinin MDR gram-negatif bakterilerle gelişen infeksiyonların yönetimi ve klinik sonuçlarına etkisi var mı?**

Hızlı mikrobiyolojik testler, sekiz saatten kısa sürede sonuç veren testler olarak tanımlanmaktadır. Hasta başı testler, örnek aldıktan sonra 20-30 dakika içinde sonuç veren ve uzmanlık gerektirmeden, yatak başında uygulanabilen testler olarak tanımlanmaktadır<sup>[57]</sup>. Bu amaçla en çok kullanılan fenotipik testler; CARBA-NP gibi kolorimetrik, NG-Test CARBA-5 gibi immünokromatografik testler ve MALDI-TOF teknolojisidir. Hızlı moleküler tanı yöntemleri arasında etkenin üretildikten sonra direnç durumunu araştıran gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) tekniği, pozitif sinyal veren kan kültürü şişesinden çalışılan multipleks-PZR teknolojisi ve klinik örneklerden tanıyı sağlayan multipleks-PZR, microarray ve floresan in-situ hibridizasyon (FISH) teknolojileri kullanılan çok sayıda ticari test piyasada onaylı olarak kullanımdadır<sup>[35,63]</sup>. Günümüzde gelişmiş

ülkelerde özellikle YBÜ'de yatan hastalarda sıklıkla kullanılmaktayken, gelişmekte olan ülkelerde ve dünya genelinde kullanımı kısıtlıdır. Ülkemizde de kısıtlı olarak sadece belirli merkezlerde kullanılabilir.

Birçok çalışmada hızlı tanı testlerinin kullanımının, antibiyotik kullanımını düzenlediği, tedavi süresini kısalttığı yönünde veriler bildirilmekle birlikte diğer taraftan mortalite üzerine etkisi gösterilemeyen çalışmalar da bulunmaktadır<sup>[64,65]</sup>. Fakat hızlı tanı testlerinin, bakteriyemili hastalarda kullanımının etkinliğini araştıran bir meta-analizde bu testlerin belirgin olarak mortaliteyi düşürdüğü ve bu etkinin testlerin antibiyotik yönetim programı ile entegre olarak kullanıldığında anlamlı olduğu ortaya konulmuştur<sup>[66]</sup>. Hızlı tanı testlerinin kullanımının daha hızlı sonuç ve de-eskalasyon sağlayabildiği, hastanede yatış gününü ve antibiyotik tedavi sürelerini kısalttığı, hatta moleküler yöntemlerle kolonizasyon saptanmasının etkili ampirik tedavi başlanmasını sağlayabileceği belirtilmekte ve bu testlerin kullanımı bazı rehberlerde önerilmektedir<sup>[67]</sup>.

Ülkemiz koşullarında hızlı tanı testlerinin kurum bazında ve mutlaka antimikrobiyal yönetim (antimicrobial stewardship) programı oluşturulduktan sonra, öncelikle YBÜ hastaları başta olmak üzere mortalite riski yüksek hastalar bazında kullanımının sağlanması faydalı olacaktır. Özellikle moleküler hızlı tanı testlerinin ülkemiz koşullarında üretilmesi ve standart değerlendirmelerden geçtikten sonra ticari olarak kullanıma sunulabilmesi için üretici kuruluşlar desteklenmelidir.

#### **Hızlı mikrobiyolojik tanı testlerinin uygun ampirik tedavinin başlanması ve hedefe yönelik tedaviye geçişte faydası var mı?**

Hızlı mikrobiyolojik tanı ve özellikle HADT'lerin hedefe yönelik tedaviye başlama süresini düşürdüğü gösterilmiş ve kullanımı önerilmektedir. Tüm hızlı tanı testleri gibi bu testlerin de etkinliğini görebilmek için 7/24 hizmet veren laboratuvarlara ihtiyaç duyulduğu ve antibiyotik yönetim programı içine dahil edilmelerinin gerekli olduğu unutulmamalıdır<sup>[68]</sup>. Bu yöntemlerin hastanın klinik sürecine ve mortalitenin azaltılmasına katkısı konusunda güçlü kanıtlar kısıtlıdır ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>[69]</sup>.

Ülkemizde; bu veriler ışığında, hızlı mikrobiyolojik testlerin kullanımının antibiyotik yönetim programının bir parçası olarak gündeme gelmesinin önemi vurgulanmalıdır.

#### **Yerel/bölgesel/ulusal antibiyotik direnç verileri, uygun ampirik antibiyotik tedavisine katkı sağlar mı?**

Ulusal ve bölgesel veriler genelde politika yapımcıların, sağlık otoritelerinin programları ve düzenlemeleri, sürveyans sisteminin geliştirilmesi için etkili veriler sağlarken, antibiyotik tedavisinin seçiminde üniteye ait yerel veriler önemlidir<sup>[35,70]</sup>. Montravers ve arkadaşları bir üniteye *Enterobacteriales*'lerde karbapenem direnci %20 ve *E. coli* ve *Klebsiella* spp.'lerde GSBL varlığı %20 ise ampirik tedavide MDR gram-negatif etkenleri kapsayacak tedavi yaklaşımını önermektedir<sup>[71]</sup>. Direnç oranlarının bilinmesinin üniteye antibiyotik seçimi yanında özellikle toplumdaki gelen üriner sistem kaynaklı bakteriyemiler için de önemli olduğu vurgulanmaktadır<sup>[72]</sup>. Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik tedavisinin düzenlenmesini tartışan bir derlemede ise mikrobiyoloji laboratuvar verilerinin ilgili laboratuvar tarafından sunulduğu aylık multidisipliner toplantıların antibiyotik tedavisini iyileştirmede temel önerilerden birisi olduğu belirtilmiştir<sup>[73]</sup>.

Ülkemiz koşullarında infeksiyon kontrol komitelerinde mikrobiyoloji laboratuvarları sorumluları yer alıyor olsa da bu birimler tedavi boyutunda etkin rol almamaktadır. Özellikle ünite bazında lokal etken ve antibiyotik direncinin mikrobiyoloji laboratuvarlarınca izlenmesi ve paylaşılması, bu laboratuvarların hastaların tedavilerinin değerlendirildiği multidisipliner ekip içinde etkin olarak yer almasının sağlanması önerilebilir.

#### **Tedavi ve Antibiyotik Yönetim Programı**

#### **Dirençli gram-negatif bakterilere bağlı bir infeksiyon şüphesinde ampirik tedavinin seçilmesi ve hastanın takibi genel olarak nasıl yapılmalıdır?**

İnfeksiyon hastalıkları pratiğinde en önemli iki nokta uygun ampirik tedavi verilmesi ve kollateral hasarın en az seviyede tutulmasıdır. Ampirik tedavinin gecikmeden zamanında verilmesi de prognoz açısından büyük önem taşımaktadır.

Ampirik tedavide en olası patojenler, hastalığın ciddiyeti, infeksiyon odağı, immün sistemin durumu ve böbrek yetmezliği gibi faktörler, yakın zamanda antibiyotik kullanımı (son üç ay içindeki), hastanın daha önce infekte ya da kolonize olduğu mikroorganizmalar, hastanın bulunduğu kliniğin ya da YBÜ'nün florası ve başka bir hastaneden gelmişse o hastanenin florası, olası antibiyotik alerjisi dikkate alınmaktadır<sup>[74]</sup>.

Konvansiyonel yöntemlerden daha hızlı sonuç veren moleküler yöntemlerin kullanılması uygun tedavi verilmesi için geçen zamanı kısaltmaktadır. Kan kültürü pozitifleştiği anda gelen sinyal ve örnekten hemen Gram boyama yapılması, derin trakeal aspirat örneğinden boyama yapılmadan direkt inceleme ve Gram boyama yapılması veya basınç ülserinden ya da yaradan alınan akıntı örneğinden Gram boyama yapılması bize olası etkenler konusunda çok değerli bilgiler verir.

Ampirik tedavinin uygunluğu prognoza doğru- dan olumlu etki etmektedir. Genellikle uygun bir antibiyotik tedavisi verilmiş ve kaynak kontrolü gereken olgularda yeterli kaynak kontrolü yapılmışsa klinik yanıtın 48-72 saat içinde görülmesi beklenir. Özellikle kateteri olan hastalarda öncelikle kateterlerin odak olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hastanın tedaviye yanıtı sadece klinik belirti ve bulgularla değil, lökosit sayısı ve dağılımı, C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitoninle de yakından izlenmelidir. Eğer yükselmişse, prokalsitonin düzeylerinin 72-96 saat içinde belirgin olarak düşmesi beklenir. Böbrek yetmezliğinde prokalsitonin düşme eğilimi yavaşlayabilir. Bu durum klinisyeni yanıltmamalıdır. Trombositlerin düşme eğilimine girmesi dissemine intravasküler koagülasyonu ve sepsise gidişi düşündürmelidir. İlk 48-72 saat içinde hasta çok yakından izlenmelidir. İlk 48-72 saatte beklenen klinik yanıt gelmemişse ya da durum kötüleşiyorsa, tüm risk faktörleri, tedaviler ve kaynak kontrolü gözden geçirilerek gerekirse eskalasyon (spektrum genişletme) yapılabilir. Yeni bir mikrobiyolojik kanıt varlığında, mikrobiyolojik kanıtlara göre eskalasyon ya da de-eskalasyon (spektrum daraltma) yapılmalıdır. Klinik yanıt sağlandıktan sonra yedinci günden itibaren her gün tedavi süresinin yeterli olup olmadığı tartışılmalı ve tedavi sürelerinin ayarlanmasında prokalsitonin düzeylerinden de yardım alınmalıdır.

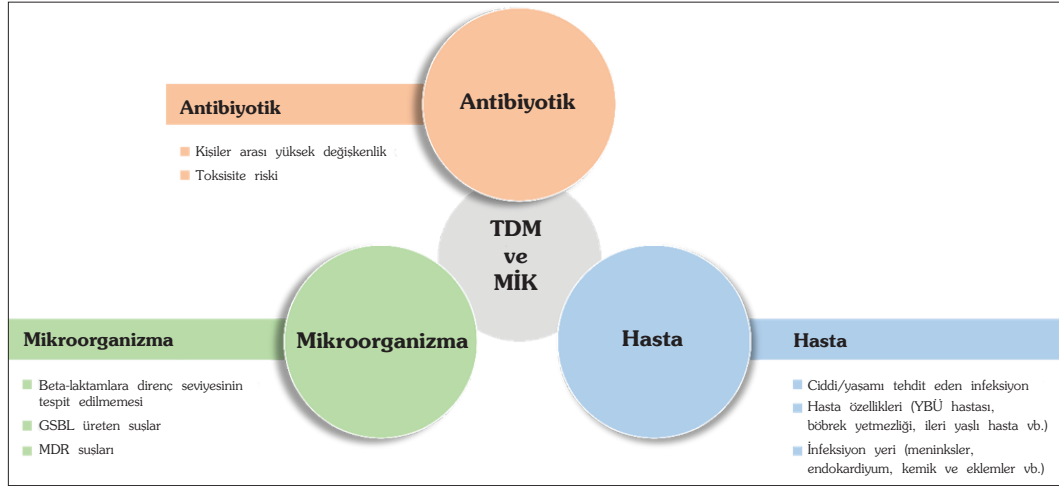
Endokardit, osteomyelit, menenjit, apseler ya da kaynak kontrolünün cerrahi olarak yapılamadığı infeksiyonlar hariç, genellikle sık karşılaşılan diğer infeksiyonlarda genellikle 7-10 günlük tedavi sürelerinin yeterli olduğu dikkate alınmalı ve 10 günü geçen tedavi sürelerinin uzamış tedaviler olarak kabul edildiği unutulmamalıdır<sup>[74-79]</sup>.

### **Dirençli bir bakterinin neden olduğu infeksiyonun tedavisinde seçilecek antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini bilmek tedaviyi planlamak için gerekli midir?**

Minimal inhibitör konsantrasyon, en uygun tedavinin seçilmesine yardımcı olabilen bir parametredir. Spesifik bakteri suşlarının hedeflenen bir antibiyotiğe karşı in-vitro duyarlılık veya direnç düzeylerini kantitatif olarak tanımlar<sup>[80]</sup>. Bununla birlikte, bir infeksiyonun klinik sonucunu yalnızca MİK değerine dayanarak tahmin etmek doğru değildir. Minimal inhibitör konsantrasyon ile birlikte farmakokinetik (PK) ve farmakodinamik (PD) parametreler de dikkate alınmalıdır<sup>[81]</sup>. Minimal inhibitör konsantrasyon, PK ve PD parametreler; antibiyotiklerin etkili bir şekilde kullanılması, tedavi yönünden başarılı sonuçlar elde edilmesi, ilaç kaynaklı toksisitenin minimuma indirilmesi, tedavi maliyetlerinin ve hastanede yatış sürelerinin azaltılması ve antibiyotiklere karşı direnç gelişiminin önlenmesi açısından oldukça önemlidir. İdeal antibakteriyel tedavi stratejilerinin belirlenmesinde PK/PD parametrelerin önemi in-vitro çalışmalar, hayvan modelleri ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Zamana bağımlı etki gösteren antibiyotikler için  $T > MİK$ 'in doz intervalinin %40-50'sinden fazlasını kapsamaması, konsantrasyon bağımlı etki gösterenler içinse C maks/MİK'in 10 ve üzeri olması gerektiği kliniğe başarılı bir şekilde yansıtılabilmis yaklaşımlardır<sup>[82]</sup>. Minimal inhibitör konsantrasyon takibi yoğun bakım hastaları başta olmak üzere infektif endokardit ve menenjit gibi klinik seyri kritik olan hastalarda ve renal klirensi artmış ya da azalmış hastalarda doz belirlemek için önemli bir parametredir (Şekil 1)<sup>[81]</sup>.

### **Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif *E. coli*, *K. pneumoniae* infeksiyonlarında tedavi nasıl olmalıdır?**

Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz genleri en yaygın olarak *E. coli*, *K. pneumoniae*,



Şekil 1. MİK belirlenmesinin ve antibiyotik konsantrasyonunun izlenmesinin yararlı olacağı mikrobiyolojik, farmakolojik ve klinik durumlar.

TDM: Terapötik ilaç izleme, MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon, GSBL: Genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz, MDR: Çok ilaca dirençli<sup>[82]</sup>.

*K. oxytoca* ve *Proteus mirabilis*'te bulunur. Bakteri seftriakson dirençli ise GSBL (+) kabul edilmektedir. Komplike olmayan sistit tedavisinde eğer bakteri duyarlı ise nitrofurantoin veya trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) önerilmekte, alternatif olarak ise siprofloksasin, levofloksasin, karbapenemler, oral fosfomisin veya tek doz aminoglikozid kullanılması desteklenmektedir. Komplike olmayan sistitlerde piperasilin-tazobaktam veya sefepim ampirik olarak başlanmış, duyarlı bulunmuş ve klinik yanıt alınmış ise devam edilebilir önerisi mevcuttur. Piyelonefrit ve komplike infeksiyonlarda eğer bakteri duyarlı ise TMP-SMX, siprofloksasin veya levofloksasin, alternatif olarak ise ertapenem, meropenem veya imipenem önerilmektedir. Aminoglikozidler de alternatif bir seçim olabilir. Üriner sistem dışındaki infeksiyonların tedavisinde ertapenem, meropenem veya imipenem önerilmektedir. Kritik hastalarda veya albümin düzeyi <2.5 g/dL olan hastalarda ertapenem önerilmemektedir.<sup>[74,83]</sup>

#### AmpC beta-laktamaz üreten *Enterobacteriales*'te tedavi nasıl olmalıdır?

*Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes* ve *Citrobacter freundii* gibi bakteriler orta-yüksek düzeyde indüklenebilir kromozomal AmpC üretimi potansiyeline sahiptir. Bu bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda seftriakson,

sefotaksim, seftazidim ve piperasilin-tazobaktam kullanımı tedavi sırasında direnç gelişme riski nedeniyle desteklenmemektedir. Sefepim iyi bir seçenektir. Ayrıca fluorokinolonlar ve TMP-SMX'te tedavi alternatifleri arasındadır.<sup>[74]</sup>

#### Karbapenem dirençli *Enterobacteriales* infeksiyonlarında tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

Komplike olmayan sistit tedavisinde eğer bakteri duyarlı ise nitrofurantoin, TMP-SMX, siprofloksasin veya levofloksasinin tercih edilmesi desteklenmektedir.<sup>[74]</sup> Ancak ülkemizde en sık görülen üropatojen olan *E. coli*'de giderek artan kinolon direnci ampirik yaklaşımları her zaman desteklenmemektedir. Fosfomisin ve nitrofurantoin direnç oranlarının düşük olması nedeniyle kinolonlardan önce tercih edilmesi gereken antibiyotikler olabilir.<sup>[84,85]</sup> Alternatif olarak ise tek doz aminoglikozid, oral fosfomisin, kolistin, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol önerilmektedir. Piyelonefrit ve komplike ÜSİ tedavisinde ise eğer bakteri duyarlı ise TMP-SMX, eğer direnç yoksa siprofloksasin veya levofloksasin, alternatif olarak ise seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol veya aminoglikozidler önerilmektedir. Üriner sistem dışı infeksiyonlarda karbapenemaz testi yapılmıyorsa ya da negatif ise tercihen sef-

tazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam veya imipenem-silastatin-relebaktam alternatif olarak sefiderokol önerilmektedir. Unutulmaması gereken OXA-48 benzeri enzim taşıyan suşlara yeni beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlardan sadece seftazidim-avibaktam etkili, MBL pozitif suşlara ise bunların hiçbirisi etkili değildir<sup>[74]</sup>.

Seftazidim-avibaktam monoterapi ya da kombinasyon şeklinde verildiğinde, polimiksin içeren kombinasyonlara göre mortaliteyi anlamlı derecede azaltmaktadır<sup>[86-92]</sup>. Diğer rejimlerle karşılaştırılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>[93]</sup>. Seftazidim-avibaktama duyarlı suşların neden olduğu infeksiyonlarda monoterapi ile kombinasyon tedavisi arasında fark bulunmamıştır<sup>[94,95]</sup>. Klinik başarısızlık için risk faktörleri olarak hastanede gelişen pnömoni ve renal replasman tedavisi gösterilmiştir. İlacın farmakokinetiği sepsis, septik şok gibi kritik durumlardan etkilenebilir. Eğer kombinasyon yapılacaksa bireyselleştirilmelidir ve pnömonilerde fosfomisin, kan dolaşımı infeksiyonları ve üriner sistem veya intraabdominal infeksiyonlara sekonder bakteriyemilerde amikasin veya gentamisin, intraabdominal infeksiyonlar ve cilt-yumuşak doku infeksiyonlarında tigesiklin veya duyarlılık sınırına yakın MİK değeri olan izolatların infeksiyonunda polimiksinler ile kombine edilebileceği bazı yazarlar tarafından desteklenmektedir<sup>[92]</sup>.

Seftazidim-avibaktama tedavi sırasında direnc gelişebilir<sup>[26,74]</sup>. Bu oran %10-20 arasında bildirilmekte ve daha çok KPC (+) suşlarda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca NDM enzimini ya da bir başka MBL enzimini taşıyan bakteriler seftazidim-avibaktama doğal olarak dirençlidir. Seftazidim-avibaktam ya da seftalozan-tazobaktam temin edilemediğinde, ilaca alerji varlığı gibi kullanılmadığı durumlarda veya direnc varlığında, kılavuzlarda önerildiği gibi eski antibiyotiklerle kombinasyon ya da monoterapi yapılabilir. Eski antibiyotikler olan meropenem, polimiksinler, fosfomisin, aminoglikozidler ve tigesiklinin kullanımları ile ilgili bilgiler aşağıda mevcuttur. NDM ya da MBL varlığında ise seftazidim-avibaktam ile aztreonam kombine edilebilir<sup>[26,74]</sup>.

NDM sıklığı ülkemizde giderek artmaktadır<sup>[96-99]</sup>. Ülkemizde aztreonam bulunmamaktadır ve aztreonam yerine polimiksinler,

aminoglikozidler veya fosfomisin kullanılabilir. Metallo-beta-laktamazlar üreten suşların neden olduğu kan dolaşımı infeksiyonlarının tedavisinde seftazidim-avibaktam + aztreonam kombinasyonu, kolistin içeren kombinasyonlardan üstün bulunmuştur. Direnc saptandığında ülkemizdeki kullanım kısıtlılığı nedeniyle seftazidim-avibaktam kullanılamamaktadır. Bu durumda MİK değerleri ve sinerjistik etki dikkate alınarak kombinasyonlar yapılabilir. Ayrıca sefiderokol, MBL varlığında kullanılabilecek bir diğer antibiyotiktir ve henüz ülkemizde bulunmamaktadır<sup>[38,74]</sup>. Meropenem MİK  $\leq 8$  mg/L olmadıkça kombinasyonda yer alması önerilmemektedir<sup>[100]</sup>. *K. pneumoniae* karbapenem dirençli bile olsa, tedavide meropenem (yüksek doz, uzamış infüzyon) yer aldığı kombinasyonlarda meropenem MİK  $\leq 8$  mg/L ise, MİK değeri  $>8$  mg/L olan suşların neden olduğu infeksiyonlarla karşılaştırıldığında mortalitenin MİK  $\leq 8$  mg/L grupta anlamlı olarak düşük olduğu Tumbarello ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir<sup>[101]</sup>. Daikos ve arkadaşları da aynı şekilde meropenem MİK değerinin  $>8$  mg/L olması durumunda, meropenem içeren kombinasyonlarda mortalitenin %19.4'ten %35.5'e çıktığını göstermişlerdir<sup>[45]</sup>.

Yapılan çalışmalarda kombinasyonda kolistin olmasının, kolistin içermeyen kombinasyonlara göre KPC (+) ya da OXA-48 (+) karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (CRKp) suşlarının neden olduğu infeksiyonlarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir<sup>[102,103]</sup>. Ni ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde polimiksin monoterapisine göre polimiksin içeren kombinasyon tedavisinin mortaliteyi anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir<sup>[104]</sup>. Hou ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde mortalitenin polimiksin monoterapisine kıyasla kombinasyonlarda daha düşük olduğu ve polimiksine karbapenem veya tigesiklin eklenmesinin prognozu iyileştirdiği bulunmuştur<sup>[105]</sup>. Fosfomisin in-vitro çalışmalarda CRE'ye karşı oldukça etkili bulunmuştur<sup>[106]</sup>. In-vitro sinerji çalışmalarında imipenem, meropenem, doripenem, kolistin, netilmisin ve tigesiklin ile değişen oranlarda sinerji gözlenmiş olup kombinasyonun fosfomisine direnc gelişmesini önlediği saptanmıştır<sup>[106]</sup>. Kolistin + fosfomisin kombinasyonu KPC (+) suşlara sinerjik etkili, OXA-48 (+) suşlara ise antagonistik etkili bulunmuştur<sup>[107,108]</sup>. Fosfomisin + meropenem

kombinasyonu OXA-48 (+), NDM (+) veya her iki enzimi içeren CRKp suşlarına sinerjik etkili olarak saptanmıştır<sup>[109]</sup>. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae*'nin neden olduğu 104 sepsis hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada fosfomisin içeren kombinasyonlarda mortalite daha düşük oranda bulunmuştur<sup>[110]</sup>. Fosfomisin çabuk direnç gelişme olasılığı nedeniyle kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmalıdır.

Karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* infeksiyonlarında aminoglikozid içeren kombinasyonlarda mortalite daha düşük bulunmuştur. Yüksek nefrotoksisite riski nedeniyle mümkün olduğu kadar kolistin + aminoglikozid kombinasyonundan kaçınılmalıdır<sup>[111-114]</sup>.

Tigesiklin in-vitro çalışmalarda oldukça etkili bulunsu da düşük serum düzeyleri ve bakteriyostatik olması gibi özellikleri ağır infeksiyonlarda dikkate alınmalıdır<sup>[115]</sup>. Tigesiklin genellikle çalışmalarda kombinasyon şeklinde ve önerilen dozun iki katı olarak kullanılmıştır. Yapılan bir meta-analizde, CRE infeksiyonlarında kombinasyon tedavisinin monoterapiye göre ve yüksek doz ile tedavinin standart doza göre daha etkili olduğu rapor edilmiştir<sup>[116]</sup>. Kolistin içeren kombinasyonların, tigesiklin içeren kombinasyonlara göre kan dolaşımı infeksiyonlarında daha avantajlı olduğu iki çalışmada [hasta sayıları oldukça az olan ve sapma (bias) olan çalışmalar] gösterilmiştir. Tigesiklinin, ÜSİ'lerde ve kan dolaşımı infeksiyonlarında monoterapi şeklinde kullanımı önerilmemektedir. Eğer hastanede gelişen pnömoni veya VIP'te kullanılacaksa mutlaka yüksek dozda kullanılması önerilmektedir<sup>[74,100]</sup>.

Tigesiklinin ÜSİ'lerde kullanılması genel olarak önerilmemekle birlikte sadece tigesikline duyarlı ve alternatiflerin çok kısıtlı olduğu durumlarda kullanılabilir. Yüksek doz tigesiklin ile tedavi edilen bir ürosepsis olgusu bildirilmiştir<sup>[117-119]</sup>. Tigesiklin kullanan hastalarda hipofibrinojenemi gelişebilir ve bu nedenle kanama-pıhtılaşma parametreleri yakından izlenmelidir<sup>[120,121]</sup>.

### **Karbapenem dirençli *A. baumannii* infeksiyonlarında tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?**

Karbapenem dirençli *A. baumannii* (CRAB) infeksiyonlarının yönetimi birkaç nedenden dolayı

zordur. Bu nedenler: kolonizasyon-infeksiyon ayrımının güç olması, karbapenem dirençli suşların diğer birçok antibiyotige de dirençli olması ve kanıt düzeyi yüksek standart bir tedavi yaklaşımının olmamasıdır. Ülkemizdeki karbapenem direnç oranları çok yüksektir ve bazı merkezlerde %100'e yakındır<sup>[74,122]</sup>.

Tek bir antibiyotik ajanın etkinliğini destekleyen sınırlı klinik veriler göz önüne alındığında, CRAB infeksiyonlarının tedavisi için en azından uygun bir klinik yanıt gözlemlenene kadar en az iki ajanla kombinasyon tedavisi önerilmektedir<sup>[74]</sup>.

Sulbaktam, bu kombinasyonun asıl komponentlerinden biridir ve mutlaka yüksek dozda (6-9 g/gün) kullanılmalıdır. Ülkemizde yalnızca sulbaktam içeren bir preparat yoktur. Sulbaktam ile polimiksin-B, kolistin, minosiklin, tigesiklin veya sefidero-kol kombine edilebilir. Fosfomisin ve rifampisin kombinasyon rejimlerinin bir komponenti olarak yer alması önerilmemektedir.

Polimiksin-B, CRAB infeksiyonlarının tedavisi için en az bir başka ajanla kombinasyon halinde kullanılmalıdır. Polimiksinler içinde PK avantajları nedeniyle polimiksin-B'nin tercih edilmesi desteklenmektedir<sup>[74,112]</sup>. Polimiksin bazlı rejimlere kıyasla sulbaktam bazlı rejimlerde nefrotoksitenin daha az olduğu gösterilmiştir. Üriner sistemde kolistin metansulfonat aktif form olan kolistine dönüştüğü için CRAB'ın neden olduğu ÜSİ'lerde tercih edilmektedir<sup>[123]</sup>.

Yapılan iki büyük randomize kontrollü çalışmada uzamış yüksek doz meropenem + kolistin kombinasyonunun kolistin monoterapisine üstünlüğü gösterilememiştir ve bu nedenle meropenem + kolistin kombinasyonu önerilmemektedir<sup>[124,125]</sup>.

Karbapenem dirençli *A. baumannii* infeksiyonlarının tedavisinde yüksek doz minosiklin veya yüksek doz tigesiklinin en az bir başka ajanla kombinasyon halinde kullanılması önerilmektedir. Tetrasiklin türevleri ile ilgili genel bir endişe, uygulamadan sonra hızlı doku dağılımı sağlamaları ve bunun sonucunda idrarda sınırlı konsantrasyonlara ve zayıf serum konsantrasyonlarına yol açmalarıdır. Yeni bir molekül olan durlobaktamın, sulbaktam ile kombine edilerek kullanılması tedavide yeni bir alternatif olarak umut vadetmektedir<sup>[125,126]</sup>.

İnfekte akciğerlerde eşit olmayan dağılıma ilişkin endişeler, klinik yararının tam olarak gösterilememesi ve bronkokonstriksiyon gibi solunum komplikasyonları nedeniyle CRAB pnömonisi için yardımcı tedavi olarak nebulize (inhalasyon yolu ile verilen) antibiyotiklerin kullanımı önerilmemektedir<sup>[75]</sup>.

### **Karbapenem dirençli *P. aeruginosa* infeksiyonlarında tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?**

Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa*; penisilinler, sefalosporinler, florokinolonlar, aminoglikozitler ve karbapenemlerden en az üç antibiyotik sınıfında en az bir antibiyotiğe duyarlı olmayan *P. aeruginosa* olarak tanımlanır. İki bin on sekiz yılında çok ilaca dirençliliğine ek olarak "dirençli ve tedavisi zor" kavramı tanımlanmıştır. Tedavisi zor *P. aeruginosa* piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve levofloksasin gibi tedavide ilk seçilebilecek ilaçlara karşı direnç olduğu anlamına gelmektedir. Aslında çok ilaca dirençli tanımı daha çok sürveyans amacıyla, tedavisi zor tanımı ise klinik pratikte kullanılması amacıyla oluşturulan kavramlardır. Karbapenemaz üretimi *P. aeruginosa*'da nadir bir direnç mekanizmasıdır<sup>[127]</sup>.

Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa*'nın neden olduğu infeksiyonlarda eğer izole edilen bakteri duyarlı ise tedavide karbapenem olmayan eski beta-laktamlar (piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam), izole edilen bakteri karbapenem duyarlı bile olsa öncelikli olarak tercih edilebilir. Karbapenem olmayan eski beta-laktam antibiyotiklerin yüksek doz ve uzamış infüzyon şeklinde verilmesi desteklenmektedir. Yine izole edilen bakteri duyarlı ise siprofloksasin veya levofloksasin gibi fluorokinolonlar da tercih edilebilir. Kritik hastalarda ve kaynak kontrolünün iyi olmadığı hastalarda *P. aeruginosa* eski beta-laktamlara duyarlı bile olsa, yeni beta-laktamların (seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam veya imipenem-silastatin-relebaktam) tercih edilmesi desteklenmektedir<sup>[74]</sup>.

Tedavisi zor dirençli (DTR) *P. aeruginosa*'nın neden olduğu komplike olmayan sistit için seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipe-

nem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol tercih edilen tedavi seçenekleridir. Tek doz tobramisin veya amikasin, DTR- *P. aeruginosa*'nın neden olduğu komplike olmayan sistit için alternatif tedavi seçenekleridir. Kolistin, üriner sistemde aktif formuna dönüştüğü için DTR-*P. aeruginosa* sistit tedavisi için alternatif bir diğer seçenektir. Ancak nefrotoksisite riski nedeniyle iyi değerlendirilmelidir. Klinik başarısızlık olasılığı nedeniyle DTR-*P. aeruginosa* sistiti için oral fosfomisin kullanımı önerilmez. Tedavisi zor dirençli- *P. aeruginosa*'nın neden olduğu piyelonefrit ve komplike ÜSİ için seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol tercih edilen tedavi seçenekleridir. Nefrotoksisite riski göz önünde bulundurularak, günde tek doz amikasin ve tobramisin diğer tedavi alternatifleridir<sup>[74]</sup>.

Genel olarak DTR-*P. aeruginosa*'nın neden olduğu üriner sistem dışı infeksiyonlarda tercihen yeni beta-laktamlar ve alternatif olarak sefiderokol önerilmektedir. Yeni beta-laktamlar içinde seftolozan-tazobaktam ile ilgili klinik veriler diğerlerinden fazladır ve mevcut veriler seftolozan-tazobaktamı yeni antibiyotikler içinde ilk sıraya koymaktadır<sup>[74]</sup>.

Uygulanan antibiyotik ajandan bağımsız olarak, *P. aeruginosa* ile infekte hastalar, klinik iyileşme açısından yakından izlenmeli ve direnç gelişimi olasılığının yüksek olması nedeniyle kültür-antibiogram tekrarı yapılmalıdır.

Mevcut tüm beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine (yani seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam ve imipenem-silastatin-relebaktam) direnç gösteren DTR-*P. aeruginosa* izolatları, olası MBL üretimi için şüphe uyandırmalıdır. Metallo-beta-laktamazlar üreten *P. aeruginosa* izolatları genellikle sefiderokole duyarlı kalır. Ancak ülkemizde sefiderokol bulunmaması nedeniyle duyarlılık sonuçlarına ve infeksiyon sahasına göre ikili-üçlü kombinasyon rejimleri tercih edilmelidir.

Seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol duyarlılığı doğrulandıysa, DTR-*P. aeruginosa*'nın neden olduğu infeksiyonlar için kombinasyon antibiyotik tedavisi önerilmemektedir<sup>[74]</sup>. Yapılan çalışmalar bu beta-laktam antibiyotiklere in-vitro

duyarlı olan suşların tedavisinde kombinasyon tedavilerin monoterapiye göre ek bir yarar sağladığı gösterilememiştir. Tercih edilen hiçbir ajan DTR-*P. aeruginosa*'ya karşı aktivite göstermiyorsa, tobramisin (duyarlılık gösterilmişse) seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, imipenem-silastatin-relebaktam veya sefiderokol ile kombinasyon halinde düşünülebilir ve tercihen MİK'in duyarlılık sınır noktasına en yakın olan beta-laktam ajanı seçilir<sup>[128]</sup>.

### ***Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonlarında tedavi nasıl olmalıdır?**

*S. maltophilia* infeksiyonlarında iki yaklaşım mevcuttur. Birincisi; TMP-SMX, minosiklin/tigesiklin, sefiderokol ve levofloksasini içeren gruptan iki ilacın klinik iyileşme görülünceye kadar kombinasyonudur. Kombinasyondan levofloksasin monoterapisine geçilmesi önerilmemektedir. Hastanın kritik olması ve stabil olmaması, birinci yaklaşımın intolerans ya da direnç nedeniyle uygulanmadığı durumlarda ikinci yaklaşım olarak seftazidim-avibaktam + aztreonam kombinasyonu verilmesi desteklenmektedir<sup>[74]</sup>.

### **Antimikrobiyal yönetim programı nasıl olmalıdır?**

Antimikrobiyal yönetim programı kavramının temel felsefesi, antibiyotik kullanımında optimal seçim, optimal doz/süre ile sonunda en iyi klinik yanıtın alınması ve kollateral hasarın minimal düzeyde tutulmasıdır. Antimikrobiyal yönetim programının amacı ise uygun olmayan/gereksiz tedaviyi, toksisiteyi, yan etkileri ve antibiyotik direncini azaltmaktır. Bir antimikrobiyal yönetim programı, antibiyotik kullanımının ve direncinin izlenmesi, infeksiyon kontrol protokolleri ile prognozun takibini içermektedir (Şekil 2).

Amaca ulaşabilmek için birçok strateji mevcuttur ve kanıt düzeyi yüksek olan stratejiler; sürekli denetim ve geri bildirim, kısıtlama ve onay alınması, eğitim, de-eskalasyon, ardışık tedavi ve tedavi sürelerinin kısaltılmasıdır. Son yıllarda aminoglikozidlere ve vankomisine ek olarak karbapenem ve piperasilin-tazobaktam serum düzeylerinin izlenmesi de stratejiler arasına girmiştir. Antimikrobiyal yönetimi aslında bir süreç yönetimidir.



**Şekil 2.** Antimikrobiyal yönetim programının temel unsurları.  
AMD: Antimikrobiyal direnç, SHİİ: Sağlık hizmetleri ile ilişkili infeksiyonlar.

Günlük pratikte doğru tanı, kolonizasyon-enfeksiyon ayrımıyla başlayan süreçte de-eskalasyon ve tedavi sürelerinin optimal hale getirilmesi büyük önem taşımaktadır. Antimikrobiyal yönetimi ve enfeksiyon kontrolünün bir elmanın iki yarısı olduğu ve birlikte yapılması halinde başarılı sonuçlar alınabileceği hiçbir zaman unutulmamalıdır<sup>[129]</sup>.

### **Dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde ülkemizdeki seçenekler yeterli midir?**

Antimikrobiyal direncin giderek artması ve global bir sorun haline gelmesiyle, enfeksiyon kontrol yaklaşımlarının yanı sıra dirençli gram-negatif enfeksiyonların tedavisi için yeni ilaç geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır. Ülkemizdeki hastaların yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlerine erişiminde bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Bu moleküllerden sadece seftazidim-avibaktam ve seftolozan-tazobaktamın ülkemizde ruhsatı bulunmaktadır.

### **Yeni beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu antibiyotiklerin kullanımı ile ilgili ülkemizdeki güncel durum**

Ülkemizde güncel olarak geçerli geri ödeme koşullarına göre bu ilaçlar ya sadece YBÜ'de yatan hastalarda onaylanmış endikasyon ve durumlarda kullanılabilen ya da geri ödeme kapsamına dahil edilmemektedir.

Ancak çoklu dirençli gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar yoğun bakım dışındaki servislerde de gelişebilmekte ve özellikle kemik iliği transplantasyonu yapılan hematolojik maligniteli hastaların, kemoterapi tedavisi alan onkolojik hastaların ve organ nakil hastalarının yaşamını gecikmiş tedaviler olumsuz etkilemektedir. Bu özel hasta gruplarında ilaca erişimin sağlanması sağlık açısından önem arz etmektedir.

Yoğun bakım dışında yatarak CRE enfeksiyonuna yönelik tedavi alan hastaların doğru zamanda ve doğru tedaviye erişimlerinin olması halinde gereksiz YBÜ yatışları ve mortalite oranları önemli ölçüde azaltılabilecektir. Güncel literatürde önerilen etkin tedavilere zamanında ulaşabilmeleri halinde kazanımları yüksek olacak hasta grupları serviste yatan nötroopenik hastalar, immünsupresif

tedavi alan hastalar, kemoterapi alan hastalar, sepsis-3 kriterlerine göre sepsis tanısı alan hastalar, sepsis-1 ve sepsis-2 kriterlerine göre ağır sepsis tanısı alanlar olarak sıralanabilir.

İlk seçenek olarak önerilen ilaçlara erişimin kısıtlı olması *DTR-P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde de ülkemizde güncel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

### **SONUÇ**

Antimikrobiyal direnç gelişimi sürekli evrilen, dinamik bir süreçtir. Bu nedenle gerek yerel gerekse evrensel düzeyde AMD verilerinin sürekli izlenmesi ve hekimlere izlem verilerinin güncellenerek sunulması büyük öneme sahiptir. Dirençli GNB enfeksiyonlarında etkenin erken tanımlanarak uygun antibiyotik tedavisinin başlanması hastalarda mortalitenin önlenmesi açısından en kritik konudur. Ülkemiz özellikle GNB enfeksiyonları açısından dünyada en yüksek AMD oranlarına sahip ülkelerden birisi olup, bu enfeksiyonlara yaklaşımda yukarıda belirtilen prensiplerin uygulanması etkin hasta bakımı, bu sayede mortalitenin azaltılması ve genel toplum sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir.

### **Öne Çıkanlar**

- Antimikrobiyal direnç ile etkin mücadelede, klinik mikrobiyoloji laboratuvarları hizmet verdikleri kurumun bünyesinde yüksek kaliteli, hasta başı ve/veya hızlı mikrobiyolojik tanı testleri ile desteklenmiş biçiminde yapılandırılmış olmalıdır.
- Hızlı mikrobiyolojik tanı testleri, kurum bazında ve mutlaka antimikrobiyal yönetim (antimicrobial stewardship) programı oluşturulduktan sonra, YBÜ hastaları başta olmak üzere, mortalite riski yüksek hastaların tanı çalışmalarında kullanılmalıdır.
- Mikrobiyoloji laboratuvarları dirençli GNB enfeksiyonlarının tedavisinde daha etkin rol almalıdır. Sağlık kurumlarındaki lokal etken ve antibiyotik direnç verilerinin mikrobiyoloji laboratuvarlarıncı izlenmesi ve paylaşılması, klinik laboratuvar iş birliğinin en iyi şekilde sürdürülmesi hastaların tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır.

- Yoğun bakım ünitesi hastalarının enfeksiyon yönetimi multidisipliner yaklaşımla yürütülmelidir. Bu amaçla, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, tıbbi mikrobiyoloji ve yoğun bakım disiplinleri arasındaki iletişim artırılmalıdır.
- Toplum sağlığı ve sağlıkta eşitlik ilkeleri gereğince, dirençli GNB enfeksiyonu olan hastalara gerekli tedavi(ler) doğru zamanda ve doğru şekilde uygulanabilir olmalıdır.
- Antimikrobiyal yönetim programı kavramının temel felsefesi, antibiyotik kullanımında optimal seçim, optimal doz/süre ile sonunda en iyi klinik yanıtın alınması ve kollateral hasarın minimal düzeyde tutulmasıdır. Günlük klinik pratikte, dirençli GNB enfeksiyonlar dahil tüm enfeksiyonların tedavi ve yönetiminde rasyonel antibiyotik kullanımı ilkeleri uygulanmalıdır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışma Pfizer tarafından desteklenmiştir. Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir. Tıbbi yazım desteği Dr. Evin İşgör ve Genetik İstanbul tarafından sağlanmış ve Pfizer tarafından desteklenmiştir.

### YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: Tüm yazarlar

Analiz/Yorum: Tüm yazarlar

Veri Sağlama: Tüm yazarlar

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar

Onaylama: Tüm yazarlar

### KAYNAKLAR

1. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417-33. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
2. Singh SB, Barrett JF. Empirical antibacterial drug discovery-Foundation in natural products. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1006-15. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2005.12.016>
3. Mackenzie JS, Jeggo M. The one health approach-Why is it so important? *Trop Med Infect Dis* 2019;4:88. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020088>
4. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol* 2022;20:257-69. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>
5. Buschhardt T, Günther T, Skjerdal T, Torpdahl M, Gethmann J, Filippitzi ME, et al. A one health glossary to support communication and information exchange between the human health, animal health and food safety sectors. *One Health* 2021;13:100263. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100263>
6. Wegener HC. Antibiotic resistance-linking human and animal health. In: *Improving Food Safety Through a One Health Approach: Workshop Summary*. National Academies Press (US); 2012.
7. World Health Organization (WHO). Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report. Erişim adresi: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332081/9789240005587-eng.pdf?sequence=1> (Erişim tarihi: 14.07.2023).
8. World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/193736> (Erişim tarihi: 24.04.2023).
9. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance surveillance report 2023-2021 data. Erişim adresi: <https://www.who.int/europe/publications/item/9789289058537> (Erişim tarihi: 14.07.2023).
10. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642> (Erişim tarihi: 11.05.2023).
11. World Health Organization (WHO). Publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Erişim adresi: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (Erişim tarihi: 11.05.2023).
12. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Aguilar GR, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet* 2022;399:629-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
13. Isler B, Keske Ş, Aksoy M, Azap ÖK, Yılmaz M, Yavuz SŞ, et al. Antibiotic overconsumption and resistance in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:651-3. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.024>
14. Gürler N, Hasdemir U, Gür D, Gülay Z, Durmaz R, Aydemir Ş, et al. UAMDSS BİLİMSEL KOMİSYON ÜYELERİ (2016).
15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
16. Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, Scumaci D, Giuzio F, Saturnino C, et al. Multidrug Resistance (MDR): A Widespread Phenomenon in Pharmacological Therapies. *Mol Basel Switz* 2022;27:616. <https://doi.org/10.3390/molecules27030616>

17. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among gram-negative bacilli: Need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis* 2008;46:1121-2. <https://doi.org/10.1086/528867>
18. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance> (Erişim tarihi: 30.06.2023).
19. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. Butaye P, ed. *Plos One* 2017;12:e0189621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189621>
20. Abushaheen MA, Muzahed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis Mon* 2020;66:100971. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>
21. Miller SI. Antibiotic resistance and regulation of the gram-negative bacterial outer membrane barrier by host innate immune molecules. *mBio* 2016;7:e01541-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.01541-16>
22. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol* 2019;431:3472-500. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>
23. Lima LM, Silva BNMD, Barbosa G, Barreiro EJ.  $\beta$ -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem* 2020;208:112829. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112829>
24. Ocal D. Detection and reporting of antibacterial resistance using phenotypic methods in gram negative bacteria. *ANKEM Derg* 2012;26:154-64. <https://doi.org/10.5222/ankem.2012.154>
25. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı (USHİESA) özet raporu 2021.
26. Akalın H. Karbapenem dirençli Enterobacteriaceae enfeksiyonlarının tedavisi. *Turk Klin Infect Dis - Spec Top* 2023;16:45-60.
27. Ambler RP. The structure of  $\beta$ -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980;289:321-31. <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>
28. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:969-76. <https://doi.org/10.1128/AAC.01009-09>
29. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.6.1211>
30. Sawa T, Kooguchi K, Moriyama K. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance. *J Intensive Care* 2020;8:13. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0429-6>
31. Pitout JDD. Infections with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: Changing epidemiology and drug treatment Choices. *Drugs* 2010;70:313-33. <https://doi.org/10.2165/11533040-000000000-00000>
32. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:439-48. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x>
33. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data. Erişim adresi: <https://www.who.int/europe/publications/item/9789289058537> (Erişim tarihi: 17.09.2023).
34. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar surveyans ağı (USHİESA) Etken Dağılımı ve Antibiyotik Direnç Raporu 2021.
35. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): A randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:226-40. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30796-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9)
36. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
37. Bonine NG, Berger A, Altincatal A, Wang R, Bhagnani T, Gillard P, et al. Impact of delayed appropriate antibiotic therapy on patient outcomes by antibiotic resistance status from serious gram-negative bacterial infections. *Am J Med Sci* 2019;357:103-10. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.11.009>
38. Falcone M, Tiseo G, Galfo V, Giordano C, Leonildi A, Marciano E, et al. Bloodstream infections in patients with rectal colonization by *Klebsiella pneumoniae* producing different type of carbapenemases: A prospective, cohort study (CHIMERA study). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:298.e1-298.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.031>
39. Burnham CAD, Leeds J, Nordmann P, O'Grady J, Patel J. Diagnosing antimicrobial resistance. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:697-703. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.103>
40. Lodise TP, Berger A, Altincatal A, Wang R, Bhagnani T, Gillard P, et al. Antimicrobial resistance or delayed appropriate therapy-does one influence outcomes more than the other among patients with serious infections due to carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae? *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz194. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz194>
41. Paterson DL. Impact of antibiotic resistance in gram-negative bacilli on empirical and definitive antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:S14-S20. <https://doi.org/10.1086/590062>

42. Peterson LR, Hamilton JD, Baron EJ, Tompkins LS, Miller JM, Wilfert CM, et al. Role of clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and the delivery of health care. *Clin Infect Dis* 2001;32:605-10. <https://doi.org/10.1086/318725>
43. Dancer SJ, Varon-Lopez C, Moncayo O, Elston A, Humphreys H. Microbiology service centralization: A step too far. *J Hosp Infect* 2015;91:292-8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.017>
44. Zeng M, Xia J, Zong Z, Shi Y, Ni Y, Hu F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *J Microbiol Immunol Infect* 2023;56:653-71. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2023.01.017>
45. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2322-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.02166-13>
46. Hughes S, Gilchrist M, Heard K, Hamilton R, Sneddon J. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriales (CPE): A pragmatic approach to antimicrobial stewardship on behalf of the UKCPA Pharmacy Infection Network (PIN). *JAC-Antimicrob Resist* 2020;2:dlaa075. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa075>
47. Haldorsen B, Giske CG, Hansen DS, Helgason KO, Kahlmeter G, Löhr IH, et al. Performance of the EUCAST disc diffusion method and two MIC methods in detection of Enterobacteriaceae with reduced susceptibility to meropenem: The NordicAST CPE study. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:2738-47. <https://doi.org/10.1093/jac/dky276>
48. Simner PJ, Bergman Y, Trejo M, Roberts AA, Marayan R, Tekle T, et al. Two-site evaluation of the colistin broth disc elution test to determine colistin in vitro activity against gram-negative bacilli. *J Clin Microbiol* 2019;57:e01163-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01163-18>
49. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis* 2019;69:S521-S8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz824>
50. Bonomo RA, Burd EM, Conly J, Limbago BM, Poirel L, Segre JA, et al. Carbapenemase-producing organisms: A global scourge. *Clin Infect Dis* 2018;66:1290-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cix893>
51. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2018;56:e01140-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01140-18>
52. Lutgring JD, Limbago BM. The problem of carbapenemase-producing-carbapenem-resistant-enterobacteriaceae detection. *J Clin Microbiol* 2016;54:529-34. <https://doi.org/10.1128/JCM.02771-15>
53. Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, Göttig S, Saleh A, Stelzer Y, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacteriales with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1286.e9-1286.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.003>
54. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. First report of ceftazidime-avibactam resistance in a KPC-3-expressing *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6605-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01165-15>
55. Brennan-Krohn T, Kirby JE. When one drug is not enough. *Clin Lab Med* 2019;39:345-58. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.04.002>
56. Scudeller L, Righi E, Chiamenti M, Bragantini D, Menchinelli G, Cattaneo P, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents* 2021;57:106344. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106344>
57. Nutman A, Lellouche J, Temkin E, Daikos G, Skiada A, Durante-Mangoni E, et al. Colistin plus meropenem for carbapenem-resistant Gram-negative infections: In vitro synergism is not associated with better clinical outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1185-191. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.035>
58. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. Erişim adresi: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints) (Erişim tarihi: 08.08.2023).
59. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. EUCAST - Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Erişim adresi: <https://www.tmc-online.org/index.php?func=Content&ID=8> (Erişim tarihi: 08.08.2023).
60. Pogue JM, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, or both? Clinical and formulary considerations. *Clin Infect Dis* 2019;68:519-24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy576>
61. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST: Rapid AST in bloodcultures. Erişim adresi: [https://www.eucast.org/rapid\\_ast\\_in\\_bloodcultures](https://www.eucast.org/rapid_ast_in_bloodcultures) (Erişim tarihi: 09.08.2023).
62. Christensen AB, Footer B, Pusch T, Heath K, Iqbal M, Wang L, et al. Impact of a laboratory-developed phenotypic rapid susceptibility test directly from positive blood cultures on time to narrowest effective therapy in patients with gram-negative bacteremia: A prospective randomized trial. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac347. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac347>
63. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of practices to increase timeliness of providing targeted therapy for inpatients with bloodstream infections: A laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:59-103. <https://doi.org/10.1128/CMR.00053-14>
64. Satlin MJ, Chen L, Gomez-Simmonds A, Marino J, Weston G, Bhowmick T, et al. Impact of a rapid molecular test for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase and ceftazidime-avibactam use on outcomes after bacteremia caused by carbapenem-resistant enterobacteriales. *Clin Infect Dis* 2022;75:2066-75. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac354>

65. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 2015;61:1071-80. <https://doi.org/10.1093/cid/civ447>
66. MacGowan A, Grier S, Stoddart M, Reynolds R, Rogers C, Pike K, et al. Impact of rapid microbial identification on clinical outcomes in bloodstream infection: The RAPIDO randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1347-54. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.030>
67. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017;64:15-23. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw649>
68. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, Maraolo AE, Gona F, Falcone M, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: Guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *Int J Antimicrob Agents* 2022;60:106611. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106611>
69. Beuving J, Wolffs PF, Hansen WL, Stobberingh EE, Brugge-man CA, Kessels A, et al. Impact of same-day antibiotic susceptibility testing on time to appropriate antibiotic treatment of patients with bacteraemia: A randomised controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:831-8. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2299-0>
70. Pogue JM, Kaye KS, Cohen DA, Marchaim D. Appropriate antimicrobial therapy in the era of multidrug-resistant human pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:302-12. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.025>
71. Montravers P, Bassetti M. The ideal patient profile for new beta-lactam/beta-lactamase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31(6):587-93. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000490>
72. Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: An expert statement. *Intensive Care Med* 2020;46:266-84. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05950-6>
73. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: A narrative review. *Intensive Care Med* 2019;45:172-89. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05520-5>
74. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2023;ciad428. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad428>
75. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. *Chest* 1999;115:462-74. <https://doi.org/10.1378/chest.115.2.462>
76. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
77. Arnold H, Micek S, Skrupky L, Kollef M. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:215-27. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275534>
78. Ecker DJ, Sampath R, Li H, Massire C, Matthews HE, Toleno D, et al. New technology for rapid molecular diagnosis of bloodstream infections. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10:399-415. <https://doi.org/10.1586/erm.10.24>
79. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: A position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med* 2020;46:245-65. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05866-w>
80. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: Methods, interpretation, clinical relevance. *Pathogens* 2021;10:165. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>
81. The Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT), et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: A position paper. *Intensive Care Med* 2020;46:1127-53. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06050-1>
82. Magréault S, Jauréguy F, Carbonnelle E, Zahar JR. When and how to use MIC in clinical practice? *Antibiotics* 2022;11:1748. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121748>
83. Munoz-Price LS. Extended-spectrum beta-lactamases. Erişim adresi: <https://medilib.ir/uptodate/show/469> (Erişim tarihi: 27.08.2023).
84. Caskurlu H, Culpan M, Erol B, Turan T, Vahaboglu H, Caskurlu T. Changes in antimicrobial resistance of urinary tract infections in adult patients over a 5-year period. *Urol Int* 2020;104:287-92. <https://doi.org/10.1159/000504415>
85. Eroğlu A, Akduman Alaşehir E. Evaluation of treatment applications and antibiotic resistance rates for community acquired urinary tract infections in Turkey and a review of the literature. *J Urol Surg* 2020;7:114-9. <https://doi.org/10.4274/jus.galenos.2020.3532>
86. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018;66:163-71. <https://doi.org/10.1093/cid/cix783>

87. Tumbarello M, Treccarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019;68:355-64. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy492>
88. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, Adamis G, Stefanou S, et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:775-83. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa503>
89. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: A retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis* 2021;73:1664-76. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab176>
90. De la Calle C, Rodríguez O, Morata L, Marco F, Cardozo C, García-Vidal C, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53:520-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015>
91. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Soto A, Rodríguez L, Pérez-Landeiro A, Martínez-Lamas L, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:3170-5. <https://doi.org/10.1093/jac/dky295>
92. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02497-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02497-17>
93. Chen Y, Huang HB, Peng JM, Weng L, Du B. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *enterobacterales* bloodstream infection: A systematic review and meta-analysis. *Microbiol Spectr* 2022;10:e02603-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02603-21>
94. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019;54:735-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025>
95. Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, Pace MC, Simeon V, Ingoglia G, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy compared to ceftazidime-avibactam monotherapy for the treatment of severe infections due to carbapenem-resistant pathogens: A systematic review and network meta-analysis. *Antibiotics* 2020;9:388. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070388>
96. Zarakolu P, Day KM, Sidjabat HE, Kamolvit W, Lanyon CV, Cummings SP, et al. Evaluation of a new chromogenic medium, chromID OXA-48, for recovery of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from patients at a university hospital in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:519-25. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2255-z>
97. Genç S, Kolaylı F, Özçelik EY. Molecular characterization of carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* strains by multiplex PCR and PFGE methods: The first *K. pneumoniae* isolates co-producing OXA-48/KPC and KPC/NDM in Turkey. *J Infect Chemother* 2022;28:192-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.10.009>
98. Isler B, Özer B, Cinar G, Aslan AT, Vatansever C, Falconer C, et al. Characteristics and outcomes of carbapenemase harbouring carbapenem-resistant *Klebsiella* spp. bloodstream infections: A multicentre prospective cohort study in an OXA-48 endemic setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022;41:841-7. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04425-4>
99. Yaşar Duman M, Çilli F, Tekintaş Y, Polat F, Hoşgör Limoncu M. Carbapenemase investigation with rapid phenotypic test (RESIST-4 O.K.N.V) and comparison with PCR in carbapenem-resistant *Enterobacterales* strains. *Iran J Microbiol* 2022;14:328-33. <https://doi.org/10.18502/ijm.v14i3.9769>
100. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 2022;28:S21-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>
101. Tumbarello M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: Differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2133-43. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
102. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: A multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:117-23. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12341>
103. Balkan İI, Aygün G, Aydın S, Mutcalı Sİ, Kara Z, Kuşkuçcu M, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: Treatment and survival. *Int J Infect Dis* 2014;26:51-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.05.012>
104. Ni W, Cai X, Wei C, Di X, Cui J, Wang R, et al. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: A systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis* 2015;19:170-80. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.12.004>

105. Hou SY, Wu D, Feng XH. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;23:197-202. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.024>
106. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections: Insights from the society of infectious diseases pharmacists. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2014;34:845-57. <https://doi.org/10.1002/phar.1434>
107. Zhao M, Bulman ZP, Lenhard JR, Satlin MJ, Kreiswirth BN, Walsh TJ, et al. Pharmacodynamics of colistin and fosfomycin: A 'treasure trove' combination combats KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1985-90. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx070>
108. Evren E, Azap ÖK, Çolakoğlu Ş, Arslan H. In vitro activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:335-8. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.004>
109. Erturk Sengel B, Altinkanat Gelmez G, Soyletir G, Korten V. In vitro synergistic activity of fosfomycin in combination with meropenem, amikacin and colistin against OXA-48 and/or NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother* 2020;32:237-43. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1745501>
110. Liao Y, Hu GH, Xu YF, Che JP, Luo M, Zhang HM, et al. Retrospective analysis of fosfomycin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Exp Ther Med* 2017;13:1003-10. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4046>
111. Bassetti M, Peghin M. How to manage KPC infections. *Ther Adv Infect Dis* 2020;7:204993612091204. <https://doi.org/10.1177/2049936120912049>
112. Sy CL, Chen PY, Cheng CW, Huang LJ, Wang CH, Chang TH, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *J Microbiol Immunol Infect* 2022;55:359-86. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.02.001>
113. Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, Liu S, Nuamah E, Sun T, et al. Evaluation of the therapeutic outcomes of antibiotic regimen against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:597907. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.597907>
114. Goodlet KJ, Benhalima FZ, Nailor MD. A systematic review of single-dose aminoglycoside therapy for urinary tract infection: Is it time to resurrect an old strategy? *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e02165-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02165-18>
115. Soman R, Veeraraghavan B, Hegde A, Jiandani P, Mehta Y, Nagavekar V, et al. Indian consensus on the management of CRE infection in critically ill patients (ICONIC) - India. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:647-60. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1647103>
116. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3126. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003126>
117. Brust K, Evans A, Plemmons R. Tigecycline in treatment of multidrug-resistant gram-negative bacillus urinary tract infections: A systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2606-10. <https://doi.org/10.1093/jac/dku189>
118. Charles R. Role of tigecycline in the treatment of urinary tract infections: A systematic review of published case reports. *Infez Med* 2022;30. <https://doi.org/10.53854/liim-3004-5>
119. Cunha BA. Pharmacokinetic considerations regarding tigecycline for multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* or MDR *Acinetobacter baumannii* urosepsis. *J Clin Microbiol* 2009;47:1613. <https://doi.org/10.1128/JCM.00404-09>
120. Zhang Q, Wang J, Liu H, Ma W, Zhou S, Zhou J. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenemia. *J Clin Pharm Ther* 2020;45:1434-41. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13250>
121. Chen Z, Shi X. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12467. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012467>
122. The *Acinetobacter* Study Group, Boral B, Unaldi Ö, Ergin A, Durmaz R, Eser ÖK. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2019;18:19. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0319-8>
123. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2019;39:10-39. <https://doi.org/10.1002/phar.2209>
124. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:391-400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30099-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9)
125. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, Carmeli Y, Chiu CH, Daikos G, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evid* 2023;2. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200131>

126. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves new treatment for pneumonia caused by certain difficult-to-treat bacteria. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pneumonia-caused-certain-difficult-treat-bacteria> (Erişim tarihi: 16.09.2023).
127. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. Difficult-to-treat resistance in gram-negative bacteremia at 173 us hospitals: Retrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and outcome of resistance to all first-line agents. *Clin Infect Dis* 2018;67:1803-14. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy378>
128. Karruli A, Catalini C, D'Amore C, Foglia F, Mari F, Harxhi A, et al. Evidence-based treatment of pseudomonas aeruginosa infections: A critical reappraisal. *Antibiotics* 2023;12:399. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020399>

129. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin North Am* 2011;25:245-60. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.11.011>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Şua SÜMER

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Konya-Türkiye

E-posta: suasumer@gmail.com