

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERE
YENİ ANTİBİYOTİKLERİN *İN VİTRO* ETKİNLİĞİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Betül KARS

Enstitü Anabilim Dalı : Tıbbi Mikrobiyoloji

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ALTINDİŞ

OCAK-2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KARBAPENEM DİRENÇLİ ENTERİK BAKTERİLERE
YENİ ANTİBİYOTİKLERİN *İN VİTRO* ETKİNLİĞİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Betül KARS

Enstitü Anabilim Dalı : Tıbbi Mikrobiyoloji
Enstitü Bilim Dalı : Tıbbi Mikrobiyoloji

“Bu tez .././201.. tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

JÜRİ ÜYESİ	KANAATİ	İMZA

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 08/09/2022 tarihinde 251 sayılı karar numarası ile onay alarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

.../.../2024

Betül Kars

İmza

ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca tüm bilgi, tecrübe, ilgi ve sabrıyla beni destekleyen, yönlendiren, tez yazma dönemim boyunca desteğini benden esirgemeyen danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ'e, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet KÖROĞLU'na, tezimin araştırma çalışmaları sırasında laboratuvar teknik desteklerinden dolayı Sayın Dr. Öğretim Üyesi Doğanhan Kadir ER ve Sayın Dr. Öğretim Üyesi Sevil ÖZTAŞ hocalarıma, yaşamım boyunca benden sevgi, ilgi ve desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan değerli annem Esmâ Kars, kıymetli babam Sebahattin KARS ve canım kardeşlerim Selim Berat KARS ve Ömer Faruk KARS'a bana olan inanç ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Bu tez, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2022-7-24-151 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Saygılarımla.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
ÖNSÖZ/TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
RESİMLER.....	xi
EKLER.....	xii
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ENTEROBACTERALES.....	3
2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	4
2.1.2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
2.2. ANTİBİYOTİK DİRENCİ.....	8
2.3. β - laktamazlar	10
2.4. ENTEROBACTERALES AİLESİNDE TEDAVİ.....	13
2.4.1. İmipenem	14
2.4.2. Doripenem	15
2.4.3. Ertapenem	15
2.4.4. Meropenem	15
2.4.5. Seftazidim – Avibaktam	16
2.4.6. Seftolozan- Tazobaktam	17
2.4.7. Meropenem- Vaborbaktam	17
2.4.8. İmipenem – Relebaktam	17
2.4.9. Aztreonam-Avibaktam.....	17
2.4.10. Seftarolin-Avibaktam.....	17
2.4.11. Plazomisin.....	18
2.4.12. Sefiderokol.....	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Örneklerin Seçimi ve Etik Onay	22
3.2. Eozin- Metilen Mavili (EMB) Agar Besiyerinin Hazırlanması	22
3.3. SUŞLARIN PASAJLANMASI	23
3.4. ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK TESTLERİ	23
3.4.1. Demiri uzaklaştırılmış katyon ayarlı Mueller Hinton Broth (MHB) hazırlanması.....	24
3.4.2. Mg Hesabı.....	25
3.4.3. Zn hesabı.....	25
3.4.4. Ca Hesabı	25
3.4.5. Antibiyotik solüsyonunun hazırlanışı	26
3.4.6. 0,5 Mc Farland Standardının Hazırlanışı	26
3.4.7. Sıvı Mikrodilüsyon Testinin Yapılışı.....	26
3.4.8. Minimum İnhibitör Konsantrasyonun (MİK) Belirlenmesi.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. Sefiderokol duyarlılığı.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
KAYNAKÇA	
EKLER	

KISALTMA VE SİMGELER

AmpC	: Sefalosporinaz
β	: beta
bla	: β - laktamaz
BL-BLİ	: β - laktam- β - laktamaz inhibitörü
CaCl₂	: Kalsiyum klorür
CTX-M	: Sefotaksimaz-M
ÇİD	: Çoklu ilaca dirençli
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz
IMP	: İmipenemaz
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
KA-MHB	: Katyon ayarlı Muller Hinton besiyeri
KD	: Karbapenem dirençli
KDE	: Karbapenem dirençli <i>Enterobacterales</i>
KPC	: <i>Klebsiella pneumoniae</i> karbapenemaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MBL	: Metallo β -laktamaz
MgCl₂	: Magnezyum klorür
NDM	: New Delhi Metallo β -laktamaz
OXA	: Oksasilinaz
PBP	: Penisilin bağlayan proteinler
SHV	: Sülfhidril değişkeni
TEM	: Temoniera

μ	: mikro
μg	: mikrogram
μl	: mikrolitre
VIM	: Verona integron kodlu metallo β -laktamaz
ZnSO_4	: Çinko sülfat



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Avrupa karbapenemaz üreten <i>Enterobacterales</i> araştırması (EuSCAPE) çalışmasında <i>Enterobacterales</i> türlerinde karbapenem direnç mekanizmalarının dağılımı	6
Şekil 2. Hücre zarı yapısı	9
Şekil 3. Sefiderokolün hücreye girişi.....	19
Şekil 4. Sefiderokolün kimyasal yapısı.....	19
Şekil 5. <i>K. pneumoniae</i> (71 suş)' de ve <i>E. coli</i> ' de belirlenen MİK' lerin dağılımı	34



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. <i>Enterobacterales</i> familyasına dahil edilme ile ilişkili geleneksel belirteçler	3
Tablo 2. Karbapenemazların/ β -laktamazların merkezi katalitik alanlarına bağlı olarak sınıflandırılması.....	10
Tablo 3. Karbapenemazların sınıflaması, Karbapenemaz en sık bulunduğu etken gen yerleşimi.....	11
Tablo 4. β -laktamazların Bush-Jacoby ve Medeiros sınıflandırması	12
Tablo 5. Stok çözeltilerin hazırlanışı.....	25
Tablo 6. <i>K. pneumoniae</i> suşlarında sefidrokol MİK değerleri ve direnç profili (Kocaeli Üniversitesi Hastanesi suşları)	28
Tablo 7. <i>E. coli</i> suşlarında sefidrokol MİK değerleri ve direnç profili (Kocaeli Üniversitesi Hastanesi suşları)	30
Tablo 8. <i>K. pneumonia</i> suşlarında sefidrokol MİK değerleri ve direnç profili (Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi suşları)	32
Tablo 9. <i>K. pneumoniae</i> ve <i>E. coli</i> suşlarında direnç genlerinin birlikte bulunduğu durumların değerlendirilmesi (Kocaeli Üniversitesi Hastanesi ve Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi).....	33

RESİMLER

Resim 1. Tek düşmüş *E. coli* kolonileri

Resim 2. Chelex'in uzaklaştırıldığı besiyerine pH ayarının yapılışı

Resim 3. Mc Farland ayarının yapılışı

Resim 4. Mikroplak görüntüsü



EKLER

Ek 1 Etik İzin Belgesi

Ek 2 Özgeçmiş



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Karbapenem dirençli *Enterobacterales* tedavisinde yeni ve etkili antibiyotiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada yeni bir siderofor sefalosporin olan sefidrokolün *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) ve *Escherichia coli* (*E.coli*) suşlarına *in vitro* etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Daha önce klinik örneklerden izole edilmiş, Karbapenemazlardan OXA-48, NMD, KPC, VIM, IMP, (genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL)'lardan CTX-M-1, CTX-M2, CTX-M9, CTX-M8/25, TEM, SHV, OXA-1-benzeri, PER, VEB, GES ve AmpC'lerden FOX, MOX, DHA, CIT, EBC, DHA enzimlerinin varlığı multipleks ve monopleks PZR temelli yöntemlerle, efluks-aracılı direnç ise karbonil siyanid m-klorofenil hidrazon (CCCP) yöntemiyle fenotipik olarak araştırılmış, 50 *E. coli* ve 50 *K. pneumoniae* izolatu ve Gene-Xpert yapılarak karbapenem direnç genlerine (VIM, NDM, OXA-48, KPC, IMP) bakılmış ve boncuklu besiyerinde saklanmış 21 *K. pneumoniae* olmak üzere toplamda 121 suş çalışmaya dahil edilmiştir. Sefiderokol antimikrobiyal duyarlılık testinin sonuçları, EUCAST kılavuzuna göre değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testinin gerçekleştirildiği demir uzaklaştırılmış katyon ayarlı Mueller Hinton Broth besiyeri, CLSI önerileri doğrultusunda şelatlayıcı reçine ile manyetik karıştırıcıda 6 saat inkübe edilerek hazırlanmıştır.

BULGULAR: Tüm izolatlarda karbapenemaz genleri mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen toplam 121 izolatın 51'inde (% 42) sefidrokole direnç belirlenmiş olup karbapenem dirençli (KD) *E. coli* izolatlarının 25'i (% 50), KD *K. pneumoniae* izolatlarının ise 26'sı (% 36,61) sefidrokole dirençli bulunmuştur. Sefiderokol direnci *E. coli* izolatlarında *K. pneumoniae* izolatlarına göre daha yüksek saptanmıştır.

SONUÇ: Sefiderokol, *K. pneumoniae* ve *E. coli*'ye tüm suşlar için toplamda % 57 (121/70) oranında etkilidir. Ancak CLSI kılavuzuna göre değerlendirildiğinde bu oran % 74'e yükselmektedir. Çalışmamızda bulunan suşlar birçok β - laktamaz genini de birlikte taşımaktadır. Bu nedenle KD suşların neden olduğu ciddi enfeksiyon durumlarında sefidrokolün önemli bir antimikrobiyal tedavi olabileceği yorumu yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sefiderokol, *K. pneumoniae*, *E. coli*, Antibiyotik direnci, Siderofor



SUMMARY

In Vitro Effectiveness of New Antibiotics Against Carbapenem-Resistant Enteric Bacteria

INTRODUCTION AND PURPOSE: New and effective antibiotics are needed for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales. In this study, the *in vitro* activity of cefiderocol, a new siderophore cephalosporin, against *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) and *Escherichia coli* (*E.coli*) strains was investigated.

MATERIALS AND METHODS: Previously isolated from clinical samples, carbapenemases OXA-48, NMD, KPC, VIM, IMP, extended spectrum beta lactamase (ESBL) CTX-M-1, CTX-M2, CTX-M9, CTX-M8/25, TEM, SHV, OXA-1-like, PER, VEB, GES enzymes from and AmpCs FOX, MOX, DHA, CIT, EBC, DHA 50 *E. coli* and 50 *K. pneumoniae* isolates whose presence was determined by multiplex and monoplex PCR-based methods and flow-mediated resistance was determined by the carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone (CCCP) method and carbapenem resistance genes (VIM, NDM, OXA-48), KPC, IMP) were examined with Gene-Xpert and a total of 121 strains were included in the study, including 21 *K. pneumoniae* strains. Cefiderocol antimicrobial susceptibility test was performed according to EUCAST recommendations. Iron-free cation-adjusted Mueller Hinton Broth medium, in which the antimicrobial susceptibility test was performed, was prepared by incubating with chelating resin in a magnetic stirrer for 6 hours in accordance with CLSI recommendations.

RESULTS: Carbapenemase genes are present in all isolates. Resistance to cefiderocol was determined in 51 of the 121 isolates included in the study (42.14%), and 25 (50%) of the carbapenem resistance (KD) *E. coli* isolates and 26 (36.61%) of the KD *K. pneumoniae* isolates were found to be resistant to cefiderocol. Cefiderocol resistance was found to be higher in *E. coli* isolates than in *K. pneumoniae* isolates.

CONCLUSION: Cefiderocol is effective against *K. pneumoniae* and *E. coli* with a total effectiveness of 57% (121/70) for all strains. However, when evaluated according to the CLSI guideline, this rate increases to 74%. The strains found in our study also carry many β -lactamase genes. Therefore, CR it has been commented that cefiderocol

may be an important antimicrobial treatment in cases of serious infection caused by strains.

Key Words: Cefiderocol, *K. pneumoniae*, *E. coli*, Antibiotic resistance, Siderophore



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antibiyotikler, temel bakteri fizyolojisini ve biyokimyasını hedef alarak mikrobiyal hücre ölümüne veya üremenin durmasına neden olan maddelerdir (Wright 2010).

Antimikrobiyal ilaçların tarihi, 1890'ların sonlarında, iki Alman araştırmacı Rudolph Emmerich ve Oscar Löw'ün, kolera ve tifüse karşı kullanılan hastalar üzerindeki etkinliği ve güvenliği şüpheli olan, *Pseudomonas aeruginosa* 'dan (*P. aeruginosa*) elde edilen ilk antibiyotik olan piyosiyanazı keşfetmesiyle başlamıştır. Ancak antimikrobiyallerin gelişmesindeki dönüm noktası Alexander Fleming tarafından Penisilinin keşfiyle olmuştur (Kourkouta et al. 2018). Streptomisin ile ilk tedavi 1944'te bildirilmiştir ve bundan 2 ay sonra tüberküloz tanısı olan bir hastada da etkinlik göstermiştir. Sefalosporinlerin ilk üyesi olan sefalosporin C, ilk olarak 1945'te Giuseppe Brotsu tarafından keşfedilmiştir. Tetrasiklinler 1948'de hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak klinik kullanım için onaylanmıştır. Eritromisin 1950' lerde bulunmuş, ardından 1953'te glikopeptidler keşfedilmiş ve 1958' de vankomisin klinik olarak onaylanmıştır (Nicolaou and Rigol 2017).

Yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi umut vericidir, ancak zamanla günümüzde bir çok Gram negatif, Gram pozitif ve aside dirençli bakterilerde gözlenen antimikrobiyal direnç tedavide ciddi sorunlar oluşturmaktadır (Demirtürk ve Demirdal 2004).

β -laktam antibiyotikler, birçok ülkede en sık reçete edilen antibiyotiklerden biridir. Bunlar arasında sefalosporinler, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılır. Sefalosporinler, bugün *Acremonium* sp. olarak bilinen *Cephalosporium* sp. mantarından türetilen β -laktam antibiyotikler olarak sınıflandırılırlar (Domingues, Lima, Saavedra and Da Silva 2023).

Karbapenemler, β -laktamların en güçlü sınıfıdır ve bu nedenle tipik ağır hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. Anaeroblar da dahil olmak üzere Gram-negatif ve

Gram-pozitif organizmalara karşı geniş bir aktivite yelpazesine sahiptirler. Penisilinlere, sefalosporinlere, florokinolonlara ve aminoglikozitlere direnç prevalansı arttıkça klinik kullanımları son 20 yılda artmıştır (Nicolau 2008). Karbapenemlerin sık kullanımını takiben, genişlemiş spektrumlu β - laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacterales* üyelerinin neden olduğu enfeksiyonların artması neticesinde karbapenem direnç oranlarında artış meydana gelmiştir (Altınkanat Gelmez ve Söyletir 2018).

Yeni bir parenteral siderofor sefalosporin olan sefiderokol, *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ve *Stenotrophomonas maltophilia*'nın (*S. maltophilia*) KD suşları da dahil olmak üzere çoğu Gram-negatif bakteriye karşı güçlü in vitro aktivite göstermiştir (Katsube, Echols, and Wajima 2019).

Amerika ve Avrupa'da yapılan geniş çaplı bir çalışmada sefiderokol, karbapenem dirençli *Enterobacterales* (KDE) ve çok ilaca dirençli (ÇİD) izolatları dahil olmak üzere *Enterobacterales*'e karşı çok aktif bulunmuştur. Sefiderokolün, çok sınırlı antimikrobiyal seçenekler nedeniyle tedavisi zor olan β - laktam + β - laktamaz inhibitörü (BL-BLİ) kombinasyonlarına dirençli izolatlara karşı da iyi aktivite sergilediği gözlenmiştir. Sefiderokolün ayrıca ÇİD ve BL-BLİ' ye dirençli *P. aeruginosa* dahil olmak üzere fermentatif olmayan, Gram-negatif organizmalara ve meropeneme dirençli *Acinetobacter* spp.'ye karşı güçlü aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Shortridge, Streit, Mendes and Castanheira 2022).

Ülkemizde GSBL üreten izolatlar üzerine sefiderokol ile yapılan bir çalışmada sonuçlar arasında EUCAST ve CLSI kılavuzlarına göre ayrı olarak değerlendirilmiş ve duyarlılık oranı sırasıyla %86,7 ve %98,3 olarak bulunmuştur (Mirza ve İnce Ceviz 2022).

Yeni bir siderofor sefalosporin olan sefiderokolün klinikte ciddi sorun oluşturan, KD *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarına etkinliği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENTEROBACTERALES

Enterobacterales takımındaki *Enterobacteriaceae* familyası 53'ten fazla cins ve 238 tür içerir ve klinik olarak en önemli türlerin yaklaşık %95' i 10 cins ve 25'ten az türe aittir. Bazı *Enterobacterales* üyeleri, gastrointestinal sistemin ortak sakinleridir ve bu nedenle bazen enterik olarak adlandırılırlar. Üyelerin çoğu fakültatif anaeroblar, oksidaz negatif ve glukoz fermentasyonu pozitif ve nitratları nitritlere indirgerler. Birkaç istisna dışında tüm üyelerin peritriş flagella'sı vardır. *Klebsiella* ve *Shigella* hareketsizdir (Azam, Zarrilli, and Khan 2023).

Enterobacteriaceae'nin üyelerini tanımlamak için kullanılan bazı özellikler **Tablo 1**'de verilmiştir. Bu biyokimyasal belirteçler, aile için fenotipik tanımlama sağlamıştır ve birçok ticari şirket tarafından tanımlamaları için yarı otomatik ve otomatik biyokimyasal platformlar geliştirmede kullanılmıştır (Janda and Abbott 2021).

Tablo 1. *Enterobacterales* familyasına dahil edilme ile ilişkili geleneksel belirteçler

Karakteristik	Özellik	Tipik Reaksiyon veya değer	İstisnalar
Gram boyama	Yapısal	Negatif	<i>Plesiomonas</i> , <i>Tatumella</i>
Flagella (kutupsal)	Yapısal	Negatif	<i>Dickeya krizantemi</i>
ECA ^a	Yapısal	Pozitif	<i>Dickeya krizantemi</i>
Spor oluşumu	Yapısal	Negatif	<i>Serratia marcescens subsp. sakuensis</i> ^b
Oksidaz	Biyokimyasal	Negatif	<i>Alteromonas</i> <i>Franconibacter</i> ^c <i>Plesiomonas</i>
Katalaz	Biyokimyasal	Pozitif	<i>Hanya</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> serotip 1, <i>Xenorhabdus</i>
Nitraz redüktaz	Biyokimyasal	Pozitif	<i>Photorhabdus</i> , <i>Erwinia</i> , <i>Lonsdalea</i> , <i>Rosenbergiella</i> , <i>Yersinia</i> ^d
O/129 duyarlılığı	Biyokimyasal	Pozitif	<i>Plesiomonas</i>
D-Glikoz	Biyokimyasal	Pozitif ^e	

Tablo 1. *Enterobacterales* familyasına dahil edilme ile ilişkili geleneksel belirteçler (devam)

D-Mannitol	Biyokimyasal	Pozitif	<i>Edwardsiella tarda</i> , <i>Providencia rustigianii</i> , <i>Rosenbergiella</i> , <i>Shigella dysenteriae</i> tip 1
D- Ksiloz	Biyokimyasal	Pozitif	<i>Cedecea</i> ^d , <i>Cosenzea</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Izhakiella</i> , <i>Lonsdalea</i> , <i>Morganella</i> , <i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Yersinia ruckeri</i>

^a ECA, enterobakteriyel antijen

^b Bu alt türün meşruiyeti ve spor üretme yeteneği sorgulanmıştır.

^c zayıf reaksiyon

^d bazı izolatlar

^e nadir suş istisnaları

(Janda and Abbott 2021)

2.1.1. *Escherichia coli*

E. coli, insan kolonik florasının baskın fakültatif anaerobudur. Organizma tipik olarak bebek doğduktan çok kısa bir süre sonra bağırsakta kolonize olmakta ve daha sonra *E. coli* ve konakçı karşılıklı yarar sağlamaktadır (Nataro and Kaper 1998).

E. coli genellikle zararsız bir şekilde bağırsak lümeni ile sınırlı kalır; bununla birlikte, zayıflamış veya immünosuprese konakçıda veya gastrointestinal bariyerler ihlal edildiğinde, normal "patojenik olmayan" *E. coli* suşları bile enfeksiyona neden olabilir. Dahası, en sağlıklı kişi bile, birlikte geniş bir hastalık yapma yeteneği geliştiren, birkaç *E. coli* klonundan biri tarafından enfeksiyona duyarlı hale gelebilir. Patojenik *E. coli*'ye bağlı enfeksiyonlar mukozal yüzeylerle sınırlı olabilir veya tüm vücuda yayılabilir. Üç genel klinik sendrom, doğal olarak patojenik *E. coli* suşları ile enfeksiyondan kaynaklanır: Bunlar 1) idrar yolu enfeksiyonu (İYE), 2) sepsis / menenjit ve 3) enterik / ishal hastalığıdır (Nataro and Kaper 1998).

Bağırsak patojenleri arasında iyi tanımlanmış altı kategori vardır bunlar; 1) Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), 2) Enterohemorajik *E. coli* (EHEC),

- 3) Enteropatojenik *E. coli* (EPEC),
- 4) Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC),
- 5) Enteroagregatif *E. coli* (EAEC) ve
- 6) Yaygın olarak yapışan *E. coli* (DAEC) (Kaper, Nataro, and Mobley 2004).

Son yıllarda *E. coli*'de birçok direnç geni tanımlanmıştır ve bu direnç genlerinin çoğu yatay gen transferi ile olmuştur. Enterobakteriyel gen havuzunda, *E. coli* bir donör ve direnç genlerinin bir alıcısı olarak hareket eder ve böylece diğer bakterilerden direnç genleri edinebilir ve bu direnç genlerini diğer bakterilere de aktarabilir. Genel olarak, *E. coli*'deki antimikrobiyal direnç hem insanlarda hem de hayvanlarda büyük zorluklardan biri olarak kabul edilir ve gerçek bir halk sağlığı sorunu olarak düşünülmesi gerekmektedir (Poirel et al. 2018).

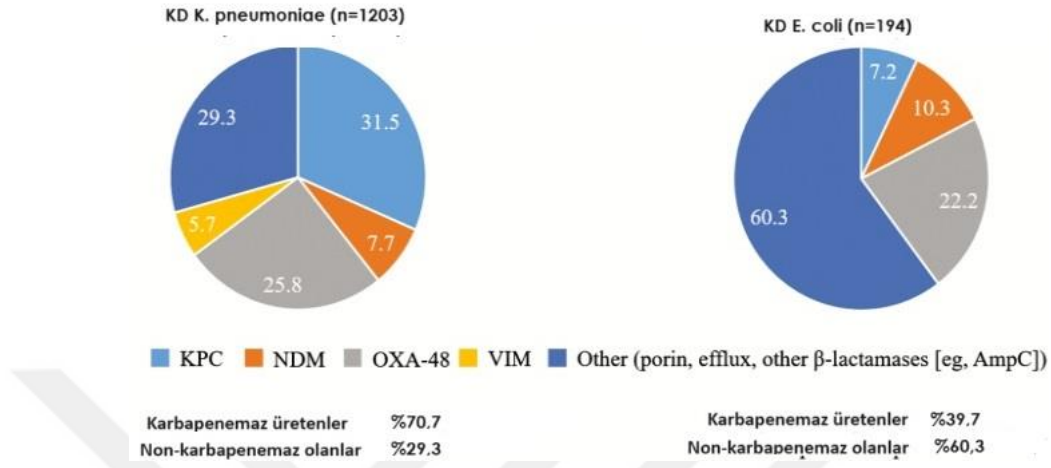
AmpC β -laktamazlar için genleri taşıyan plazmitler genellikle aminoglikozitler, kloramfenikol, kinolonlar, sülfonamid, tetrasiklin ve trimetoprim direnç genlerinin yanı sıra TEM-1, PSE-1, CTX-M-3, SHV çeşitleri ve VIM-1 gibi diğer β -laktamazlar için genler de dahil olmak üzere birçok başka direnç taşımaktadırlar (Jacoby 2009).

CMY-2, CTX-M ve NDM β -laktamaz tipleri, *E. coli*'de β -laktam antibiyotiklere karşı ortaya çıkan dirençten çoğunlukla sorumludur. KPC ve OXA-48 üretimi *E. coli*'de karbapenem direncinin önemli nedenleri arasındadır (Pitout 2012).

E. coli'de, CMY-8 veya CMY-2 üreten porin eksikliği olan klinik izolatlarda azalmış karbapenem duyarlılığı veya açık direnç (imipenem minimum inhibitör konsantrasyonu(MİK) 4 ila 303 $\mu\text{g/ml}$) olarak tarif edilmektedir (Jacoby 2009).

Yapılan bir çalışmada VIM, IMP, GIM, SIM ve SPM metallo- β -laktamazlı *P. aeruginosa* suşları arasında 8 ila $>128 \mu\text{g/ml}$ aralığında imipenem MİK'leri bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu genler *E. coli*'ye aktarıldığında, gözlenen imipenem MİK'i genellikle çok düşük, bazen 0,5 $\mu\text{g/ml}$ kadar düşük bulunmuştur. Bu, *P.*

aeruginosa'da karbapenem direncine katkıda bulunan, muhtemelen bir akış mekanizması ile birleştirilmiş diğer mekanizmaların varlığını göstermektedir (Queenan and Bush 2007).



Şekil 1. Avrupa karbapenemaz üreten *Enterobacterales* araştırması (EuSCAPE) çalışmasında *Enterobacterales* türlerinde karbapenem direnç mekanizmalarının dağılımı

(Nordmann and Poirel 2019).

2.1.2. *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae'nin neden olduğu akciğer enfeksiyonları ilk olarak 1882'de Alman patolog/mikrobiyolog Carl Friedlander tarafından tanımlanmıştır. Friedlander pnömonisi olarak da adlandırılan bu basilin neden olduğu hastalık fulminan, lobüler ve apse oluşturan bir pnömoni olarak karakterize edilmiştir. Enfeksiyon, alkol kullanımı, altta yatan akciğer hastalığı veya immün sistemi baskılanmış olan hastalarda, toplumda edinilir. Pnömoni en sık akciğerin sağ üst lobunu tutar ve antibiyotik öncesi dönemde yaklaşık %80 mortalite ile sonuçlanmaktadır (Fliss et al. 2022). Toprak ve yüzey suları ve tıbbi cihazlar da dahil olmak üzere çevrede bulunan Gram negatif, kapsüllü, hareketsiz bir bakteridir. Daha da önemlisi, *K. pneumoniae*, yerleşiminin iyi olarak bilindiği gastrointestinal sistem ve orofarenks dahil olmak üzere mukozal yüzeyleri kolayca kolonize ederler (Paczosa and Mecsas 2016). *K. pneumoniae*, İYE, pnömoni, karın içi enfeksiyon, kan dolaşımı enfeksiyonu, menenjit

ve piyojenik karaciğer apsesi gibi geniş bir enfeksiyon spektrumu ile ilişkili en yaygın Gram-negatif patojen olan *E. coli*'den sonra ikinci sıradadır. Son yıllarda, genişlemiş spektrumlu sefalosporine dirençli *K. pneumoniae* dünyanın çoğu yerinde önemli ölçüde artmıştır. *K. pneumoniae*, çoğunlukla GSBL'lerin ve diğer yatay olarak bulaşıcı direnç genlerinin yayılması ile ilişkili bir patojendir (Vading, Naucner, Kalin and Giske 2018).

K. pneumoniae'nin bağışıklık savunmasını aşmak için kullandığı spesifik faktörler tam olarak açıklanmamıştır. Şu anda, fimbrialar, kapsül, LPS ve sideroforlar olmak üzere iyi karakterize edilmiş 4 virülans faktörü vardır. (Evangelia-Theophano, Syrogiannopoulos, Tzouveleakis and Daikos 2017)

K. pneumoniae suşları, bir kromozomal penisilinaz, sülfhidril değişkeni (SHV-1) üretimi nedeniyle ampisilin, karbenisilin ve tikariline doğal olarak dirençlidir. Bununla birlikte, *K. pneumoniae*'nin kötü şöhretli olduğu şey, direnç plazmitlerini toplama eğilimidir. 1980'lerde, *K. pneumoniae*, genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere direnç kazandıran plazmidleri kodlayan GSBL'ler için indeks tür haline gelmiştir. Başlangıçta, bunlar Temoniera (TEM) ve SHV tipi GSBL'lerdir ve plazmitler üzerinde aminoglikozitlere, tetrasiklinlere ve trimetoprim-sülfametoksazole direnci kodlayan elementlerle bir arada bulunmuştur. 1990'lar, şu anda *K. pneumoniae*'de baskın GSBL'ler olan yeni bir GSBL ailesi olan sefotaksimaz-M (CTX-M) grubunun ortaya çıkışına işaret etmiştir. Bu enzimler penisilinlere ve genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere direnç kazandırır ancak karbapenemlere karşı etkisizdir. Özellikle, GSBL üreten organizmalar pediatrik popülasyonda da yayılmıştır (Evangelia-Theophano et al. 2017). *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC) üreten, çok ilaca dirençli bir *K.pneumoniae* dizi tipi, 258 (ST258), dünya çapında bir hastane patojeni olarak tespit edilmiş ve uluslararası oranlarda salgınlara neden olmuştur (Aurora et al. 2012).

K. pneumoniae'de genişlemiş spektrumlu sefalosporinlere karşı kazanılmış direnç bildirilmiştir ve esas olarak Ambler sınıf A GSBL'ler ve plazmid kodlu AmpC sefalosporinazların üretimi ile ilgilidir (Nordmann and Poirel 2019).

2.2. ANTİBİYOTİK DİRENCİ

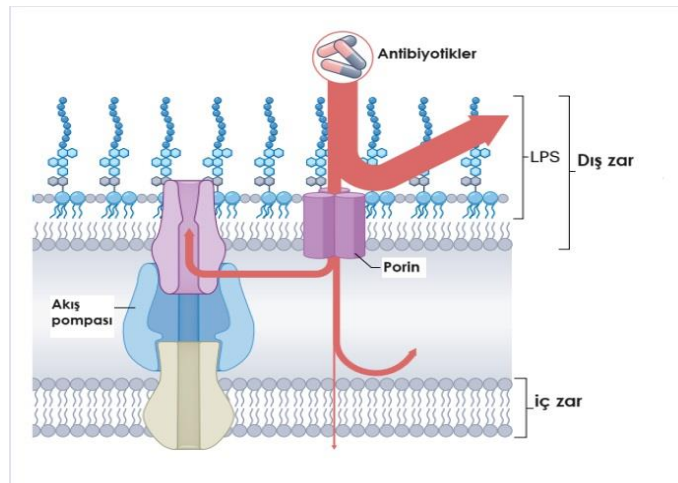
Antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle zamanla direnç gelişir. Bu direnç temelde dört şekilde gerçekleşir. Bunlar doğal direnç, kazanılmış direnç, çapraz direnç ve çoklu ilaca direnç mekanizmalarıdır (Thualfakar and Al-Harmoosh 2020).

1. Doğal direnç: Bu direnç bakterinin yapısal özelliklerinden kaynaklanır. İçsel direnç olarak da bilinen bu direnç türe özgüdür ve ilacın hedefi olan yapıyı taşıyamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucudur.
2. Kazanılmış direnç: Bu direnç, kromozomal olarak kodlanmış β -laktamazlar, akış pompaları veya hedef koruyucu proteinleri kodlayan bazı antibiyotik detoksifiye edici belirleyicilerden kaynaklanır (Sengupta, Chattopadhyay and Grossart 2013).
3. Çapraz direnç: Belirli bir antibiyotiğe aynı veya ilişkili mekanizmalarla çalışan ve diğer antibiyotiklere de dirençli olan belirli mikroorganizmaların direnç göstermesi anlamına gelir.
4. Çoklu ilaca direnç mekanizmaları: ÇİD mikroorganizmalar tek bir antibiyotikle yok edilemeyen mikroorganizmalardır. Tedavi için uygunsuz antibiyotik kullanımı, akış pompalarını kodlayan gen ekspresyonunun artması, antibiyotiklerin enzimatik inaktivasyonu, hedef yapıdaki değişiklikler gibi nedenlerle de ortaya çıkabilirler (Thualfakar and Al-Harmoosh 2020).

Karbapenemlere, sefalosporinlere, aminoglikozitlere ve kinolonlara dirençli suşların yayılması nedeniyle Gram negatif bakterilerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonların tedavisi giderek daha zor hale gelmektedir (Ito et al. 2016). Enterobakteriler için karbapenem direnci, imipenem, doripenem veya meropenemlerden birine dirençli olmak ve 3. kuşak sefalosporinlerin tümüne (seftriakson, sefotaksim, seftazidime) dirençli olmak şeklinde standarttır. Ancak Kasım 2015'ten sonra bunlara ertapeneme dirençli olmakta eklenmiş ve tüm sefalosporinlere dirençli olmak tanımlamadan kaldırılmıştır (CDC 2015). DSÖ, KDE, KD *P. aeruginosa* ve KD *A. baumannii*'yi, ciddi halk sağlığı sorunları oluşturduğundan,

acilen yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan patojenler olarak listelemiştir (Ito et al. 2017). Erken ve uygun ampirik ve destek tedavi ile mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresi üzerinde önemli bir etkindir. Artan antibiyotik direnci, tedavi başarısızlığında belirleyici rol oynamaktadır. Uygun ampirik tedaviyi düzenlemek için ulusal uzlaşi raporları ile birlikte lokal etken ve direnç paternlerinin bilinmesi yol göstericidir (Unat ve ark. 2023).

Gram-negatif bakterilere karşı klinik olarak anlamlı aktiviteye sahip yeni antimikrobiyallerin keşfi, ağırlıklı olarak, bu patojenlerin karmaşık zarfının bir sonucu olarak, kimyasal bileşiklerin hücre içi hedeflerine ulaşamaması nedeniyle başarısız olmuştur. Gram negatiflerin sitoplazmik zarı (iç zar) tipik bir fosfolipid çift tabakası iken, dış zar, iç kısımda fosfolipitlerden ve dış kısımda lipopolisakkaritten (LPS) oluşan ayrı bir asimetrik çift tabaka şeklindedir. Bitişik LPS'ler ile dış zarın genel negatif yükü arasındaki yanıl etkileşimler, çoğu büyük ve hidrofobik molekülün hücreye girmesini engelleyen yoğun bir bariyer oluşturur (MacNair, Rutherford and Tan 2023). Küçük polar moleküller, porin adı verilen dış zar proteinleri aracılığıyla iç ve dış zarlar arasındaki periplazmik boşluğa erişmek için dış zarı geçebilir. Bununla birlikte, hücre içinde hedefleri olan antibiyotikler, polar molekülleri dışlayan iç zardan da geçmelidir. Ayrıca, sağlam akış sistemleri, toksik bileşikleri sitozole ulaşmadan önce dışarı atar. Bu nedenle, Gram-negatif hücre zarfının yapısı bu kısmı hedefleyen antibiyotiklerin etkinliğini sınırlar (MacNair, Rutherford and Tan 2023).



Şekil 2. Hücre zarı yapısı

(MacNair, Rutherford and Tan 2023)

2.3. β - laktamazlar

β -laktam antibiyotiklerin birincil hedefleri penisilin bağlayıcı proteinlerdir (PBP). β -laktam halkasının, normalde PBP ile bağlanan peptit zincirinin D-alanil D-alanin kısmını taklit ettiği varsayılmıştır. PBP, β -laktam halkasıyla etkileşime girer ve yeni peptidoglikanın sentezi için kullanılamaz. Peptidoglikan tabakasının bozulması bakterinin parçalanmasına yol açar (Kapoor, Saigal and Elongavan 2017).

β -laktamazlar, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilerde yaygın olarak bulunur. Hepsi β -laktam halkasını açarak penisilinleri ve sefalosporinleri etkisiz hale getirir. Enzimin birçok çeşidi, katalitik ve moleküler özelliklerine göre ayırt edilebilir, ancak yalnızca amino asit dizisi tayini, moleküler bir filogeniye dayandırılacak bilgileri verir (Ambler 1980).

Tablo 2. Karbapenemazların/ β -laktamazların merkezi katalitik alanlarına bağlı olarak sınıflandırılması.

β - laktamazlar	
Serin- β -laktamazlar	Metallo – β -laktamazlar
A sınıfı KPC, GES, IMI, SME, CTX-M, SHV, TEM, NMC, SME, NMC, IMI	B Sınıfı NDM, VIM, IMP, SPM, GIM, SIM
C Sınıfı AmpC, CMY, ACT, FOX	
D Sınıfı OXA-1, OXA-2, OXA-9, OXA-10, OXA-23, OXA-40, OXA-48, OXA-58, OXA- 181	

(Queenan and Bush 2007, Nordmann and Poirel 2019)

Karbapenemlere klinik olarak anlamlı direnç kazandıran üç farklı enzim grubu vardır; Ambler sınıf A, sınıf B (MBL'ler), ve sınıf D (oksasilinazlar (OXA'lar)) (Miriagou et al. 2010). A sınıfı karbapenemaz grubu, SME, IMI, NMC, GES, TEM, SHV ve KPC ailelerinin üyelerini içerir. Bunlardan KPC en yaygın olanlarıdır ve çoğunlukla *K. pneumoniae*'deki plazmitlerde bulunur. D sınıfı karbapenemazlar, insanlarda sıklıkla saptanan OXA tipi β -laktamazlardan oluşur. MBL'ler ise NDM, IMP, VIM, SPM, GIM ve SIM ailelerine aittir (Queenan and Bush 2007).

Sınıf C β - laktamazlar ise AmpC ya da sefalosporinazlar olarakta bilinirler ve penilisiner, sefalosporinler ve sefamisinlere karşı mikroorganizmalara yüksek inaktivasyon yeteneği kazandırır (Philippon, Arlet, Labia and Iorga 2022).

New Delhi MBL (NDM-1) enzimini üreten *bla*_{NDM-1} geni, karbapenem sınıfı antimikrobiyal ilaçlara direnç kazandırır ve farklı bakteri türleri arasında aktarılabilir. NDM-1, 2008 yılında İsveç'te Yeni Delhi'de hastaneye kaldırılan Hindistanlı bir hastadan tanımlanmıştır (Isozumi et al. 2012). Türkiye'de OXA-48 üreten *Enterobacterales* endemiktir ve 2013'ten beri artan sayıda rapor diğer karbapenemaz üreten *Enterobacterales* türlerinin (örn. NDM-1- ve KPC üreten *Enterobacterales*) ortaya çıktığını göstermiştir (Labarca, Poirel, Özdamar, Turkoglu, Hakko and Nordmann 2014).

Tablo 3. Karbapenemazların sınıflaması, Karbapenemaz en sık bulunduğu etken gen yerleşimi

Ambler Sınıfı	Karbapenemaz	En sık bulunduğu etken	Gen yerleşimi
A sınıfı Karbapenemazlar	SME-1, SME-2, SME-3	<i>S. marcescens</i>	Kromozom kökenli
	IMI-1, IMI-2	<i>E. cloacae</i>	Kromozom kökenli
	NMC	<i>E. cloacae</i>	Kromozom kökenli
	KPC-1, KPC-2, KPC3, KPC-4	<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. freundii</i>	Plazmid
	GES-2, GES-4, GES-5, GES-6	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Plazmid
B sınıfı karbapenemazlar	IMP (Imipenemaz)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Plazmid
	VIM (Verona integron metalo- β -laktamaz)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Plazmid
	SPM-1 (Sao Paulo metalo- β -laktamaz)	<i>P. aeruginosa</i>	Plazmid
	GIM (German imipenemaz)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>E. cloacae</i>	Plazmid
	SIM-1 (Seoul imipenemaz)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	Plazmid
D sınıfı Karbapenemazlar	NDM (New Delhi metalo- β -laktamaz)	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>A. baumannii</i>	Plazmid
	OXA-51	<i>A. baumannii</i>	Kromozom kökenli
	OXA-23, OXA-24/OXA40, OXA-48, OXA-58	<i>A. baumannii</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Plazmid

(Karaaslan ve Soysal 2017)

Bush-Jacoby-Medeiros sınıflandırma şeması, β -laktamazları fonksiyonel benzerliklere (substrat ve inhibitör profili) göre gruplandırır. Bu sistemde dört ana grup ve birden fazla alt grup vardır. Bu sınıflandırmada, GSBL'ler grup 2be veya grup 2d'ye (OXA tipi) aittir, ikincisi grup 2be enzimlerinin temel özelliklerinin çoğunu paylaşır, ancak inhibitöre dirençli olmaları bakımından farklılık gösterir (Rawat and Nair 2010).

Tablo 4. β -laktamazların Bush-Jacoby ve Medeiros sınıflandırması

Bush-Jacoby grup (2009)	Moleküler sınıf (alt sınıf)	Tercih edilen substrat(lar)	İnhibisyon		Karakteristik tanımı(ları)	Temsil eden enzim(ler)
			CA ya da TZB	EDTA		
1	C	Sefalosporinler	H	H	Sefalosporinleri benzilpenisilinden daha iyi hidrolize eder, Sefamisinleri hidrolize eder	E. coli AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Sefalosporinler	H	H	Seftadizim ve sıklıkla diğer oksiimino beta laktamları artmış seviyede hidrolize eder	GCI, CMY-37
2a	A	Penisilinler	E	H	Benzilpenisilinleri sefalosporinlerden daha iyi hidrolize eder	PC1
2b	A	Penisilinler, ilk sefalosporinler	E	H	Benzilpenisilin ve sefalosporinleri benzer seviyede hidrolize eder	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	E	H	Oksiimino beta laktamları (sefotaksim, seftazidim, seftriakson, ve aztreonam) artmış seviyede hidrolize eder.	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penisilinler	H	H	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktama direnç görülür.	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler, monobaktamlar	H	H	Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam dirençliliği ile kombine oksiimino beta laktamları artmış seviyede hidrolize eder.	TEM-50
2c	A	Karbenisilin	E	H	Karbenisilinin artmış seviyede hidrolizi görülür.	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Karbenisilin, sefepim	E	H	Karbenisilin, sefepim ve sefpiromu artmış seviyede hidrolize eder.	RTG-4

Tablo 4. β -laktamazların Bush-Jacoby ve Medeiros sınıflandırılması (devam)

2d	D	Kloksasilin	D	H	Kloksasilin oksasilini seviyede eder. veya artmış hidrolize	OXA-1, OXA-10
2de	D	Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler	D	H	Kloksasilin oksasilini oksimino laktamları eder. veya beta hidrolize	OXA-11, OXA-15
2df	D	Karbapenemler	D	H	Kloksasilin oksasilin karbapenemleri hidrolize eder. veya	OXA-23, OXA-48
2e	A	Genişletilmiş spektrumlu sefalosporinler	E	H	Sefalosporinleri hidrolize eder. Klavulanik asit tarafından inhibe olur fakat aztreonamdan inhibe olmaz	CepA
2f	A	Karbapenemler	D	H	Karbapenemler, oksimino beta laktamlar ve sefamisinleri artmış seviyede hidrolize eder	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(B1)	Karbapenemler	H	E	Karbapenemleri içeren fakat monobaktamları içermeyen şekilde geniş spektrum hidroliz oluşturur.	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1
	B(B3)					L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	B(B2)	Karbapenemler	H	E	Karbapenemlerin tercihli hidrolizi görülür.	CphA, Sfh-1
NI	Bilinmeyen					

H: Hayır; D: Değişken; E: Evet; CA: Klavulanik asit; TZB: Tazobaktam; EDTA: Etilen diamin tetra asetik asit (Pehlivanoglu 2019)

2.4. ENTEROBACTERALES AİLESİNDE TEDAVİ

GSBL'lerin varlığı, özellikle bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonları olan hastalarda antimikrobiyal seçimi zorlaştırır. Bunun nedeni, GSBL üreten bakterilerin genellikle çeşitli antimikrobiyallere karşı çok dirençli olmasıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinler ciddi toplum başlangıçlı enfeksiyonların ampirik tedavisi için düzenli olarak kullanılan

antimikrobiyallerdir ve genellikle GSBL üreten bakterilere karşı etkili değildirler (Pitout 2010).

IDSA (Infectious Diseases Society of America) 'da yayınlanan kılavuza göre GSBL' nin neden olduğu komplike olmayan sistit için tercih edilen tedavi seçenekleri olan nitrofurantoin veya TMP-SMX etkili olmalarına rağmen, aktif olduğunda kullanımları önerilmez. Siprofloksasin, levofloksasin ve karbapenemler, GSBL' nin neden olduğu komplike olmayan sistit için alternatif antibiyotiklerdir. Tek doz aminoglikozitler ve oral fosfomisin (sadece *E. coli* için) ayrıca GSBL' nin neden olduğu komplike olmayan sistit için alternatif tedavilerdir. TMP-SMX, siprofloksasin veya levofloksasin, GSBL' nin neden olduğu piyelonefrit ve idrar yolu enfeksiyonları için tercih edilen tedavi seçenekleridir. Ertapenem, meropenem ve imipenem-silastatin, direnç veya toksisiteler TMP-SMX veya florokinolonların kullanımını engellediğinde tercih edilen antibiyotiklerdir. GSBL' nin neden olduğu idrar yolu dışındaki enfeksiyonların tedavisinde meropenem, imipenem-silastatin veya ertapenem tercih edilir. Kritik derecede hasta olan ve / veya hipoalbuminemi yaşayan hastalar için meropenem veya imipenem-silastatin tercih edilen karbapenemlerdir. Seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokolün GSBL enfeksiyonlarına karşı etkili olması beklenmesine rağmen, kılavuz, tercihen bu antibiyotiklere daha fazla ihtiyaç duyulan karbapenem direnci sergileyen organizmaların neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek için ayrılmasını önermektedir (Tamma et al. 2023).

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) tarafından ÇİD Gram-negatif basillerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yayınlanan kılavuzda KDE taşıyan MBL'lara bağlı ciddi enfeksiyonları olan ve/veya seftazidim-avibaktam ve meropenem-vaborbaktam dahil olmak üzere diğer tüm antibiyotiklere dirençli hastalar için şartlı olarak sefiderokol ile tedavi önerilmektedir (Paul et al. 2022).

2.4.1. İmipenem

Karbapenemlerin ilk örneği olan imipenem bir N-formimidoyl tienamisinidir. Renal tubullerde insan dehidropeptidaz I (DHP-I) enzimi ile inaktive olduğundan bu enzimi inhibe eden silastatin ile birlikte uygulanmaktadır (Mülazımoğlu 2010).

Karbapenemlerin GABA-A reseptör blokajı ile epileptik nöbetlere neden olduğu ileri sürülmektedir ve imipenem GABA-A reseptörüne afinitesi en yüksek olan moleküler yapıya sahip antibiyotiktir (Oktan ve ark. 2013).

İmipenem-silastatin tedavisinde ise merkezi sinir sistemi toksisitesi gibi önemli bir yan etki mevcut olup böbrek yetmezliği olan hastalarda daha fazla görülme durumu olan mental durum değişikliği, myoklonus ve kasılmalar şeklinde görülebilmektedir (Mülazımoğlu 2010).

2.4.2. Doripenem

Doripenem, *P. aeruginosa* ve aeroblar gibi zorlu patojenler de dahil olmak üzere hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı etkili olduğunu kanıtlayan, çoklu ilaca dirençli enfeksiyonlara karşı yüksek etkinliği ile öne çıkmaktadır (Liang, Lin, Hung, Hou and Lin 2023). Doripenem, AmpC β -laktamazlar ve GSBL' ler tarafından inhibe edilmeye karşı oldukça dayanıklıdır. Çok merkezli COMPACT çalışmasının Türkiye verisine göre, doripenemin *Enterobacterales*'e karşı meropeneminkine benzer etkinlik gösterdiği (MİK₉₀ 0,12 μ g/ ml); imipenemin etkinliğinin ise doripenemden 4 kat daha az (MİK₉₀ 0,5 μ g/ml) olduğu gözlenmiştir (Başaran ve Korten 2010).

2.4.3. Ertapenem

Ertapenem, dehidropeptidazlara karşı stabil olan ve PBP 2 ve 3'e daha iyi bağlanan, bakteriyel hücre duvarının inhibisyonu yoluyla etki eden bakterisidal aktiviteye sahip 1-beta-metil karbapenemdir. Ertapenem iyi tolere edilmektedir ve bildirilen ilişkili advers reaksiyonlar hafif ila orta derecededir. En sık görülen ilaca bağlı advers olaylar ishal, venöz komplikasyonlar, bulantı ve baş ağrısı şeklindedir. Öte yandan, ertapenem kaynaklı nörotoksisite raporları giderek artmıştır (Wang, Zhou, Zhou and Ye 2023).

2.4.4. Meropenem

Diğer karbapenemlerde olduğu gibi, bu sentetik tienamisin türevi, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı aktivite gösterir. Ayrıca, pirolidinil ikame edici, 6-hidroksietil parçasının trans oryantasyonları ile, Gram-negatif basillere karşı

meropenemin bakterisidal aktivitesini artırır. Ayrıca, C'de 1 β -metil, 2-tiopipirolidinil ikame edicisi imipenemden farklı olarak dehidropeptidaz-1 inhibitörüne stabilite sağlar. MEM, bakteriler arasında değişen birkaç PBP'ye (en az üç) bağlanabilir. *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa*'ya karşı meropenem, PBP-2a, PBP-1b, PBP-1 ve hatta PBP-3 için afinite göstermesine rağmen, esas olarak PBP-4'ye bağlanır. Bununla birlikte, PBP-2'nin inhibisyonu ve PBP-3'e düşük afinite, filamentasyon olmadan hızlı bakterisidal etkiye neden olma yeteneğinden sorumludur. KPC üreten *K. pneumoniae* üzerinde yapılan çalışmalar MEM'in hem OmpK35 hem de OmpK36 porinlerinden dış zarı geçebildiğini göstermektedir (Marino et al. 2023). Meropenem uygulamasına bağlı ensefalopati, spastisite ve miyoklonus gelişen bir vaka mevcuttur (McConaughy et al. 2023).

2.4.5. Seftazidim – Avibaktam

Seftazidim, birçok Gram-negatif bakteriye karşı aktif olmasına rağmen, GSBL'ler ve/veya yüksek oranda ifade edilen sınıf C β -laktamazlar üreten birçok suşa karşı etkisizdir (Hackel et al. 2016). Avibaktam, esasen β -laktam inhibitörüdür. İn vitro duyarlılık testi için kullanılan konsantrasyonda klinik olarak anlamlı herhangi bir içsel antibakteriyel aktiviteye sahip değildir. Ancak Ambler sınıf A ve sınıf C'yi ve bazı sınıf D'yi, GSBL'ler dahil olmak üzere β -laktamazları ve serin karbapenemazları (KPC ve OXA-48 tipi) inhibe edebilir (Biedenbach, Kazmierczak, Bouchillon, Sahm and Bradford 2015). Seftazidim-Avibaktam Metronidazol ile kombinasyon halinde komplike karın içi enfeksiyonları ve sınırlı veya hiç alternatif tedavi seçeneği olmayan böbrek enfeksiyonları (piyelonefrit) dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları olan yetişkinleri tedavi etmede kullanılması amacıyla 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır ([Novel Drug Approvals for 2015 | FDA](#)) (Erişim tarihi 1 aralık 2023)). İkibiniki yılında yapılan bir araştırma da tek başına seftazidim ile karşılaştırıldığında seftazidim/avibaktama duyarlılık tüm *K. pneumoniae* izolatları için %55,6'dan %93,7'ye ve KD *K. pneumoniae* izolatları için %1,5'ten %63,3'e yükseldiği görülmüştür (Lee, Ko, and Hsueh 2022).

2.4.6. Seftolozan- Tazobaktam

Seftolozanın Gram-negatif aerobik bakterilere karşı aktivite spektrumu, β -laktamaz inhibitörünün eklenmesiyle daha iyi hale gelmiştir. Seftazidime dirençli ve GSBL barındıran *Enterobacterales*'e karşı aktivite spektrumu da önemli ölçüde iyileştirilmiştir (Sorbera et al. 2014). Yine de yapılan bir çalışmada *Enterobacterales* ailesiden daha çok *P. aeruginosa*'ya etkili olduğu gösterilmiştir (Sader et al. 2020).

2.4.7. Meropenem- Vaborbaktam

Bir karbapenem antibiyotiğinin ve bir siklik boronik asit β -laktamaz inhibitörünün sabit dozlu bir kombinasyon ürünüdür (Patel et al. 2018). Yapılan bir çalışmada, meropenem-vaborbaktamın *Enterobacterales* KPC-pozitif izolatlarının %99' unda etkin olduğu gözlenmiştir (Hackel et al. 2017).

2.4.8. Imipenem – Relebaktam

Relebaktam, avibaktama benzer bir aktiviteye sahiptir; KPC enzimleri dahil sınıf A ve sınıf C β -laktamazları inhibe eder. Bu şekilde, imipeneme relebaktamın eklenmesi, bu kombinasyonun spektrumunu, belirli imipenem dirençli *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa* suşlarını içerecek şekilde genişletmektedir (Wong and van Duin 2017).

2.4.9. Aztreonam-Avibaktam

NDM, penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize edebilir, ancak KPC'den farklı olarak aztreonamı hidrolize etmez (Doi and Paterson 2015). Aztreonam ile ilgili yapılan bir derlemede avibaktam ile kombinasyon halinde çoğu NDM üreticisi olan MBL üreten Enterobakterlerin yaklaşık %80'ine karşı yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiş ve tek başına ATM'nin MİK'lerinde >128 kat azalma sağlamıştır. Kombinasyon ayrıca, KPC ve GSBL'ler gibi diğer kazanılmış direnç genlerini birlikte üreten izolatlara karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği kaydedilmiştir (Mauri et al. 2021).

2.4.10. Seftarolin-Avibaktam

Seftarolin, metisiline duyarlı (MSSA) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı aktif olan ileri nesil bir sefalosporindir (Sader, Castanheira, Duncan and Mendes 2023) 2010-2011 yılları arasında yapılan bir çalışma da seftaroline

avibaktamın eklenmesiyle *S.aureus*'a karşı etkinlik değişmeyip karbapenemler de dahil olmak üzere *Enterobacterales*'e diğer β -laktamlardan daha fazla aktivite sergilediği görülmüştür (Sader, Flamm and Jones 2013).

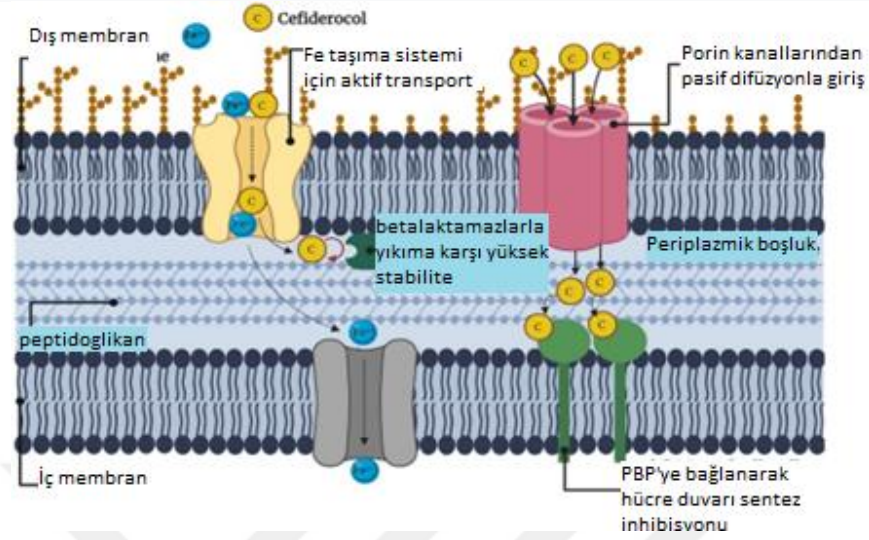
2.4.11. Plazomisin

Sisomisin'den sekiz aşamalı bir sentezde oluşturulan yarı sentetik bir aminoglikozittir. Bu sentez sırasında, amikasin benzer şekilde C-1'deki amine bir hidroksi-aminobütirik asit (HABA) grubu eklenir. Benzersiz bir şekilde, C-6'da amine ek bir hidroksietil grubu eklenir. Bu yapısal özellikler, plazomisin'in klinik olarak ilgili aminoglikozit değiştirici enzimlerin hemen hemen tümünden kaçmasına izin verir (Clark and Burgess 2020). Plazomisin ile yapılan bir çalışma da *Enterobacterales* izolatlarına karşı aktivite gösterdiği ve plazomisin'in, tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu KDE ve ÇİD gibi tedavisi zor izolatlara karşı eski aminoglikozitlerden daha aktif olduğunu göstermiştir. Plazomisine direnç, esas olarak ribozomu koruyan ve hemen hemen tüm aminoglikozit moleküllerinin bağlanmasını önleyerek yüksek direnç seviyelerine neden olan 16S rRNA ribozomal metiltransferazların aktivitesinden kaynaklanmaktadır (Castanheira, Sader, Mendes and Jones 2020).

2.4.12. Sefiderokol

Aerobik Gram-negatif bakterilere karşı aktiviteye sahip yeni bir siderofor sefalosporindir (Matuschek, Longshaw, Takemura, Yamano and Kahlmeter 2022). Sefiderokol, MBL üreticileri ve OXA-23 benzeri üreten *A. baumannii* dahil olmak üzere geniş bir ÇİD Gram-negatif patojen spektrumunun tedavisi için onaylanmıştır. Yapısal olarak sefepim (C-3 yan zincirindeki pirolidim grubu) ve seftazidim (C-7 yan zincirindeki karboksipropil-oksimino grubu) ile benzerdir, β -laktamazlara karşı hidrolitik stabiliteyi ve bakteriyel dış membran boyunca taşınmayı artıran özelliktedir, hücre dışı serbest ferrik iyonlara bağlanma özelliği, sefiderokolün Gram-negatif organizmaların demir taşıma sistemi yoluyla dış zar boyunca taşınmasına izin vererek, akış pompası yukarı regülasyonu ve porin kanalı mutasyonları gibi direnç mekanizmalarının üstesinden gelmesini sağlamaktadır (Bianco et al. 2023). Bakteriler demir ihtiyaçlarını karşılamak için siderofor olarak bilinen şelat ajanları kullanırlar. Sideroforlar bakteri dışında kompleks olarak bulunan demir elementlerinin

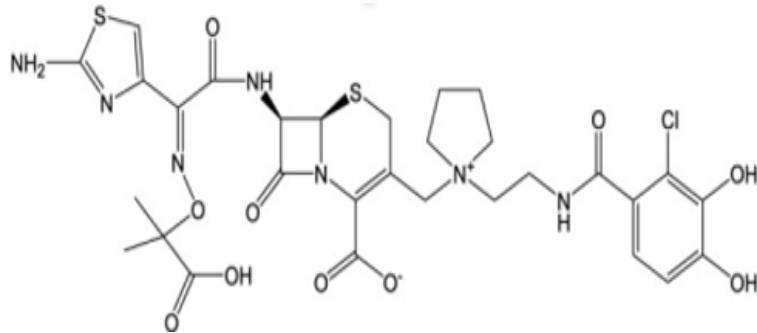
çözünmesini sağlarlar ve bu çözünmüş kompleksler aktif taşıma ile hücre içine alınırlar (David and Geoffroy 2020).



Şekil 3. Sefiderokolün hücreye girişi

(El-Lababidi and Rizk 2020)

Sefiderokolün kimyasal yapısındaki bir demir şelatlayıcı katekol grubunun varlığı onu diğer antimikrobiyallerden ayırmakta ve yüksek etkinlik özelliği sağlamaktadır. Sefiderokol, Gram negatif bakterilerde ferrik demir taşıma sistemini kullanır. Demir taşıyıcılar yoluyla *P. aeruginosa* hücrelerine aktif olarak taşınan ve sefiderokolün *P.aeruginosa*'ya karşı güçlü antibakteriyel aktivitesi ile sonuçlanan demir ile bir şelatlama kompleksi oluşturduğu gösterilmiştir (Ito et al. 2016).



Şekil 4. Sefiderokolün kimyasal yapısı

(Ito et al. 2016)

Gram-pozitif ve anaerobik bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olmamasına rağmen, sefiderokol, *Acinetobacter* veya *Stenotrophomonas* gibi non-fermentatif ve *Klebsiella* gibi *Enterobacterales* dahil olmak üzere ÇİD Gram negatif basillere karşı önemli antibakteriyel aktivite göstermiştir (Stracquadanio, Torti, Longshaw, Henriksen and Stefani 2021).

Sefiderokol enjekte edilebilir bir ilaç olarak onaylanmıştır ve *A. baumannii* enfeksiyonlarını tedavi edebilen ilk sefalosporindir (Terreni, Taccani and Pregnolato 2021). Sefiderokol ile ilgili ülkemizde yapılan araştırmalar kısıtlıdır. Yapılan bir çalışmada karbapenem dirençli *K. pneumoniae* ve *E. coli*'nin disk difüzyon yöntemiyle saptanan duyarlılık oranı %74 olarak bulunmuştur (Mirza ve Ceviz 2022).

Sefiderokolün *in vitro* duyarlılık testi için referans yöntem, demir uzaklaştırılmış katyon ayarlı Mueller-Hinton besiyerinde mikrodilüsyonudur. EUCAST e göre, *Enterobacterales*'e karşı sefiderokol için klinik sınır değerleri, duyarlılık MİK ≤ 2 µg/ml (veya 30 µg'lık bir disk için ≥ 22 mm'lik bir bölge çapı) ve direnç MİK > 2 µg/ml' dir (veya 30 µg'lık bir disk için < 22 mm'lik bir bölge çapıdır ([Cefiderocol_addendum_20200501.pdf](#) ([eucast.org](#)))(Erişim Tarihi 11.12.2023). CLSI da ise, duyarlılık ≤ 4 µg/ml (veya 30 µg'lık bir disk için ≥ 16 mm'lik bir bölge çapı), orta duyarlılık 8 µg/ml (30 µg'lık bir disk için 9 -15 mm'lik bir bölge çapı) ve direnç ≥ 16 µg/ml (veya 30 µg'lık bir disk için ≤ 8 mm'lik bir bölge çapı) olarak tanımlanmıştır ([AST Haber Güncellemesi Haziran 2023: Cefiderocol Testiyle İlgili Son Gelişmeler](#) ([clsi.org](#)))(Erişim Tarihi 11.12.2023)(Kaye, Naas, Pogue and Rossolini 2023).

Sefiderokol, ÇİD Gram-negatif bakterilere karşı geniş spektruma sahip, birinci sınıf bir siderofor sefalosporindir. Eşsiz etki mekanizması, periplazmik boşluğa yüksek hücre içi penetrasyona ve hem serin tipi (KPC, OXA) hem de Ambler sınıf B metallo-β-laktamazlar (VIM, IMP, NDM) dahil olmak üzere birçok β-laktamaza karşı artan stabiliteye izin verir. Ek olarak, klasik porin kanallarından bağımsız mekanizmalarla hücrelere nüfuz etme kabiliyeti nedeniyle, porin kanalı mutasyonlarının neden olduğu β-laktam direncinde de aktif kalabilir. Küresel süveyans çalışmalarından elde edilen veriler, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacterales* ve *S. maltophilia* dahil olmak

üzere çok çeşitli Gram-negatif patojenlere karşı güçlü in vitro aktivite göstermektedir (Wu, Srinivas and Pogue 2020).

Yapılan bir çalışmada sefiderokolün MİK'leri *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.* ve *Yersinia spp.* gibi *Enterobacteriaceae* 'nin yanı sıra *Vibrio* türlerinde MİK değerleri 0,031 ile 1 arasında bulunmuş, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* ve *Burkholderia spp.* gibi fermente olmayan bakterilere karşı 0,063 ile 2 arasında değişen MİK değerleri göstermiş, ayrıca *S. maltophilia* ve *Elizabethkingia meningoseptica*'nın içsel olarak ÇİD bakterilerine ve ayrıca *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis* ve *Bordetella parapertussis* gibi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan patojenlere karşı in vitro aktivite gösterdiği gösterilmiştir. Öte yandan, azitromisine dirençli bir suş da dahil olmak üzere iki *Neisseria gonorrhoeae* suşuna karşı sefiderokolün MİK'leri $\leq 0,5$ µg/ml olarak bulunmuştur. Sefiderokolün aerobik veya mikroaerofilik olan Gram-pozitif bakterilere karşı MİK değerleri ≥ 4 µg/ml'dir yalnızca *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Streptococcus pyogenes* ATCC 10389 ve *Micrococcus luteus* ATCC 9341'e karşı sırasıyla 2, 1 ve 4 µg/ml olarak bulunmuştur. Sefiderokolün Gram-pozitif bakteri suşlarına karşı aktivitesi, test edilen diğer β -laktam bileşiklerinden daha zayıftır yorumu yapılmıştır. Sefiderokol, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* ve *Clostridium spp.*'nin bazı ATCC suşlarına karşı 1 ila 2 µg/ml MİK'lerle aktivite göstermesine rağmen *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* ve *Clostridium difficile*'nin çoklu klinik izolatlarına karşı güçlü aktivite göstermediği ifade edilmiştir (Ito et al. 2017).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Seçimi ve Etik Onay

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'na, iki merkezli yapılacağı için diğer merkez olan Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nden gerekli olan belgeler alınarak başvuru yapılmıştır. Çalışmanın yapılmasında herhangi bir sakınca bulunmadığı 08.09.2022 / 251 sayılı karar ile tarafımıza bildirilmiştir.

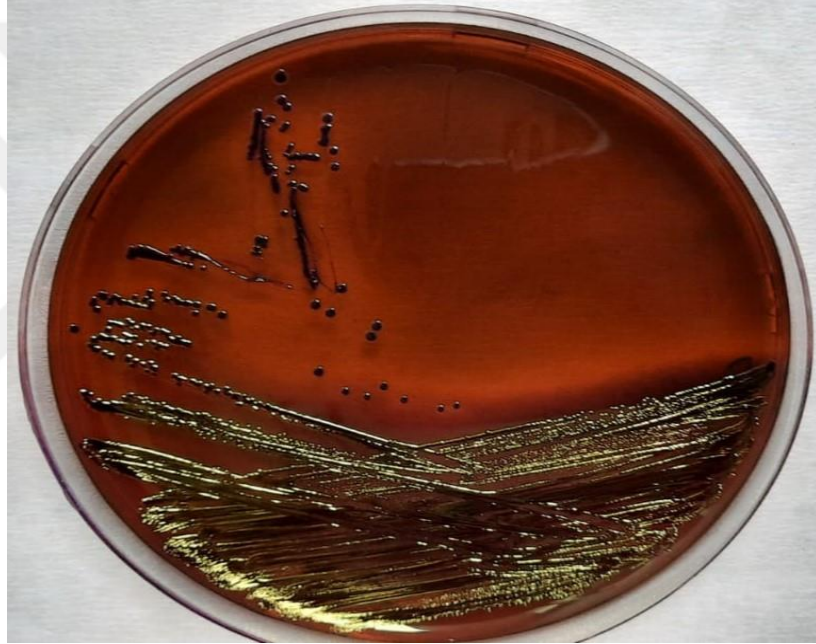
Daha önce Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada (ÖZTAŞ, 2022) çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş, karbapenemazlardan OXA-48, NMD, KPC, VIM, IMP, GSBL'lerden CTX-M-1, CTX-M2, CTX-M9, CTX-M8/25, TEM, SHV, OXA-1-benzeri, PER, VEB, GES ve AmpC'lerden FOX, MOX, DHA, CIT, EBC, DHA enzimlerinin varlığı multipleks ve monopleks PZR temelli yöntemlerle, efluks-aracılı direnç ise karbonil siyanid m-klorofenil hidrazon (CCCP) yöntemiyle fenotipik olarak araştırılmış, -80 °C' de %15 gliserol içeren triptik soy buyyon besiyerinde saklamaya alınmış, 50 *E. coli* ve 50 *K. pneumoniae* izolatu ve Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında Gene-Xpert yapılarak karbapenem direnç genlerine (VIM, NDM, OXA-48, KPC, IMP) bakılmış ve boncuklu besiyerinde saklanmış 21 *K. pneumoniae* olmak üzere toplamda 121 suş çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Eozin- Metilen Mavili (EMB) Agar Besiyerinin Hazırlanması

Ticari olarak elde edilen EMB besiyeri (Merck, Almanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanmış olup 121 °C' de 15 dk otoklavlanarak sterilize edilmiştir. 45 – 50 °C" ye kadar soğutulmuştur. Besiyeri, plastik petri kutularına 3 – 4 mm olacak şekilde aseptik şartlarda dökülmüştür ve katılaşması beklendikten sonra kullanılabilecek kadar +4 °C' de saklanmıştır.

3.3. SUŞLARIN PASAJLANMASI

Katılaşılan besiyerlerine -80°C’ den çıkarılmış suşların ekimi gerçekleştirilmiştir. Mikrosantrifüj tüplerinde saklanmış olan suşlardan öze yardımıyla bir miktar alınmış ve besiyeri üzerine azaltma ekimi yapılmıştır. Boncuklu besiyerinde bulunan suşlardan birkaç boncuk besiyerine dökülmüş ve boncukların besiyerinin tüm yüzeyine değmesi sağlanmıştır. Tüm suşlar 24 saat 37 °C’ de inkübasyona bırakılmış ve tek düşmüş kolonilerden pasaj alınarak tekrar inkübasyona bırakılmıştır.



Resim 1. Tek düşmüş *E. coli* kolonileri

3.4. ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK TESTLERİ

İzolatların sefidrokole karşı duyarlılıkları European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerilerine uygun olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle, “U” tabanlı mikropaklarla belirlenmiştir. EUCAST’e göre sefidrokole duyarlılık sınır değeri ≤ 2 µg/ml ve direnç için sınır değeri $4 > \mu\text{g/ml}$ ’dir (Cefiderocol:

Rationale for EUCAST Clinical Breakpoints 2022). Antimikrobiyal duyarlılık testinde standart suş olarak *E. coli* ATCC 25922 kullanılmıştır.

3.4.1. Demiri uzaklaştırılmış katyon ayarlı Mueller Hinton Broth (MHB) hazırlanması

Mueller Hinton Broth (MHB) (Oxoid, İngiltere) ticari olarak toz halinde elde edilmiş ve üretici firmanın önerisi doğrultusunda hazırlanmıştır. Besiyeri 121°C’ de 15 dk otoklav ile sterilize edilip 45 – 50 °C’ ye kadar soğutulmuştur. Soğuyan besiyerinin içerisine besiyerinde mevcut olan demir iyonlarını bağlamak amacıyla 25 g Chelex 100 reçinesi (Sigma- Aldrich, Almanya) eklenmiştir. Manyetik karıştırıcıda 6 saat oda sıcaklığında karıştırılarak inkübe edilmiştir. Por çapı 0,2 µm olan enjektör ucu membran filtrelerden geçirilerek Chelex uzaklaştırılmıştır. Chelex, besiyerinin pH’ını değiştirdiği için pH metre ile besiyerinin pH’ sı, pH metre cihazı (Hanna Instruments, ABD) ile ölçülerek 7,3 olacak şekilde ayarlanmıştır. Besiyeri tekrar filtrelerden geçirilmiş ve katyonlar (Ca, Mg, Zn) eklenene kadar +4 °C’ de saklanmıştır. Böylelikle, demir uzaklaştırılmış katyon ayarlı MHB (DU KA-MHB) besiyeri oluşturulmuştur.

([Cefiderocol_MIC_testing_EUCAST_guidance_document_January_2024.pdf](#))

(Erişim tarihi: 24.12.2023)



Resim 2. Chelex’in uzaklaştırıldığı besiyerine pH ayarının yapılması

Katyon ayarının yapılışı: Chelex reçinesi ile demir uzaklaştırılırken katyonlarda bir miktar uzaklaştığı için tekrar katyon ayarı yapılması gerekmektedir. Bunun için öncelikle stok solüsyonlar hazırlanıp daha sonra besiyerine eklenecek miktar belirlenmiştir.

Tablo 5. Stok çözeltilerin hazırlanışı

Miktar	Çözelti	Çözücü
4,18 g	MgCl ₂ .6H ₂ O	50 ml distile suda
1.84 g	CaCl ₂ .2H ₂ O	50 ml distile suda
0,145 g	ZnSO ₄	50 ml distile suda

(CLSI M07-A9, 2012; CLSI M100, 2023)

Tablo 5. de belirtilen miktarlarda çözeltiler distile suda çözülerek, stok çözeltiler hazırlanmıştır. Enjektör ucu membran filtreden geçirilerek steril edilmiştir. CaCl₂ ve MgCl₂ +4 °C’ de, ZnSO₄ ise oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

3.4.2. Mg Hesabı

1 l’de olması gereken ortalama Mg miktarı 10–12.5 mg/l’ dir (Hackel et al. 2019). 250 ml’lik bir besiyeri hazırlandığı için son konsantrasyon 70,25 µl/mg olacak şekilde çözelti hazırlanmıştır.

3.4.3. Zn hesabı

1 l besiyerinde olması gereken Zn miktarı 0,5–1,0 mg/l’ dir (Hackel et al. 2019). Stok solüsyonu 0,29 g ZnSO₄.7H₂O 100 ml’de çözüldüğünde 0,65 mg Zn içerir (CLSI M100, 2023) bilgisinden yola çıkarak 0,145 g ZnSO₄ 50 ml’de çözülmüş ve son konsantrasyon 288,46 µl/mg olacak şekilde çözelti hazırlanmıştır

3.4.4. Ca Hesabı

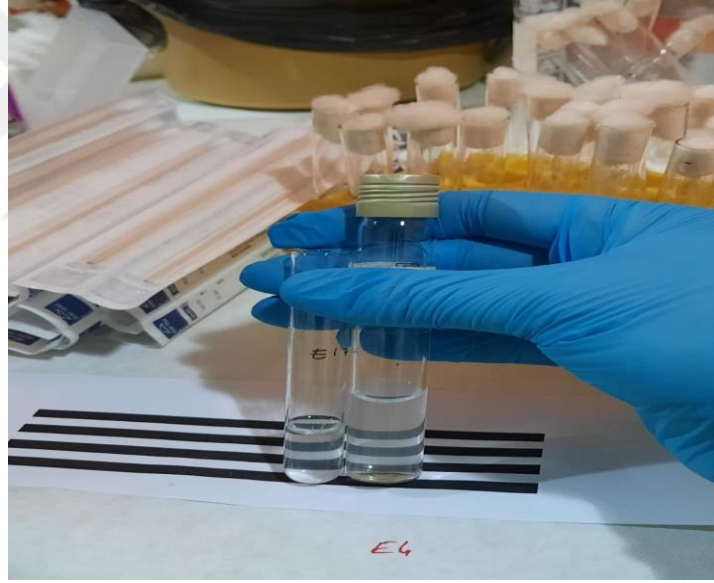
1 l’de olması gereken Ca miktarı 20–25 mg/l’ dir (Hackel et al. 2019). 250 ml’lik bir besiyeri hazırlandığı için son konsantrasyon 140,625 µl/mg olacak şekilde çözelti hazırlanmıştır.

3.4.5. Antibiyotik solüsyonunun hazırlanışı

Sefiderokol üretici firmanın talimatları doğrultusunda salin içerisinde 1 mg/ml çözülerek stok çözelti hazırlanmıştır. 24800 µl DU KA-MHB besiyeri içerisine 200 µl antibiyotik stok çözeltisi eklenerek antibiyotik solüsyonu hazırlanmıştır. Çalışma antibiyotik solüsyonu, çalışmanın gerçekleştirileceği gün hazırlanmıştır ve çalışma gerçekleştirilene kadar +4°C’ de saklanmıştır. Ardından, artan çözelti atılmıştır.

3.4.6. 0,5 Mc Farland Standardının Hazırlanışı

0,048 mol/l’lik baryum klorür ($BaCl_2$) çözeltisinden 0,5 ml ve 0,18 mol/l’lik sülfirik asit (H_2SO_4) çözeltisinden 99,5 ml karıştırılarak hazırlanmıştır (Eduardo, Ramirez, Maribel, Pescador and Cruz 2018).



Resim 3. Mc Farland ayarının yapılışı

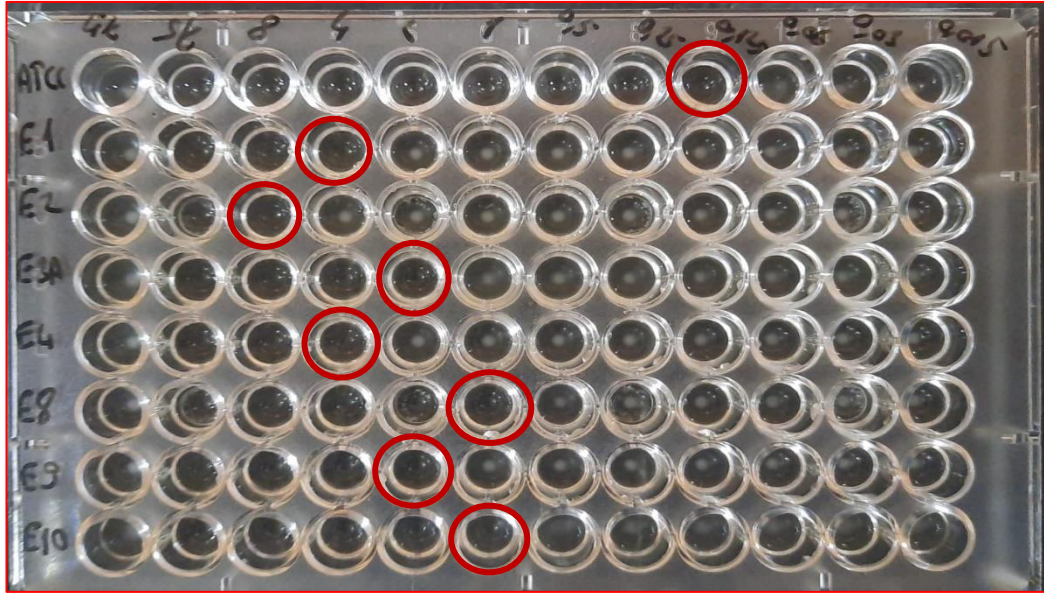
3.4.7. Sıvı Mikrodilüsyon Testinin Yapılışı

Sıvı mikrodilüsyon testi için 96’lık mikropalaklar bir üreme kontrol ve bir sterilit kontrol kuyucuğu dahil olmak üzere sırasıyla 8 µg/ml, 4 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,25 µg/ml, 0,125 µg/ml, 0,0625 µg/ml, 0,0312 µg/ml, 0,015 µg/ml olacak şekilde numaralandırılmıştır. 8 µg/ml kuyucuğu hariç diğer kuyucuklara 100’ er µl DU

KA-MHB besiyeri mikropipet yardımıyla eklenmiştir. 8 µg/l olan kuyucuğa 200 µl çalışma çözeltisi eklenmiştir ve buradan diğer kuyucuklara 100' er µl ile seri dilüsyon gerçekleştirilmiştir. Son kuyucuğun ardından, kalan 100 µl solüsyon atılmıştır. 0,5 McFarland bakteri süspansiyonu 1:10 oranında serum fizyolojik ile sulandırılmış ve sterilite kontrol kuyucuğu hariç her bir kuyucuğa 5 µl eklenmiştir. Tüm mikropalaklar etüve kaldırılarak 24 saat 37 °C' de inkübasyona bırakılmıştır.

3.4.8. Minimum İnhibitör Konsantrasyonun (MİK) Belirlenmesi

İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra mikropalaklar kontrol edilmiştir. Sefiderokol için MİK ölçümü üremenin kaybolduğu ilk kuyucuk ya da üremenin <1 mm' nin altına düştüğü, bulanıklık oluşan ilk kuyucuk olarak alınır. EUCAST' e göre *E. coli* ATCC 25922 duyarlılık 0,125 µg/ml' dir. (CLSI M100 ED33:2023). (Cefiderocol: Rationale for EUCAST Clinical Breakpoints 2021)



Resim 4. Mikropalak görüntüsü

Soldan sağa; üreme kontrol, sterilite kontrol, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,125, 0,06, 0,03, 0,015

Yukarıdan aşağı; ATCC 0,125 µg/ml, E1 4* µg/ml, E2 8* µg/ml, E3 2 µg/ml, E4 4* µg/ml, E8 1* µg/ml, E9 2 µg/ml, E10 1 µg/ml *: dirençli

4. BULGULAR

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kültür koleksiyonunda bulunan 21 *K. pneumoniae* suşunun 7'si kan, 5'i idrar, 3' ü yara, 3' ü rektal sürüntü, 1'i balgam, 2'si trakeal aspirat örnekleridir. Kocaeli Üniversitesi Hastanesi kültür koleksiyonunda bulunan 50 *K. pneumoniae* suşunun 27'si idrar, 7' si aspirasyon, 6' sı yara örneği, 3' ü katater ucu, 2' si diğer diye belirtilmiş, 1'i pü, 1'i plevral sıvı, 1'i bronkoalveolar lavaj, 1' i balgam, 1'i vajen bölgesinde izole edilen örneklerdir. Yine Kocaeli Üniversitesi Hastanesi kültür koleksiyonunda bulunan 50 *E. coli* suşunun 31' i idrar, 13' ü yara örneği, 1' i aspirasyon, 1'i katater, 1'i çocuk polikliniğinden gelen örnek, 1'i genel cerrahi kliniğinden gelen örnek ve 2' si diğer diye belirtilmiş örneklerdir.

Toplam 121 suş çalışılmıştır. Suşların tümü karbapenemaz pozitifdir. Sefiderekol MİK değerleri EUCAST kılavuzuna göre yorumlanmıştır. ([Cefiderocol_addendum_20200501.pdf \(eucast.org\)](https://www.eucast.org/antimicrobic_testing_guidelines/pdf/Cefiderocol_addendum_20200501.pdf)) (Erişim Tarihi: 11.12.2023). 50 suşun 15'inde (%30) sefiderekole direnç gözlenmiştir. EUCAST' e göre ≤ 2 mg/l olanlar duyarlı, >2 mg/l olanlar ise dirençli kabul edilmektedir. Suşların direnç profilleri **Tablo 6'** da gösterilmiştir.

Tablo 6. *K. pneumoniae* suşlarında sefiderekol MİK değerleri ve direnç profili (Kocaeli Üniversitesi Hastanesi suşları)

<i>Suşlar</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Direnç Profili	MİK (EUCAST)
1	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
2	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,5
3	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	1
4	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	1
5	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,06
6	OXA-48, CTX-M-1, SHV, OXA-1 benzeri	8*
7	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8*

Tablo 6. *K. pneumoniae* suşlarında sefidrokol MİK değerleri ve direnç profili (Kocaeli Üniversitesi Eğitim araştırma Hastanesi suşları) (devamı)

8	NDM, CTX-M-1, CTX-M-9, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	1
9	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8*
10	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,5
11	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,25
12	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,03
13	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8>*
14	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
15	NDM, CTX-M-1, SHV	8*
16	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	ÜY
17	OXA-48, KPC, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	0,25
18	IMP, KPC, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,5
19	NDM, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8*
20	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	4*
21	NDM, SHV	8*
22	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,06
23	NDM, CTX-M-1, SHV, OXA-1 benzeri	4*
24	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	ÜY
25	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	ÜY
26	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8>*
27	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
28	OXA-48, CTX-M-1, SHV	0,125
29	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8>*
30	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,25
31	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
32	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,25
33	OXA-48, CTX-M-1, SHV, OXA-1 benzeri	0,125
34	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
35	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
36	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	4*
37	NDM, CTX-M-1, TEM, SHV	2
38	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
39	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
40	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
41	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,125
42	OXA-48, CTX-M-1, SHV, OXA-1 benzeri	0,03
43	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	2
44	NDM, CTX-M-1, SHV, OXA-1 benzeri	1
45	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8>*
46	OXA-48, CTX-M-1, SHV, OXA-1 benzeri	8*

Tablo 6. *K. pneumoniae* suşlarında sefidrokol MİK değerleri ve direnç profili (Kocaeli Üniversitesi Eğitim araştırma Hastanesi suşları) (devamı)

47	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,5
48	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,5
49	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV	0,03
50	OXA-48, CTX-M-1, SHV, OXA-1 benzeri	4*

*Dirençli ÜY: Üreme yok.

50 suşun 25'inde (%50) sefidrokole direnç gözlenmiştir. EUCAST' e göre ≤ 2 mg/l olanlar duyarlı, >2 mg/l olanlar ise dirençli kabul edilmektedir. Suşların direnç profilleri **Tablo 7'** de gösterilmiştir.

Tablo 7. *E. coli* suşlarında sefidrokol MİK değerleri ve direnç profili (Kocaeli Üniversitesi Hastanesi suşları)

Suşlar	Direnç profili	MİK (EUCAST)
<i>Escherichia coli</i>		
1	NDM, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
2	NDM, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	8*
3	VIM, OXA-1 benzeri	2
4	NDM, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
5	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	1
6	VIM, OXA-1 benzeri	2
7	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	1
8	CTX-M-9, OXA-1 benzeri	0,125
9	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
10	OXA-48, IMP, KPC, CTX-M-1, OXA-1 benzeri	2
11	NDM, CTX-M-1, SHV	1
12	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8>*
13	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8>*
14	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
15	OXA-48, IMP, CTX-M-1	8*
16	OXA-48	0,25
17	NDM, KPC, VIM	0,125
18	OXA-48, CTX-M-1, OXA-1 benzeri	1
19	OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	8*
20	OXA-48, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	ÜY

Tablo 7. *E. coli* suşlarında sefiderokol MİK değerleri ve direnç profili (Kocaeli Üniversitesi Hastanesi suşları) (devam)

21	NDM	8>*
22	OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	8>*
23	VIM, OXA-1 benzeri	2
24	VIM, TEM, SHV	8>*
25	OXA-48, IMP, KPC, CTX-M-1	1
26	OXA-48, IMP, KPC, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
27	OXA-48, IMP, CTX-M-1, TEM	0,25
28	OXA-48, KPC, CTX-M-1	0,5
29	OXA-48, TEM	1
30	OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
31	OXA-48	0,03
32	NDM, CTX-M-9, TEM, OXA-1 benzeri	1
33	NDM, VIM, CTX-M-2, OXA-1 benzeri	2
34	OXA-48, CTX-M-9, TEM	0,03
35	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8>*
36	NDM, CTX-M-1, SHV	0,125
37	OXA-48, CTX-M-9, SHV	8>*
38	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	8>*
39	NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
40	OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	8>*
41	OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	8>*
42	OXA-48, CTX-M-1, OXA-1 benzeri	2
43	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV	ÜY
44	OXA-48, CTX-M-1, TEM	4*
45	OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
46	OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*
47	OXA-48, CTX-M-1, OXA-1 benzeri	0,5
48	OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1 benzeri	0,25
49	NDM, TEM, SHV. OXA-1 benzeri	4*
50	OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1 benzeri	4*

*Dirençli ÜY: Üreme yok.

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınan 21 *K. pneumoniae* suşunun 11'inde (%52) sefiderokole direnç gözlenmiştir. EUCAST' e göre ≤ 2 mg/l olanlar duyarlı, >2 mg/l olanlar ise dirençli kabul edilmektedir. Suşların direnç profilleri **Tablo 8'** de gösterilmiştir.

Tablo 8. *K. pneumonia* suşlarında sefiderokol MİK değerleri ve direnç profili (Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi suşları)

388	NDM	2
391	NDM-OXA-48	2
176	KPC	0,5
397	OXA-48	8*
1	OXA-48	4*
2	OXA-48	0,5
3	NDM	0,5
4	OXA-48	8 $\geq$ *
5	OXA-48	4*
6	OXA-48	4*
7	OXA-48	4*
13	OXA-48	8*
14	OXA-48	4*
15	OXA-48	8 $>$ *
16	OXA-48	0,25
17	NDM	8 $\geq$ *
18	NDM	2
1000	OXA-48	1
1001	NDM	2
1002	OXA-48	4*
1003	OXA-48	0,5

* Dirençli ÜY: Üreme yok.

4.1. Sefiderokol duyarlılığı

Çalışmaya dahil edilen toplam 121 izolatın 51 (%42,14)' i sefiderokole dirençlidir. KD *E. coli* izolatlarının 25/50 (%50)'si, KD *K. pneumoniae* izolatlarının ise 26/71 (%36,61)'i sefiderokole dirençli bulunmuştur.

E. coli' de dirençli suşlar içinde 8' i OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri genlerini bir arada içermektedir. Sakarya' da bulunan örneklerde yalnızca OXA-48 içeren 14 suşun 10'u dirençlidir. Yine *E. coli*' de dirençli bulunan suşlardan 3'ü NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1-benzeri genlerini içermektedir. *E. coli*' de yalnızca NDM içeren bir suş bulunmaktadır, >8 MİK değeri göstermiş ve dirençli

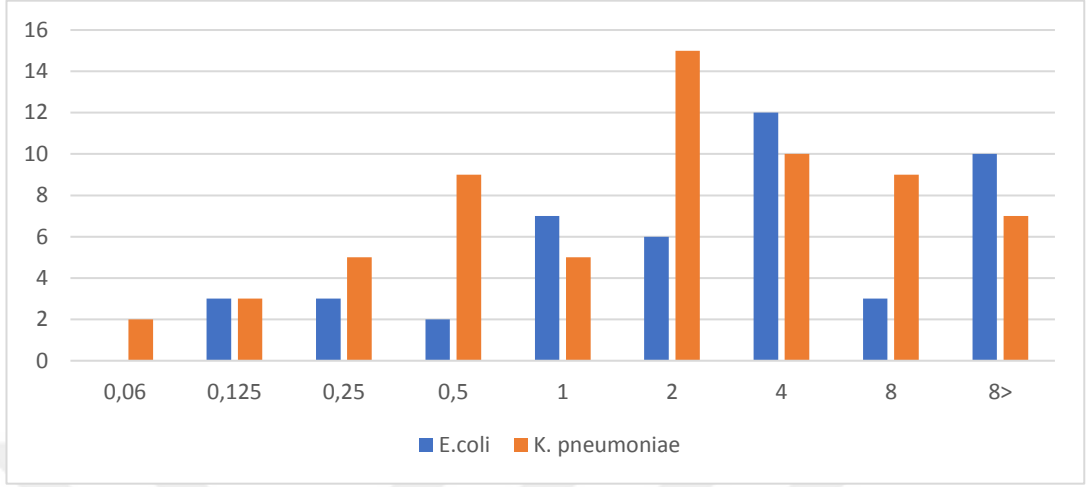
bulunmuştur. *K. pneumoniae*' de yalnızca NDM ve SHV içeren bir suş vardır ve 8 MİK göstermiş ve dirençli bulunmuştur.

Tablo 9. *K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında direnç genlerinin birlikte bulunduğu durumların değerlendirilmesi (Kocaeli Üniversitesi Hastanesi ve Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Direnç geni	R n (%)	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri	8 (32,0)	0 (0)
NDM, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri	3 (12,0)	0 (0)
NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri	3 (12,0)	0 (0)
NDM, OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1-benzeri	3 (12,0)	3 (11,53)
NDM, TEM, SHV, OXA-1-benzeri	1 (4,0)	0 (0)
NDM	1 (4,0)	1 (3,84)
OXA-48	0 (0)	10 (38,46)
OXA-48, IMP, CTX-M-1, TEM	1 (4,0)	0 (0)
OXA-48, CTX-M-1, TEM	1 (4,0)	0 (0)
OXA-48, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1-benzeri	1 (4,0)	5 (19,23)
OXA-48, CTX-M-9, SHV	1 (4,0)	0 (0)
OXA-48, IMP, KPC, CTX-M-1, TEM, OXA-1-benzeri	1 (4,0)	0 (0)
VIM, TEM, SHV	1 (4,0)	0 (0)
OXA-48, CTX-M-1, SHV, OXA-1-benzeri	0 (0)	3 (11,53)
NDM, CTX-M-1, SHV	0 (0)	1 (3,84)
NDM, CTX-M-1, TEM, SHV, OXA-1-benzeri	0 (0)	1 (3,84)
NDM, SHV	0 (0)	1 (3,84)
NDM, CTX-M-1, SHV, OXA-1-benzeri	0 (0)	1 (3,84)
Toplam	25 (100)	26 (100)

R: direnç n: izolat

Tüm *K. pneumoniae* (71) suşlarının yalnızca %4'ünde (3) 8> MİK değeri gösteren suş bulunmaktadır. *E. coli* suşlarının (50) %20' si (10) 8> MİK değeri göstermiştir.



Şekil 5. *K. pneumoniae* (71 suş)' de ve *E. coli* ' de belirlenen MİK' lerin dağılımı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

DSÖ, β -laktamaz üreten Gram-negatif bakterileri dünyanın en ciddi veya kritik tehditlerinden bazıları olarak belirlemiştir. Genişletilmiş klinik uygulamalarla yeni moleküller tasarlayarak bu enzimleri içermeye veya yıkmaya yönelik farmasötik çabalar, bilimsel ve bazı klinik başarılarla sonuçlanmıştır. Son on yılda, β -laktam içeren altı yeni antibiyotik FDA tarafından onaylanmıştır. Bunlar; seftarolin, seftolozan-tazobaktam, seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokoldür (Bush and Bradford 2020). β -laktam antibiyotiğe maruz kalmak mutasyonlara neden olmaz, bunun yerine normal replikasyon döngüleri sırasında mutasyona uğrayan suşları seçer, böylece mutasyona uğramış bakteri hücresinin antibiyotik varlığında hayatta kalmasına izin verir. β -laktamazlarda, bir amino asit değişikliğine yol açan tek nükleotid mutasyonu, bir enzimin işlevselliğini büyük ölçüde değiştirebilir (Bush and Bradford 2020).

GSBL üreten *E. coli*'nin neden olduğu toplum kaynaklı enfeksiyonlar dünya çapında artmaktadır. İYE en yaygın olanıdır, ancak bakteriyemi de dahil olmak üzere diğer enfeksiyon türleri de tanımlanmıştır (Jesus 2009).

Gram negatif bakterilerde en çok bulunan enzimlerden biri olan *bla*_{TEM-1} ampisiline dirençli *E. coli* 'lerin %90'ında dirençten sorumlu gendir (Dağlar ve Öngüt 2012).

Yapılan geniş çaplı bir araştırma makalesindeki verilere göre *bla*_{NDM}'nin en yaygın dört çeşiti Avrupa'da Türkiye (%31), İspanya (%6), İtalya (%5) ve Belçika'da (%3) oranında bulunmuştur (Dadashi et al. 2019). Ülkemizde yapılan bir çalışmada *Klebsiella spp.* izolatlarında *bla*_{OXA-48}, *bla*_{NDM} ve *bla*_{NDM} ve *bla*_{OXA-48} birlikteliği sırasıyla %55, %27 ve %11 oranında bulunurken, *bla*_{VIM}, *bla*_{KPC}, *bla*_{IMP} saptanmamış, *E. coli* suşlarında sadece *bla*_{OXA-48} ve *bla*_{NDM-1} tespit edilmiştir (Güler et al. 2023). Bizim çalışmamızda 50 *E. coli* suşunun %32'si *bla*_{NDM}, 71 *K. pneumoniae* suşunun ise %22'sinde *bla*_{NDM} geni mevcuttur.

Ülkemizde 26 hastaneden toplanan *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları üzerinde yapılan çalışmada 207 izolatın karbapenemaz direnç genine sahip olduğu tespit edilmiş, tek tip karbapenemaz geni pozitifliği saptanan izolatların oranları sırasıyla, *bla_{OXA-48}* %52,2 *bla_{KPC}* %16,4 *bla_{NDM-1}* %15 ve *bla_{VIM}* %0,5 olarak bulunmuş; iki gen pozitifliği saptanan izolatların oranları sırasıyla *bla_{OXA-48}* + *bla_{NDM-1}* %12,6 *bla_{KPC}* + *bla_{NDM-1}* %2,8 ve *bla_{OXA-48}* + *bla_{VIM}* %0,5 olarak tespit edilmiştir (Süzük Yıldız et al. 2021). Yaptığımız çalışmada Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde ki *K.pneumoniae* suşlarında *bla_{OXA-48}* , *bla_{NDM}* ve *bla_{OXA-48}* + *bla_{NDM}* birlikteliği sırasıyla %84, %20, %6; Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ki *K. pneumoniae* suşlarında sırasıyla % 71, % 28, %4; *E. coli* suşlarında sırasıyla %70, %32, %12 oranlarında bulunmuştur.

CTX-M tipi β -laktamaz üreten mikroorganizmalar dirençli aralıkta sefotaksim (>64 μ g/ml) MİK'lerine sahipken, seftazidim MİK'leri genellikle duyarlı aralıktadır (2 ila 8 μ g/ml). Bununla birlikte, bazı CTX-M tipi GSBL'ler aslında seftazidimi hidrolize edebilir ve bu sefalosporine (256 μ g / ml'ye kadar yüksek MİK'ler) direnç kazandırabilir (Paterson and Bonomo 2005).

Ülkemizde Gür ve arkadaşlarının (2008) yaptığı çalışmada *E.coli* izolatlarında GSBL gen taraması sonuçları *bla_{CTX-M}* %71,4, *bla_{TEM}* %49,4, *bla_{SHV}* ise %46,7 olarak bulunmuş, Gönüllü ve arkadaşları (2008) farklı GSBL enzimleri içeren, *E. coli* izolatlarında %86,8 oranında *bla_{CTX-M-1}* grubu enzimleri saptamışlar ve yaptıkları dizi analizi, plazmid analizi ve transkonjugasyon çalışmalarında *bla_{CTX-M-1}* grup bulunduran tüm izolatları *bla_{CTX-M-15}* ve ISEcp1 insersiyon elementi ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Öksüz ve arkadaşlarının (2009) yaptığı çalışmada GSBL üreten *E.coli* suşlarında *bla_{TEM}*, *bla_{SHV}* ve *bla_{CTX-M}* oranları sırasıyla %66,7, %25 ve %83,3 olarak bulunmuştur. Görgeç ve arkadaşlarının (2015) *E. coli* üzerinde yaptığı çalışmada, *bla_{CTX-M}* oranları %89,5 olarak bulunmuştur. Aynı zamanda izolatların 20'sinde CTX-M geni tek başına GSBL geni olarak saptanmıştır. Çalışmamızda diğer çalışmalarla benzer şekilde *E. coli* 'de *bla_{CTX-M-1}* oranı %78, *bla_{TEM}* oranı %62 olarak bulunmuştur. *K. pneumoniae* 'de ise *bla_{CTX-M-1}* oranı %98, *bla_{TEM}* oranı %80 olarak bulunmuştur.

Çin’ de karbapenem direncinin araştırıldığı bir çalışmada *K. pneumoniae* izolatları arasında *bla_{KPC}*’nin, %67,4’ünü (538/798) oluşturan ana karbapenemaz olduğu, ardından %15,3 oranında (122/798) *bla_{NDM}*’ nin geldiği ve izolatların %3,5 oranında (28/798) *bla_{IMP}* içerdiği ve KD *E. coli* arasında, izolatların %70,7’sinin (128/181) *bla_{NDM}*, %5’ inin (9/181) *bla_{KPC}* ve %3,3’ ünün (6/181) *bla_{IMP}* barındırdığı görülmüştür. Yine bu çalışmada *E. coli* suşlarının daha yüksek sefidrokol direnci gösterdiği görülmüştür. Fakat bu direnç oranı 181’de 30’ dur. *K. pneumoniae*’de ise 798 suşta 26’ dır.(Wang et al. 2022)

Yapılan bir çalışmanın sonucu olarak sefidrokolün, kolistin ve aminoglikozite dirençli suşlar dahil olmak üzere karbapenem dirençli Gram-negatif bakterilere karşı *in vitro* olarak güçlü antimikrobiyal aktivite sergilediği yorumu yapılmıştır. Bu aktivitenin, spesifik direnç fenotiplerinden önemli ölçüde etkilenmemiş gibi görüldüğü, bu nedenle, sefidrokolün, karbapenem dirençli Gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonları olan hastaların tedavisi için umut verici bir aday olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (Falagas, Skolidis, Vardakas and Legakis 2017). Yine 2016 yılında yapılan bir çalışmada *E. coli*’ de sefidrokol GSBL’ lara (*bla_{CTX-M} grup*, *bla_{SHV} grup* ve *bla_{TEM} grup*) karşı MİK değerleri 0,125 ile 1 arasında bulunmuştur. *bla_{NDM}* için MİK değerleri 0,25 ile >16 arasında bulunmuştur. *bla_{KPC}* içeren 7 suşun 6’ sında MİK değeri 0,125 ve birinde MİK değeri 1 bulunmuştur. *bla_{OXA-48}* ve *bla_{OXA-1}* içeren 3 suşta MİK değeri 0,125 bulunmuştur. *K. pneumoniae*’ de *bla_{KPC}* tip içeren suşlarda MİK değerleri 0,125 ile 1 arasında, *bla_{NDM}* içeren suşlarda MİK değerleri 0,125 ile 2 arasında, *bla_{VIM}* içeren 4 suşta MİK değeri 0,125 olarak bulunmuştur. *bla_{OXA} grup* içeren 9 suşta MİK değerleri 0,125 ile 0,5 arasında, GSBL (*bla_{CTX-M} grup* ve *bla_{SHV} grup*) üreten suşlarda MİK değerleri 0,125 ile 0,5 arasında bulunmuştur. β -laktamaz üreten suşlarla ilgili olarak, sefidrokol, *bla_{KPC}* gibi karbapenemaz ve *bla_{NDM-1}* dahil olmak üzere B sınıfı metallo- β -laktamazlar ve ayrıca GSBL üreten sorunlu suşlara karşı mükemmel antimikrobiyal aktiviteye sahiptir yorumu yapılmıştır (Kohira et al. 2015). Osteomiyeliti olan yaygın ilaç dirençli ve *bla_{VIM}* ve *bla_{NDM}* gibi MBL içeren *P. aeruginosa* ve GSBL üreten *K. pneumoniae* bulunan bir hastaya sefidrokol tedavisi olumlu sonuç vermiş ve bacağı ampute olmaktan kurtulmuştur (Alamarat et al. 2020).

Yaptığımız çalışmada iki merkezden toplanan 71 *K. pneumoniae* suşunda bulunan 67 *bla*_{OXA-48} pozitif suşun %31'i sefidrokole dirençlidir. Kocaeli Üniversitesi'nde bulunan *K. pneumoniae* suşlarında *bla*_{CTX-M-1} pozitif 49 suşun %28'i, 41 *bla*_{TEM} pozitif suşun %24'ü ve 50 *bla*_{SHV} pozitif suşun %30' u dirençli bulunmuştur. Dirençli bulunan suşlarda *bla*_{TEM} + *bla*_{SHV} + *bla*_{CTX-M-1} + *bla*_{OXA-48} + *bla*_{OXA-1-benzeri} birlikteliği gözlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada sefidrokolün, bir dizi çok dirençli enfeksiyonu olan yüksek derecede komorbid hastalarda etkinlik ve oldukça iyi tolere edilebilirlik gösterdiği ifade edilmiştir. Kolistine dirençli patojenlere bağlı enfeksiyonlarda, diğer antibiyotiklerle tedavi başarısız olduğunda veya böbrek fonksiyon bozukluğu riski taşıyan durumlarda kesinlikle bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (Karruli et al. 2023).

TEM ve OXA-1 enzimleri, *E. coli* izolatlarında amoksisilin-klavulanik asit direncinde rol oynayan başlıca plazmid aracılı β -laktamazlardır ve *Enterobacteriaceae*'de üçüncü nesil sefalosporin direncinde TEM ve SHV tipi β -laktamazlar yer alır. (Colom et al. 2003) *bla*_{OXA} grup içerisinde en yaygın olanı OXA-1 β - laktamazdır ve *E. coli* suşlarının %1-10'unda bulunmaktadır, Bu enzimlerin OXA-1 den OXA-10'a kadar olanları dar spektrumlu olup substrat olarak oksasilin ve kloksasilini tercih ederler ve aminoasit dizilerindeki nokta mutasyonları sonucu oksiiimino-sefalosporinleri hidrolize edebilen geniş spektrumlu enzimler olarak gelişmişlerdir (Dağlar ve Öngüt 2012). Çalışmamızda *K. pneumoniae* suşlarının (Kocaeli) %90'ında *bla*_{OXA-1-benzeri}, %82' si *bla*_{TEM}, %100' ünde *bla*_{SHV} ve *E.coli* suşlarının %68'inde *bla*_{OXA-1-benzeri}, %62' sinde *bla*_{TEM} ve %28'inde *bla*_{SHV} bulunmaktadır.

SIDERO-WT-2014 süveyans çalışmasında sefidrokolün MİK₉₀ değeri *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-24} ve *bla*_{OXA-58} pozitif izolatlar karşı 1 µg/ml, *bla*_{KPC} pozitif izolatlar ve *bla*_{VIM} pozitif izolatlar karşı 2 µg/ml, *bla*_{OXA-48} benzeri pozitif izolatlar karşı 4 µg/ml ve *bla*_{NDM} pozitif izolatlar karşı 8 µg/ml olarak bulunmuştur. Sefidrokol MİK'leri, GES karbapenemazları veya GSBL aktivitesi olan GES tipi β -laktamazları taşıyan izolatlar

karşı 0,12- 8 µg/ml arasında ve *bla_{IMP}* pozitif izolatlar karşı 1- 2 µg/ml arasında değişmiştir. MİK₉₀, meropenem duyarlı olmayan karbapenemaz negatif izolatların genel koleksiyonunda 1 µg/ml olarak bulunmuştur. Tüm *bla_{KPC}*, *bla_{IMP}*, *bla_{VIM}*, *bla_{OXA-48-benzeri}* ve *bla_{OXA-58}* pozitif izolatlar dahil, test edilen toplam %97,7 (1243/1272) izolatın MİK değerleri ≤4 µg/ml olarak bulunmuştur. Karbapenemaz negatif izolatların %99,3'ü, *bla_{OXA-23}* pozitif izolatların %97,2'si, *bla_{OXA-24}* pozitif izolatların %95,2'si, *bla_{GES}* pozitif izolatların %91,7'si ve *bla_{NDM}* pozitif izolatların %64,3'ü olmak üzere beş izolat dışında tümü (%99,6; 1267/1272) ≤8 µg/ml sefiderokol ile inhibe edilmiştir (Kazmierczak et al. 2019). Yine devamı olan SIDERO-WT-2015 süurveyans çalışmasında *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* kompleksi izolatları toplanmış ve çalışma sonucunda, sefiderokolün *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarına karşı seftazidim-avibaktam, seftolozan-tazobaktam ve sefepimden daha üstün bir *in vitro* aktivite gösterdiği ifade edilmiştir. Bu çalışmada KD Gram-negatif izolatlar ve ÇİD fenotiplerine karşı gösterdiği aktivite ile sefiderokolün iyi bir terapötik seçenek olduğu sonucuna varılmıştır (Cordero, Polo, Garbajosa and Canton 2022). New York'ta yapılan bir çalışma da *Enterobacterales*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'nin %99,6' sında sefiderokol MİK'leri ≤4 mg/l de etkinlik göstermiştir. MİK'ler, *P. aeruginosa* için bildirilen bulgularla tutarlı bulunmuştur. Ayrıca sonuçların sefalosporin veya karbapenem direncinin gelişmesinden önemli ölçüde etkilenmediği belirlenmiştir. Benzer şekilde, *A. baumannii* için genel MİK₉₀ değerleri 1–2 mg/l ve karbapenem dirençli izolatlar için 8 mg/l olarak bildirilmiştir (Iregui, Khan, Landman, Quale 2020). Çalışmamızda toplam 121 suşta 8> MİK değeri gösteren toplam 17 (%14) suş bulunmaktadır.

Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nden alınan *K. pneumoniae* suşları içerisinde 4 µg/ml olan 8 suş bulunmaktadır. CLSI kriterlerine göre ([EM100 Connect - CLSI M100 ED33:2023 \(edaptivedocs.net\)](#)) (Erişim Tarihi: 11.12.2023) bu suşlar duyarlıdır. Yine CLSI kriterlerine göre 8 µg/ml MİK değerinin orta duyarlı sayılacağını bildirmiştir. Buna göre MİK değeri 8 µg/ml olan dört adet suş bulunmaktadır. Dolayısıyla 50 suştan 3'ü dirençlidir. Bu da sefiderokolün başarı oranını %94'e çıkarmaktadır.

E. coli 'de 12 adet MİK değeri 4 µg/ml olan suş bulunmaktadır. Yine CLSI kriterlerine göre 8 µg/ml MİK gösteriminin orta duyarlı sayılacağını bildirmiştir. Buna göre MİK değeri 8 µg/ml olan 3 adet suş bulunmaktadır. Dolayısıyla 50' de 25 olan direnç durumu 50' de 15' e düşecektir. Bu da sefiderokolün başarı oranını %50' den %70' e yükseltecektir.

Yine Sakarya Üniversitesi'nden alınan suşlardan 6'sının MİK değeri 4 µg/ml' dir ve MİK değeri 8 µg/ml olan 2 suş bulunmaktadır. Bunlar CLSI' ya göre değerlendirilirse duyarlı kabul edilecektir. Buna göre sefiderokol duyarlılığı %47' den, % 85' e çıkacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sefiderokol, yeni bir siderofor sefalosporin olarak etkinliği kanıtlanmış bir antibiyotiktir. Çalışmamızda birçok β - laktamaz birlikteliği olmasına rağmen sefiderokol oldukça etkili bulunmuştur. *bla_{CTX-M}* gibi pandemilere sebep olan bir genin varlığında ve oldukça dirençlilik kazandıran *bla_{NDM}* birlikteğinde dahi sefiderokol etkinliğini büyük oranda korumaktadır.
2. *K. pneumoniae*' ye ciddi direnç kazandıran etkenlerin *bla_{CTX-M}*, *bla_{SHV}*, *bla_{TEM}*, *bla_{OXA-48}* ve *bla_{OXA-1-benzeri}* genlerinin birlikte olması olarak düşünülmektedir. Yine *bla_{CTX-M}*, *bla_{TEM}*, *bla_{OXA-1-benzeri}* ve *bla_{NDM}* nin *E. coli*' de dirence neden olabileceği düşünülmektedir. Yine tüm suşlarda görülen birçok β - laktamazın bir arada bulunması da yüksek bir etken olarak görülmektedir.
3. Dirençli bulunan suşların başka bir direnç kazandıran sebeple de olabileceği düşünülmektedir. Gram-negatif bakterilerin yeni direnç mekanizmaları geliştirme olasılığı yüksektir.
4. Gram-negatif bakterilerde, hücre içi ilaç konsantrasyonlarını sınırlayan β -laktamaz ile ilişkili olmayan direnç mekanizmaları yaygındır. Hücreye penetrasyonun azalması, β -laktamların dış zarı geçebildiği su dolu kanallar olan porinler olarak hizmet eden dış zar proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardan kaynaklanabilir.
5. Çalışmamıza ve diğer çalışmalara bakıldığında ciddi enfeksiyon durumlarında ve ÇİD Gram negatif bakterilerin tedavisinde sefiderokolün önemli bir seçenek olabileceği gözlemlenmiştir.

KAYNAKÇA

- Ambler RP. (1980). The structure of β -lactamases. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, 289(1036): 321-331
- Alamarat, ZI, Babic J, Tran TT, Wootton SH, Dinh AQ, Miller WR, Hanson B, Wanger A, Gary JL, Arias CA, Perez N. (2020). Long-Term Compassionate Use of Cefiderocol To Treat Chronic Osteomyelitis Caused by Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* and Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Klebsiella Pneumoniae* in a Pediatric Patient. Antimicrob Agents Chemother, 64(4):e01872-19.
- Altınkanat Gelmez G, Söyletir G. (2018). Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Üreten Enterobacteriaceae’larda Mutant Engelleme Konsantrasyonunun Saptanması. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi, 8(1):1-6.
- Azam MW, Zarrilli R, Khan AU. (2023). Updates on the Virulence Factors Produced by Multidrug-Resistant *Enterobacterales* and Strategies to Control Their Infections. Microorganisms, 11(8):1901.
- Başaran S, Korten V. (2010). Doripenem: Klinik Uygulamada Yeni Bir Karbapenem Doripenem: A New Carbapenem in Clinical Practice. Klimik Dergisi, 23(1): 2-5
- Bianco G, Boattini M, Comini S, Banche G, Cavallo R, Costa C. (2023). Disc Diffusion and ComASP® Cefiderocol Microdilution Panel to Overcome the Challenge of Cefiderocol Susceptibility Testing in Clinical Laboratory Routine. Antibiotics, 12(3):604.
- Biedenbach DJ, Kazmierczak K, Bouchillon SK, Sahm DF, Bradford PA. (2015). In vitro activity of aztreonam-avibactam against a global collection of Gram-negative pathogens from 2012 and 2013. Antimicrob Agents Chemother, 59(7):4239-48.
- Bush K, Bradford PA. (2020). Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. Clinical Microbiology Reviews, 33(2).

- Castanheira M, Sader HS, Mendes RE, Jones RN. (2020). Activity of Plazomicin Tested against *Enterobacterales* Isolates Collected from U.S. Hospitals in 2016-2017: Effect of Different Breakpoint Criteria on Susceptibility Rates among Aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, 64(5):e02418-19.
- Clark JA, Burgess DS. Plazomicin: a new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. (2020). *Ther Adv Infect Dis*, 4;7:2049936120952604
- Colom K, Perez J, Alonso R, Fernandez-Aranguiz A, Larino E, Cisterna R. (2003) Simple and reliable multiplex PCR assay for detection of blaTEM, bla(SHV) and blaOXA-1 genes in Enterobacteriaceae. *FEMS Microbiol Lett*, 27;223(2):147-51
- Dadashi M, Yaslianifard S, Hajikhani B, Kabir K, Owlia P, Goudarzi M, Hakemivala M, Sarokhalil DD. (2019). Frequency Distribution, Genotypes and Prevalent Sequence Types of New Delhi Metallo- β -Lactamase-Producing *Escherichia Coli* among Clinical Isolates around the World: A Review.” *Journal of global antimicrobial resistance*, 19: 284–93.
- Dağlar D, Öngüt G. (2012). Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamazlar (GSBL) ve Tanı Yöntemleri Extended Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) and Identification Methods. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1: 1-9.
- David SR, Geoffroy VA. (2020). A Review of Asbestos Bioweathering by Siderophore-Producing *Pseudomonas*: A Potential Strategy of Bioremediation. *Microorganisms*, 8(12):1870.
- Demirtürk N, Demirdal T. (2004). Antibiyotiklerde Direnç Sorunu. *The Medical Journal of Kocatepe*, 5: 17–21.
- Doi Y, Paterson DL. (2015). Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med*, 36(1):74-84.
- Domingues S, Lima T, Saavedra MJ, Da Silva GJ. (2023). An Overview of Cefiderocol's Therapeutic Potential and Underlying Resistance Mechanisms. *Life (Basel)*, 13(7):1427.

- El-Lababidi RM, Rizk JG. (2020). Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin. *Annals of Pharmacotherapy*, 54(12):1215-1231.
- Falagas ME, Skolidis T, Vardakas KZ, Legakis NJ. (2017). Hellenic Cefiderocol Study Group. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *J Antimicrob Chemother*, 72(6):1704-1708.
- Fliss M, van den Berg CHSB, Kuijper E, Notermans DW, Hendrickx APA, Schoots MH, Bathoorn E. (2022). Brief report: community-acquired Friedlander's pneumonia and pulmonary metastatic *Klebsiella pneumoniae* infection caused by hypervirulent ST23 in the Netherlands. *Eur J Clin Mikrobiyol Enfeksiyonu Dis*, 41(8):1133-1138.
- Garcia- Fernandez A, Villa L, Carta C, Venditti C, Giordano A, Venditti M, Mancini C, Carattoli A. (2012). *Klebsiella Pneumoniae* ST258 Producing KPC-3 Identified in Italy Carries Novel Plasmids and OmpK36/OmpK35 Porin Variants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(4): 2143–45.
- Gijón Cordero D, Castillo-Polo JA, Ruiz-Garbajosa P, Canton R. (2022). Antibacterial spectrum of cefiderocol. *Sociedad Espanola de Quimioterapia*, 35(2):20-27.
- Güler MS, Aygün G, Akkuş S, Kuşkucu AM, Küçükbaşmacı İÖ, Gönüllü N. (2023). Prevalence of carbapenemases in Enterobacterales from urine specimens in an university hospital in Istanbul, Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 14;70(2):147-154.
- Hackel M, Kazmierczak KM, Hoban DJ, Biedenbach DJ, Bouchillon SK, de Jonge BL, Stone GG. (2016). Assessment of the In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Multidrug-Resistant *Klebsiella* spp. Collected in the INFORM Global Surveillance Study, 2012 to 2014. *Antimicrob Agents Chemother*, 22;60(8):4677-83.
- Hackel MA, Lomovskaya O, Dudley MN, Karlowsky JA, Sahm DF. (2017). *In Vitro* Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*, 21;62(1):e01904-17.

- Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. (2019). Reproducibility of Broth Microdilution MICs for the Novel Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, Determined Using Iron-Depleted Cation-Adjusted Mueller-Hinton Broth. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 94(4): 321–325.
- Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. (2020). Activity of Cefiderocol Against *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Endemic to Medical Centers in New York City. *Microb Drug Resist*, 26(7):722-726.
- Isozumi R, Yoshimatsu K, Yamashiro T, Hasebe F, Nguyen BM, Ngo TC, Yasuda SP, Koma T, Shimizu K, Arikawa J. (2012). bla(NDM-1)-positive *Klebsiella pneumoniae* from environment, Vietnam. *Emerg Infect Dis*, 18(8):1383-5.
- Ito A, Nishikawa T, Matsumoto S, Yoshizawa H, Sato T, Nakamura R, Tsuji M, Yamano Y. (2016). Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 60(12):7396-7401.
- Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, Kohira N, Miyagawa S, Ishibashi N, Matsumoto S, Nakamura R, Tsuji M, Yamano Y. (2017). *In Vitro* Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*, 21;62(1):e01454-17.
- Jacoby GA. (2009). AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*, 22(1):161-82.
- Janda JM, Abbott SL. (2021). The Changing Face of the Family Enterobacteriaceae (Order: ‘Enterobacterales’): New Members, Taxonomic Issues, Geographic Expansion, and New Diseases and Disease Syndromes. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(2): 1–45.
- Jesús RB, Alcalá J, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tortola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Pena C, Llanos AC, Canton R, Pascual A. (2009). *Escherichia coli* producing SHV-type extended-spectrum β -lactamase is a significant cause of community-acquired infection, *Journal of*

Antimicrobial Chemotherapy, 63(4): 781–784

- Kaper, JB, Nataro JP, Mobley HLT. (2004). Pathogenic *Escherichia Coli*. *Nature Reviews Microbiology*, 2(2): 123–40.
- Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 33(3):300–305.
- Karaaslan A, Soysal A. (2017). Karbapenemazlar. *Journal of Pediatric Infection*, 11(1): 23–28.
- Karruli A, Massa A, Andini R, Marrazzo T, Ruocco G, Zampino R, Durante-Mangoni E. (2023). Clinical efficacy and safety of cefiderocol for resistant Gram-negative infections: a real-life, single-centre experience. *Int J Antimicrob Agents*, 61(2):106723.
- Katsube T, Echols R, Wajima T. (2019). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clinical Infectious Diseases*, 69(7): S552–58.
- Kaye KS, Naas T, Pogue JM, Rossolini GM. (2023). Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, as a Treatment Option for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Infectious Diseases and Therapy*, 12(3): 777–806.
- Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, Hackel M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. (2019). In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents*, 53(2):177–184.
- Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, Rittenhouse S, Tsuji M, Yamano Y. (2015). In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 16;60(2):729–34.

- Kourkouta L, Tsaloglidou A, Koukourikos K, Iliadis C, Plati P, Dimitriadou A. (2018). Sumerianz Journal of Medical and Healthcare, 1(2): 51-54
- Labarca J, Poirel L, Ozdamar M, Turkoglu S, Hakko E, Nordmann P. (2014). KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey. *New Microbes New Infect*, 2(2):50-1.
- Lee YL, Ko WC, Hsueh PR. (2022). Geographic patterns of global isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and the activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against these isolates: Results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2020. *Int J Antimicrob Agents*, 60(5-6):106679.
- Liang HH, Lin YC, Hung CC, Hou YC, Lin YH. (2023). Method Development for Determination of Doripenem in Human Plasma via Capillary Electrophoresis Coupled with Field-Enhanced Sample Stacking and Sweeping. *Int J Mol Sci*, 24(18):13751.
- Lozano GE, Ramirez BS, Maribel CF, Pescador MGN, Cruz FJM. (2018). Low Accuracy of the McFarland Method for Estimation of Bacterial Populations. *African Journal of Microbiology Research*, 12(31): 736–40.
- MacNair CR, Rutherford ST, Tan MW. (2023). Alternative therapeutic strategies to treat antibiotic-resistant pathogens. *Nat Rev Microbiol*, 1-4
- Marino A, Campanella E, Stracquadanio S, Calvo M, Migliorisi G, Nicolosi A, Cosentino F, Marletta S, Spampinato S, Prestifilippo P, Stefani S, Cacopardo B, Nunnari G. (2023). Ceftazidime/Avibactam and Meropenem/Vaborbactam for the Management of Enterobacterales Infections: A Narrative Review, Clinical Considerations, and Expert Opinion. *Antibiotics*, 12(10):1521.
- Matuschek E, Longshaw C, Takemura M, Yamano Y, Kahlmeter G. (2022). Cefiderocol: EUCAST Criteria for Disc Diffusion and Broth Microdilution for Antimicrobial Susceptibility Testing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(6): 1662–69.

- Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. (2021). The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics*, 10(8):1012.
- McConaughy B, Daniels Z, Miller D, LaRochelle J, Corte T, Mirfiq A. (2023). Meropenem-Induced Neurotoxicity in Setting of Impaired Renal Function and Sepsis Case Report. *Available at SSRN 4386056*.
- Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, Malamou-Lada E, Martinez-Martinez L, Navarro F, Nordmann P, Peixe L, Pournaras S, Rossolini GM, Tsakris A, Vatopoulos A, Canton R. (2010). Acquired Carbapenemases in Gram-Negative Bacterial Pathogens: Detection and Surveillance Issues. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(2): 112–22.
- Mirza HC, Sancak B. (2021). Distribution and Antimicrobial Susceptibilities of Members of Enterobacterales Isolated from Blood Cultures in a University Hospital. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 51(4): 4–9.
- Mirza, Hasan Cenk et al. (2022). “Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz Üreten ve Karbapenem Dirençli Enterobacteriaceae İzolatlarına Karşı Sefiderokolün İn Vitro Etkinliğinin Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*, 52(3): 240–45.
- Mülazımoğlu L. (2010). 1986’den günümüze karbapenemler. *ANKEM Derg*, 24(2): 33–35.
- Nataro JP, Kaper JB. (1998). Diarrheagenic Escherichia Coli. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(1): 142.
- Nicolaou K, Rigol S. (2018). A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *J Antibiot*, 71, 153–184
- Nicolau DP. (2008). Carbapenems: A Potent Class of Antibiotics. Expert opinion on pharmacotherapy, 9(1): 23–37.
- Nordmann P, Poirel L. (2019). Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-Negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases: An*

Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 69(7): S521.

Ögedey ED, Cömert F, Köktürk F, Külah C, Aktaş E. (2016). Detection of CTX-M Enzymes in ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamases) Producing *Escherichia Coli* and *Klebsiella Spp* Isolates. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 46(2): 88–96.

Öztaş S. (2022). Seftazidim / Avibaktam ve Plazomisin Karbapenem Dirençli *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia coli* İzolatlarına Etkinliklerinin Karbapenem Direnç Mekanizmalarına Göre Araştırılması. KOÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi Kocaeli (Danışman: Prof. Dr. Devrim Dündar).

Paczosa MK, Meccas J. (2016). *Klebsiella Pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiology and molecular biology reviews* :MMBR, 80(3): 629–61.

Patel TS, Pogue JM, Mills JP, Kaye KS. (2018). Meropenem–Vaborbactam: A New Weapon in the War against Infections Due to Resistant Gram-Negative Bacteria. *Future Microbiology*, 13(9): 971–83.

Paterson DL, Bonomo RA. (2005). Extended-Spectrum Beta-Lactamases: A Clinical Update. *Clinical microbiology reviews*, 18(4): 657–86.

Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. (2022). 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*, 28(4):521-547.

Pehlivanoğlu F. (2019). Gram Negatif Bakterilerin Beta-Laktamaz Enzim Çeşitliliği ve Türkiye’deki Hayvan Orjinli Bakterilerdeki Durum. *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg*, 33 (2): 113 - 122.

- Philippon A, Arlet G, Labia R, Iorga BI. (2022). Class C β -Lactamases: Molecular Characteristics. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(3)
- Piperaki ET, Syrogiannopoulos GA, Tzouvelekis LS, Daikos GL. (2017). *Klebsiella Pneumoniae*: Virulence, Biofilm and Antimicrobial Resistance. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(10): 1002–5.
- Pitout, JDD. (2010). Infections with Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Drugs* 70, 313–333.
- Pitout, JDD. (2012). Extraintestinal Pathogenic *Escherichia Coli*: A Combination of Virulence with Antibiotic Resistance. *Frontiers in Microbiology*, 3: 20728.
- Poirel L, Madec JY, Lupo A, Schink AK, Kieffer N, Nordmann P, Schwarz S. (2018). Antimicrobial Resistance in *Escherichia Coli*. *Microbiology Spectrum*, 6(4).
- Rawat D, Nair D. (2010). Extended-spectrum β -lactamases in Gram Negative Bacteria. *J Glob Infect Dis*, 2(3):263-74.
- Queenan AM, Bush K. (2007). “Carbapenemases: The Versatile β -Lactamases.” *Clinical microbiology reviews*, 20(3): 440–58,
- Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE. (2023). Update on the in Vitro Activity of Ceftaroline against *Staphylococcus Aureus* from United States (US) Medical Centers Stratified by Infection Type (2018–2020). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 105(1): 115820.
- Sader HS, Flamm RK, Carvalhaes CG, Castanheira M. (2020). Comparison of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam in Vitro Activities When Tested against Gram-Negative Bacteria Isolated from Patients Hospitalized with Pneumonia in United States Medical Centers (2017-2018). *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 96(3): 114833.
- Sader HS, Flamm RK, Jones RN. (2013). Antimicrobial Activity of Ceftaroline-Avibactam Tested against Clinical Isolates Collected from U.S. Medical Centers in 2010-2011. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(4): 1982–

- Serçe Unat D, Polat G, Şenol G, Ayrancı A, Güldaval F, Ayık Türk M, Topaloğlu İ, Unat ÖS, Karadeniz G, Demirci Üçsular F, Yalnız E, Büyüksirin M, Demirel MM. (2023). Üçüncü Basamak Göğüs Hastalıkları Dal Hastanesinde Servise Yatırılan Alt Solunum Yolu Enfeksiyonlu Hastalarda Bakteri Profili ve Antibiyotik Direnci Değişti Mi?. Abant Medical Journal Abant Med J, 12(1): 10–18.
- Shortridge D, Streit JM, Mendes R, Castanheira M. (2022). *In Vitro* Activity of Cefiderocol against U.S. and European Gram-Negative Clinical Isolates Collected in 2020 as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Microbiol Spectr, 10(2):e0271221.
- Sorbera M, Chung E, Ho CW, Marzella N. (2014). Ceftolozane/Tazobactam: a new option in the treatment of complicated gram-negative infections. P & T : a Peer-reviewed Journal for Formulary Management, 39(12):825-832.
- Stracquadanio S, Torti E, Longshaw C, Henriksen AS, Stefani S. (2021). *In Vitro* Activity of Cefiderocol and Comparators against Isolates of Gram-Negative Pathogens from a Range of Infection Sources: SIDERO-WT-2014–2018 Studies in Italy. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 25: 390–398.
- Süzük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, Numanoglu Çevik Y, Hekimoğlu CH, Kılıç S, Alp Meşe E. (2021). Türkiye’de 2019 yılı içinde izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında karbapenemaz epidemiyolojisi. Mikrobiyol Bul, 55(1):1-16.
- Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. (2023). Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis, 18:ciad428.
- Terreni M, Tacconi M, Pregnolato M. (2021). New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. Molecules, 26(9):2671.

- Vading M, Nauc  r P, Kalin M, Giske CG. (2018). Invasive infection caused by *Klebsiella pneumoniae* is a disease affecting patients with high comorbidity and associated with high long-term mortality. *PLoS One*, 6;13(4):e0195258.
- Wang C, Zhou Y, Zhou Y, Ye C. (2023). Ertapenem-Induced Neurotoxicity: A Literature Review of Clinical Characteristics and Treatment Outcomes. *Infection and Drug Resistance*, 16: 3649–58.
- Wang Q, Jin L, Sun S, Y,n Y, Wang R, Chen F, Wang X, Zhang Y, Hou J, Zhang Y, Zhang Z, Luo L, Guo Z, Li Z, Lin X, Bi L, Wang H. (2022). Occurrence of High Levels of Cefiderocol Resistance in Carbapenem-Resistant *Escherichia Coli* before Its Approval in China: A Report from China CRE-Network. *Microbiology spectrum*, 10(3): e0267021.
- Wright, G.D. (2010). Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it?. *BMC Biol*, 8(1):1-6
- Wong D, van Duin D. (2017). Novel Beta-Lactamase Inhibitors: Unlocking Their Potential in Therapy. *Drugs*, 77(6):615-628.
- Wu JY, Srinivas P, Pogue JM. (2020). Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. *Infect Dis Ther*, 9(1):17-40.

EKLER

Ek 1 Etik İzin Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 05.10.2022-171128



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-171128 -251
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

05.10.2022

Sayın Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 08.09.2022 tarih ve 251 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğumuz "Karbapenem Dirençli Enterik Bakterilere Yeni Antibiyotiklerin İn vitro Etkinliği" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır
05.10.2022

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu: BSR99JF9H5 Pta Kodu: 54252

Belge Takip Adresi : <http://etik.kur.gov.tr/belgeTakip?belgeId=B5R99JF9H5&pt=171128>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629

e-Posta: tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ: www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir

Ünvanı: Başın Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129



Ek 2.

Özgeçmiş

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Betül KARS

Doğum yeri ve tarihi: XXXX / XXXX

Uyruğu: T.C

Medeni durumu: XXXXX

Askerlik durumu: Muaf

İletişim adresi ve telefonu: XXXXX / XXXX

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Yüksek Lisans: Sakara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. Tezli Yüksek Lisans Programı

Lisans: Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi – Biyoloji Bölümü

Lise: Karakusunlar İMKB Anadolu Teknik Lisesi – Web Programcılığı

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2015- Biyolog

2024- Yüksek Lisans – Tıbbi Mikrobiyoloji

IV- Mesleki Deneyimi

1. Ankara Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi 2014- Staj

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

BİOSAD

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Makaleler:

KARS B, ÖZTAŞ S, ALTINDİŞ M. Bir İlaç Monografi; Sefiderokol. J Biotechnol and Strategic Health Res. Nisan 2023;7(1):9-25. doi:10.34084/bshr.1279754

Bildiriler:

38. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanımı Kongresi Karbapenem Dirençli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarında Sefiderokol Direncinin Çeşitli Direnç Mekanizmalarına Göre Değerlendirilmesi

Sertifikalar

2022- ISO 17025 LABORATUVAR AKREDİTASYONU EĞİTİMİ SERTİFİKA PROGRAMI

2022- GMP İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI EĞİTİMİ SERTİFİKA PROGRAMI

2022- GHP İYİ HİJYEN UYGULAMALARI EĞİTİMİ SERTİFİKA PROGRAMI

2022- GLP İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI EĞİTİMİ SERTİFİKA PROGRAMI

2022- DÖKÜMANTASYON EĞİTİMİ SERTİFİKA PROGRAMI