T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ETKEN OLDUĞU ENFEKSİYONLARDA TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve SANCAR YETİKCAN

KAYSERİ 2025



T. C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ETKEN OLDUĞU ENFEKSİYONLARDA TEDAVİ PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan

Dr. Merve SANCAR YETİKCAN

Danışman

Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR

KAYSERİ 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol gösterici olan, değerli vaktini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR'a,

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her zaman desteklerini hissettiğim ve birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Prof. Dr. Orhan YILDIZ, Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ ve Doç. Dr. Zeynep TÜRE YÜCE'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince tanımaktan büyük mutluluk duyduğum, yardım ve desteklerini esirgemeyen, çalışma ortamını paylaşmanın ötesinde dostluklarıyla güç veren başta tüm asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm klinik ve poliklinik çalışma arkadaşlarıma yürekten teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi, bu zorlu süreçte de sevgisi, fedakârlığı ve sonsuz desteğiyle her zaman yanımda olan canım anneme,

Tanıştığımız günden bu yana birçok zorlu süreci birlikte atlattığımız, bu süreçte de yine sabrıyla, anlayışıyla ve sevgisiyle yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşim Seyit Mehmet YETİKCAN'a,

Hayatıma anlam katan, bana ilham veren ve tüm yorgunlukları unutturan biricik oğlum Ege YETİKCAN'a en özel teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve SANCAR YETİKCAN

Temmuz 2025, KAYSERİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yoğun bakım ünitelerinde dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar son yıllarda artış göstermiştir. Yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan bu enfeksiyonların, mevcut tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması nedeniyle klinik yönetimleri oldukça zordur. Bu açıdan, son yıllarda geliştirilen ve çoklu ilaca dirençli gram negatif bakterilere karşı kullanım onayı alan seftazidim-avibaktam, alternatif bir tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir. Ancak bu yeni ajanla ilgili klinik deneyim hâlâ sınırlıdır. Çalışmamızda çoklu ilaca dirençli gram negatif bakteri kaynaklı enfeksiyon gelişen hastalarda; seftazidim-avibaktam ile kolistin ve fosfomisin bazlı diğer kombinasyon tedavi protokollerinin etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli, retrospektif ve gözlemsel çalışma olarak tasarlanmıştır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 3. basamak yoğun bakım ünitelerinde, 1 Haziran 2021 ile 31 Ağustos 2024 tarihleri arasında kanıtlanmış karbapenem dirençli mikroorganizmalara bağlı enfeksiyon gelişen 183 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar; seftazidim-avibaktam alan 50 hasta, kolistin/meropenem alan 50 hasta, kolistin/fosfomisin alan 51 hasta ve fosfomisin/meropenem alan 32 hasta olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Demografik veriler, komorbiditeler, enfeksiyon gelişimi üzerinde etkili risk faktörleri, enfeksiyon odakları, toplam hastane yatış süresi, yoğun bakım ünitesi yatış süresi, antimikrobiyal tedavi başlama endikasyonları, izole edilen etkenler ve direnç oranları, mikrobiyolojik yanıt ve klinik yanıt oranları, mortalite oranları ve sağkalım oranları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 58.3 (min-max, 18-96) olup, %60'ı erkekti. En sık komorbiditeler hipertansiyon, diabetes mellitus ve solid organ maligniteleriydi. Enfeksiyonların en sık nedeni *Klebsiella pneumoniae* olup, en yaygın enfeksiyon odağı alt solunum yolu enfeksiyonlarıydı. Seftazidim-avibaktam grubunun; 7. günde

mikrobiyolojik (%87,1) ve klinik (%74) yanıt oranlarında (p=0.017) diğer gruplara göre (p=0.026) anlamlı üstünlük gösterdiği tespit edildi.

Seftazidim-avibaktam grubunda toplamda mortalite oranı %42 olup, 7., 14. ve 28. gün mortaliteleri en düşük düzeyde saptandı (sırasıyla %4, %12 ve %24). Antibiyotik başlandıktan sonra mortalite gelişme süresi seftazidim-avibaktam grubunda anlamlı şekilde daha uzundu (p=0.034). Ayrıca seftazidim-avibaktam alan grupta daha yüksek 28 günlük sağkalım elde edildi (p=0.012).

Sonuç: Seftazidim-avibaktamın, çok ilaca dirençli gram negatif bakterilere bağlı gelişen enfeksiyonlarda kolistin ve fosfomisin temelli kombinasyon tedavilerine kıyasla erken dönemde mikrobiyolojik ve klinik yanıtlarda daha etkili olduğu, mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı ve sağkalımı artırdığı bulunmuştur. Seftazidim-avibaktamın; karbapenem dirençli *Enterobacterales* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonlarda öncelikli tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi ve erişilebilirliğinin artırılmasının, hasta sağkalımını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbapenem dirençli gram negatif bakteri, seftazidim-avibaktam, kolistin, meropenem, fosfomisin, yoğun bakım ünitesi, mortalite.

ABSTRACT

Introduction: In recent years, infections caused by resistant gram-negative bacteria in intensive care units have been increasing. These infections are associated with high morbidity and mortality, and their clinical management is particularly challenging due to limited available treatment options. In this context, ceftazidime-avibactam, a recently developed agent approved for use against multidrug-resistant gram-negative bacteria, has emerged as a promising alternative treatment. However, clinical experience with this new agent remains limited. The aim of our study was to retrospectively compare the effectiveness of ceftazidime-avibactam and other combination therapy protocols based on colistin and fosfomycin in patients who developed infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria.

Materials and Methods: This single-center, retrospective, observational study was conducted at the tertiary intensive care units of Erciyes University Medical Faculty Hospital. A total of 183 patients diagnosed with infections caused by carbapenem-resistant microorganisms between June 1, 2021, and August 31, 2024, were included in the study. The patients were divided into four groups: 50 received ceftazidime-avibactam, 50 received colistin/meropenem, 51 received colistin/fosfomycin, and 32 received fosfomycin/meropenem. Demographic data, comorbidities, risk factors for infection development, infection foci, total hospital and ICU stay durations, indications for initiating antimicrobial therapy, isolated pathogens and resistance rates, microbiological and clinical response rates, mortality rates, and survival outcomes were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 58.3 years (range: 18–96), and 60% were male. The most common comorbidities were hypertension, diabetes mellitus, and solid organ malignancies. *Klebsiella pneumoniae* was the most frequently isolated pathogen, with lower respiratory tract infections being the most common site of infection. The ceftazidime-avibactam group showed significantly higher microbiological (87.1%) and clinical (74%) response rates on day 7 compared to the other groups (p=0.017, p=0.026, respectively).
The total mortality rate in the ceftazidime-avibactam group was 42%, with the lowest mortality rates observed on days 7, 14, and 28 (4%, 12%, and 24%, respectively).

The time to mortality after initiation of antibiotic therapy was significantly longer in the ceftazidime-avibactam group (p=0.034). Furthermore, the 28-day survival rate was significantly higher in this group (p=0.012).

Conclusion: Ceftazidime-avibactam was found to be more effective in achieving early microbiological and clinical response and significantly reduced mortality and improved survival compared to colistin- and fosfomycin-based combination therapies in infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. It is suggested that ceftazidime-avibactam should be considered a first-line treatment option for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa*, and that improving its accessibility may positively impact patient survival.

Keywords: Carbapenem-resistant gram-negative bacteria, ceftazidime-avibactam, colistin, meropenem, fosfomycin, intensive care unit, mortality.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR ve SİMGELER viii
TABLOLAR LİSTESİ xi
ŞEKİLLER LİSTESİ xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Çoklu İlaca Dirençli Gram Negatif Bakteriler 3
2.1.1. *Enterbactericeae* Ailesi 3
2.1.1.1. *Klebsiella spp.* 4
2.1.1.2. *Escherichia Coli* 5
2.1.2. *Pseudomonas aeruginosa* 5
2.2. Gram Negatif Bakterilerde Antibakteriyel Direnç Mekanizması: 6
2.2.1. β-laktamazlar 7
2.2.1.1.Ambler Sınıflaması 9
2.2.1.1.1. A Grubu β-laktamazlar 9
2.2.1.1.2. B Grubu β-laktamazlar 9
2.2.1.1.3. C Grubu β-laktamazlar 9
2.2.1.1.4. D Grubu β-laktamazlar: 9
2.2.1.2. Genişlemiş Spektrumlu β-laktamazlar 9
2.2.1.3. AmpC β-laktamaz 10
2.2.2.Karbapenemazlar 10
2.2.2.1. A Grubu Karbapenemazlar 11
2.2.2.2. B Grubu Karbapenemazlar 11
2.2.2.3. D Grubu Karbapenemazlar 12
2.3. Gram Negatif Etkili Antibiyotikler 13
2.3.1.Beta Laktam Grubu Antibiyotikler 13
2.3.1.1. Penisilinler 13
2.3.1.2. Sefalosporinler 13

2.3.1.2.1. Birinci kuşak sefalosporinler 13
2.3.1.2.2. İkinci kuşak sefalosporinler 14
2.3.1.2.3. Üçüncü kuşak sefalosporinler 14
2.3.1.2.4. Dördüncü kuşak sefalosporinler 14
2.3.1.2.5. Beşinci kuşak sefalosporinler 14
2.3.1.3. β-laktamaz İnhibitörleri 15
2.3.1.4. Karbapenemler 15
2.3.2. Polimiksin Grubu Antibiyotikler 16
2.3.3. Fosfomisin 17
2.3.4. Seftazidim-Avibaktam 18
2.3.5. Tigesiklin 20
2.3.6. Aminoglikozitler 21
2.4. Karbepenem Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri 21
2.5. Türkiye ve Dünya'da Gram Negatif Bakteri Direncinin Güncel Durumu ve Epidemiyolojisi 23
3. MATERYAL VE METOT 27
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 28
3.3. Tanımlamalar 28
3.4. Verilerin toplanması ve Çalışma Grupları : 30
3.5. Çalışma planı 30
3.6. İstatistiksel Analiz 32
3.7. Etik Kurul Onayı 32
4.BULGULAR 33
5.TARTIŞMA 50
5.1. Tezin Kısıtlılıkları 62
6.SONUÇLAR 64
7.KAYNAKLAR 67

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACT : AmpC Cephalosporinase of Citrobacter

AMR : Antimikrobiyal Direnç

AMP : Ampisilin

AmpC : Ampisilin Kromozomal Sefalosporinaz

AN : Amikasin

APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

BUN : Kan Üre Azotu

CAZ-AVI : Ceftazidim-Avibaktam

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

C-Kp : Klasik *Klebsiella pneumoniae*

CIP : Siprofloksasin

CMY : Cephamycinase

COL : Kolistin

COL/FOS : Kolistin / Fosfomisin

COL/MER : Kolistin / Meropenem

CRE : Karbapenem Dirençli *Enterobacterales*

CRPA : Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*

CTX-M **:** Cefotaximase–Munich

ÇİD : Çoklu İlaca Dirençli

DM : Diabetes Mellitus

DTR : Difficult-To-Treat

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EAEC : Enteroagregatif *E. coli*

E.coli : *Escherichia coli*

EHEC : Enterohemorajik *E. coli*

EIEC : Enteroinvaziv *E. coli*

EMA : Avrupa İlaç Ajansı

EPEC : Enteropatojenik *E. coli*

ERT : Ertapenem

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ETA : Endotrakeal Aspirasyon

ETEC : Enterotoksijenik *E. coli*

EUCAST : Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi

FOS : Fosfomisin

FDA : Food and Drug Administration

GES : Guiana Extended-Spectrum

GFR : Glomerular Filtration Rate

GN : Gentamisin

GNB : Gram Negatif Basil

GLASS : Global Antimicrobial Resistance Surveillance System

GSBL : Genişletilmiş Spektrumlu β-laktamaz

GSBL-E : Geniş Spektrumlu β -laktamaz- üreten *Enterobacteriaceae*

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HT : Hipertansiyon

Hv-Kp : Hipervirulan *Klebsiella pneumoniae*

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IMI : Imipenem-Hydrolyzing Beta-Lactamase

IMP : İmipenemaz

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KP : *Klebsiella pneumoniae*

KPC : *Klebsiella pneumoniae* Karbapenemaz

LEV : Levofloksasin

MBL : Metallo-β-laktamaz

MDR : Multidrug-Resistant

MER : Meropenem

MER/FOS : Meropenem / Fosfomisin

NDM : New Delhi Metallo-β-laktamaz

NMC : Non-Metalloenzyme Carbapenemase

OXA : Oksasilinaz

PBP : Penisilin Bağlayan Proteinler

PC1 : Penicillinase Chromosomal

PDR : Pan-Resistant

PIP-TAZ : Piperasilin / Tazobaktam

PROC : Prokalsitonin

SEF : Sefalosporin

SME : *Serratia marcescens* Enzimi

SSS : Santral Sinir Sistemi

SVH : Sulfhydryl variable lactamase

SXT : Trimethoprim / Sulfamethoxazole

TEM : Temoneira

UAMDSS : Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi

VIM : Verona Integron-Encoded Metallo-β-laktamaz

VİP : Ventilatör İlişkili Pnömoni

WBC : White Blood Cell Count

XDR : Extensively Drug-Resistant

YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. β-laktamazların sınıflandırılması 8

Tablo 2. Demografik verilerin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması**Hata! Yer işareti tanımlanm**

Tablo 3. Komorbidite varlığı ve sebeplerin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması..... 35

Tablo 4. Hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitelerine göre tedavi gruplarının karşılaştırılması 36

Tablo 5. Yoğun bakım ünitesine yatış nedenlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması 36

Tablo 6. Hastaların toplam yatış ve yoğun bakım yatış süreleri ile yatışının kaçıncı gününde enfeksiyon gelişitiğinin tedavi grupları arasında karşılaştırılması 37

Tablo 7. Risk faktörlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması 39

Tablo 8. Hastalarda antibiyoterapi başlama sebeplerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması 40

Tablo 9. Mono/polimikrobiyal üreme ve etkenlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması 41

Tablo 10. Etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları..... 43

Tablo 11. Laboratuvar değerlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması..... 44

Tablo 12. Tedavi gruplarına göre klinik ve mikrobiyolojik yanıtlarının ve mortalite oranlarının karşılaştırılması..... 46

Tablo 13. Seftazidim-Avibaktam ve diğer tedavi gruplarının tedavi yanıtlarının karşılaştırılması 48

Tablo 14. Tedavi gruplarına göre antibiyoterapi başlandıktan sonraki ilk 28 günde sağkalım analizi..... 49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. *K. pneumoniae* izolatlarının karbapenem direncinin ülke ve bölgelere göre yüzdesi, 2021 (CAESAR) 25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gram negatif bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlar; antimikrobiyal direncin artması, direnç mekanizmalarının hızlı yayılma potansiyeli ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle en önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaktadır. Tüm dünyada, dirençli gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların insidansında artış olmuştur (1). Bu durum yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) artan mortalite ve morbidite oranları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, üç veya daha fazla antibiyotik sınıfında her sınıftan en az bir antimikrobiyal ajana direnç olarak tanımlanan, çoklu ilaca dirençli (ÇİD) suşların gelişimi küresel çapta büyük bir endişe kaynağı haline gelmiştir (2-4). Antimikrobiyal direnç (AMR) 2019 yılında dünya çapında 5 milyon ölümle ilişkilendirilmiş olup, 2050 yılına kadar bu oranın 10 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (5, 6).

En yaygın olarak tanımlanan ÇİD gram negatif bakteriler *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*'dir. Bu etkenlere karşı tedavi seçenekleri de son derece sınırlıdır (7).

ÇİD mikroorganizmalarda antimikrobiyal direnç genellikle β-laktamaz enziminin üretimiyle sağlanır. Genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz (GSBL) üreten patojenlerin artması karbapenemlerin kullanımını artırmıştır. Karbapenem kullanımının artması sonucu karbapenemaz üreten patojenler ortaya çıkmıştır. Karbapenemazların yaygınlaşmasıyla karbapenem dirençli suşlar tüm dünyada giderek artış göstermiştir. En sık izlenen karbapenemazlar; *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz (KPC), New Delhi metallo-β-laktamaz (NDM) ve oksasilinaz-48 (OXA-48)'dir (8).

ÇİD gram negatif bakterilerin tedavisinde antimikrobiyallerin kombinasyonları, yüksek dozda veya uzun süreli infüzyonları gibi farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Antibiyotik kombinasyonlarında ki asıl amaç; geniş spektrum elde etmek, direncin gelişmesini önlemek, ilaçların doza bağlı yan etkilerini azaltmak ve sinerjistik etki elde etmektir. Bu kombinasyon tedavilerinde en sık kullanılan ajanlar karbapenem, kolistin, fosfomisin, tigesiklin ve aminoglikozidlerdir (9). Polimiksin ve karbapenem kombinasyonları, dünya çapında ÇİD gram negatif basillere bağlı enfeksiyonların tedavisinde temel ve sıklıkla kullanılan bir tedavi rejimi haline gelmiştir (10).

Seftazidim-avibaktam (CAZ-AVI), dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında son yıllarda kullanıma girmiş yeni antibiyotiklerden biridir. Dirençli gram negatif organizmalara karşı etkinliği olan, yeni onaylanmış bir β-laktam/β-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur (11). Gram negatif organizmaların neden olduğu ciddi enfeksiyonlar için alternatif bir tedavi olarak geliştirilmiştir. CAZ-AVI, 2015 yılında intraabdominal enfeksiyonlar ve komplike üriner sistem enfeksiyonları için, 2018 yılında ise hastane kökenli ve ventilatör ilişkili pnömoni enfeksiyonları için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanmıştır. Ülkemizde ise 2019 yılı Ekim ayında ruhsat almıştır. İn vitro çalışmalarda, CAZ-AVI kombinasyonunun *Enterobacterales* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı yüksek aktivitesi gösterilmiştir. Buna rağmen CAZ-AVI tüm karbapenem dirençli patojenlere karşı aktif değildir ve kullanıma girmesinin üzerinden kısa bir süre geçmesine rağmen AMR önemli bir problem haline gelmiştir. Sınırlı alternatifleri olan ciddi enfeksiyonlar için umut verici bir tedavi seçeneği olsa da klinik deneyim sınırlıdır (11).

Bu çalışmada, 1 Haziran 2021- 31 Ağustos 2024 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Yoğun bakım ünitelerinde (Dahiliye, Genel Cerrahi, Anestezi ve Reanimasyon , Beyin ve Sinir Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları), mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış ÇİD gram negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda kullanılan tedavi rejimlerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çoklu İlaca Dirençli Gram Negatif Bakteriler

2.1.1. Enterbacteriaceae Ailesi

Enterobacterales takımı içerisinde yer alan 7 aileden (*Enterobacteriaceae, Erwiniaceae, Pectobacteriaceae, Yersiniaceae, Hafniaceae, Morganellaceae ve Budviciaceae*) biridir (12). Klinik olarak en sık izole edilen bakteriler *Enterobacteriaceae* ailesi içinde yer alır. *Enterobacteriaceae* tıbbi önemi olan çok sayıda gram negatif basilin bir araya geldiği en geniş bakteri ailelerinden biridir. Gastrointestinal sistem florasında yer aldıkları için enterik bakteriler olarak da adlandırılırlar. Gram negatif, fakültatif, anaerop, sporsuz, hareketli veya hareketsiz basillerdir. *Enterobacterales* takımında *Klebsiella, Shigella, Salmonella, Escherichia, Enterobacter, Serratia, Proteus, Morganella, Providencia, Citrobacter* cinsleri bulunur. En sık izole edilenler *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* ve *Enterobacter spp.*'dir. *Enterobacterales* takımına ait birçok bakteri üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, bakteriyemi, sepsis, pnömoni, yumuşak doku enfeksiyonu gibi birçok toplum kaynaklı veya hastane kaynaklı enfeksiyonlara neden olurlar (13, 14). Bu enfeksiyonlarda izole edilen gram negatif etkenlerin %80'i *Enterobacteriaceae* ailesi içerisinde yer almaktadır (15). Bu aile üyeleri temas yoluyla kolayca yayılabilir. Sıklıkla plazmid ve transpozonlar ile genetik materyal edinmektedirler (16). *Enterobacterales* takımı üyelerinin genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretimi sefalosporinlere karşı direnç gelişimine neden olmuştur. Sefalosporinlere karşı artan direnç karbapenemlerin kullanımını önemli ölçüde artırmıştır. Bu durum plazmidler tarafından kodlanan karbapenemaz üreten suşların hızla yayılmasına yol açarak karbapenem dirençli *Enterobacterales* (CRE)

sorununun ortaya çıkmasına neden olmuştur (17). CRE denilebilmesi için karbapenemlerden (ertapenem, meropenem, doripenem veya imipenem) birine dirençli olması-orta duyarlı olması hariç tutulacak şekilde- veya karbapenemaz üretiminin gösterilmiş olması yeterlidir. *Proteus spp., Morganella spp., Providencia spp*. gibi imipeneme intrensek dirençli olan patojenlerin değerlendirilmesinde diğer karbapenemler kullanılmalıdır (18).

2.1.1.1. Klebsiella spp.

Klebsiella türleri gram negatif, kapsüllü, hareketsiz, aerob veya fakültatif anaerob bakterilerdir. İlk olarak 1875 yılında pnömonisi olan bir hastadan, ismini aldığı Edwin Klebs tarafından izole edilmiştir. Daha sonra 1882'de Carl Friedländer tarafından tanımlanmış ve uzun süre Friedlander basili olarak bilinmiştir (19).

Klebsiella türleri su, toprak ve hayvanlar dahil olmak üzere doğada yaygın olarak bulunur ve tıbbi cihazlara kolonize olabilirler. *Klebsiella* türlerinin %5'i, insan ve hayvanların gastrointestinal sistem ve solunum yolları florasında bulunmaktadır (20). *Klebsiella spp*.'nin; *Klebsiella pneumoniae (Kp), Klebsiella ozaenae, Klebsiella rhinoscleromatis* ve *Klebsiella oxytoca* olmak üzere dört tipi vardır. Bu cinsin en sık izole edilen üyeleri *Klebsiella pneumoniae ve Klebsiella oxytoca'*dır (21). Ayrıca bu iki etken sıklıkla nozokomiyal enfeksiyonlara neden olur (22). *K. pneumoniae* özellikle YBÜ'lerde sık görülür, daha az sıklıkla toplum kökenli enfeksiyonlarda da etken olabilir. Diabetes mellitus (DM), maligniteler, kronik akciğer ve karaciğer hastalığı, glukokortikoid kullanımı, alkol kullanımı ve böbrek yetmezliği gibi durumlar *K. pneumoniae* enfeksiyonları için risk oluşturur (23).

Pnömoni, bakteriyemi, sepsis, batın kaynaklı enfeksiyonlar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, üriner sitem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları gibi pek çok klinik tabloya neden olabilir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda, yenidoğanlarda ve yaşlılarda son zamanlarda artan ölüm oranıyla, sağlık bakım ilişkili enfeksiyonların dünyada önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir (22).

K. pneumoniae'nın klasik ve hipervirülan olmak üzere iki formu vardır. Klasik *K. pneumoniae* formu (C-Kp) daha çok sağlık bakım ilişkili ve immünsüprese bireylerdeki enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Klasik *K. pneumoniae* formunun varyantı olan hipervirulan *K. pneumoniae* (Hv-Kp) ise immünkompetan bireylerde

de ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hv-Kp, hipermukoviskozite göstermekte ve virülans faktörleri olarak birden fazla siderofor içermektedir (24).

K. pneumoniae'nın direnç kazanması plazmid ve genomlarla taşınan ÇİD GSBL, AmpC β-laktamaz veya karbapenemazları kodlamasıyla gerçekleşir. GSBL üretimi sefalosporinlere, karbapenemaz üretimi karbapenemlere olan direncin temel mekanizmasıdır (25).

2.1.1.2. Escherichia Coli

Enterobacterales ailesi içinde yer alan, insan gastrointestinal florasında en çok bulunan fakültatif anaerob bir bakteridir. *Enterobacterales* ailesi içinde en sık izole edilen patojendir. İlk olarak 1885 yılında Theodor Escherich tarafından ishalli bir çocuğun dışkısında izole edilerek tanımlanmıştır (26).

Escherichia coli gastrointestinal enfeksiyonların en sık sebebidir ve Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Enteropatojenik *E. coli* (EPEC), Enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) suşları olarak beş gruba ayrılır. Her biri farklı mekanizmalarla gastroenterit tablosu oluşturur (27).

Gastrointestinal sistemin enfeksiyonları dışında santral sinir sistemi enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyemi ve sepsis gibi pek çok toplum veya hastane kaynaklı ekstraintestinal enfeksiyonlara da neden olmaktadır. *E. coli* dünya çapında toplum ve hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir (28).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 2015-2017 yılları arasında bildirilen sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarda en sık izole edilen üç patojen *E. coli*, *S. aureus* ve *Klebsiella spp.* olarak belirlenmiştir (29).

2.1.2. Pseudomonas Aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonadaceae ailesinin en önemli üyesidir. Non-fermantatif, oksidaz pozitif, çoğu hareketli, zorunlu aerop; çevrede, doğada yaygın olarak bulunan gram negatif basillerdir. Kendine özgü mavi-yeşil pigmenti bulunur. Besiyerlerinde kolay ürer. Sıvı içinde hatta dezenfektanlar içinde bile üreyebildiği için hastane ortamında kolayca kolonize olabilir (30).

Pseudomonas aeruginosa, nozokomiyal enfeksiyonların en önemli nedenlerinden biridir. Hastanede uzun süreli yatış, yoğun bakım ünitelerindeki invaziv işlemler, immünsüpresyon gibi durumlar enfeksiyon gelişme ihtimalini artırmaktadır (31). Önemli bir fırsatçı patojen olan *P. aeruginosa,* sıklıkla solunum yolu enfeksiyonları *ve* bakteriyemi gibi yüksek mortalite ile ilişkili enfeksiyonlara neden olur (32). *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında sıklıkla karbapenemler kullanılır (33). Son yıllarda karbapenemlerin yaygın kullanımıyla birlikte, karbapenem dirençli *P. aeruginosa* ortaya çıkmış ve hızla yayılmıştır (34). Bakterinin patojenitesini belirleyen ana etkenler; virülans faktörleri, adaptasyon ve antibiyotik direnci geliştirebilme yeteneğidir. Virülans faktörleri; biyofilm oluşturma yeteneği, pigmentler, toksinler, sekresyonlar ve hücre duvarının özellikleri oluşturmaktadır (31).

P. aeruginosa, antibiyotiklerin etkisine, bakteri hücre duvarının düşük geçirgenliği ve efflux pompası, enzim inaktivasyonu, modifikasyonu ve antibiyotiğin hedef bölgelerinde değişikliğe neden olması gibi mekanizmalarla karşı koyar. Ayrıca *P. aeruginosa* antibiyotik direncinde, porin proteinlerinin mutasyonu da önemli bir yer tutmaktadır. Beta-laktamlar, aminoglikozitler ve florokinolonlar gibi birden fazla antibiyotik sınıfına karşı direnç geliştirebilmeleri nedeniyle oluşturdukları enfeksiyonların tedavisi zordur (35, 36).

Yeni bir direnç kavramı olarak, 2018 yılında difficult to-treat (DTR) kullanıma girmiştir. DTR; piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepim, aztreonam, meropenem, imipenem-silastatin, siprofloksasin ve levofloksasin antibiyotiklerinin hiçbirine duyarlılık göstermeyen *P. aeruginosa* olarak tanımlanır (37).

2.2. Gram Negatif Bakterilerde Antibakteriyel Direnç Mekanizması:

Son yıllarda yaygın ve akılcı olmayan antibiyotik kullanımı sonucu antibiyotik direnci önemli bir sorun haline gelmiştir. Bir bakterinin yapısal özellikleri nedeniyle bir antibiyotiğe karşı dirençli olması durumu, intrensek direnç olarak tanımlanmaktadır. Bu bakteri türünün tüm üyeleri için geçerlidir. Gram negatif bakterilerin vankomisine dirençli olması, bir intrensek direnç örneğidir. Bakterinin genetik yapısındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan direnç ise edinsel direnç olarak tanımlanmaktadır. Kromozomal mutasyonlar veya plazmid, integron, transpozon

gibi mobil genler aracılığıyla dirençli genlerin bir bakteriden diğerine taşınması sonucu edinsel direnç gelişebilir. Aynı türde her bakteride rastlanmayabilir. Gram negatif bakteriler çeşitli mekanizalar aracığılıyla antimikrobiyallere karşı direnç geliştirmektedir. İç ve dış membran geçişinin azaltılması, efluks pompası, inaktive edici enzimler, porin değişiklikleri, penisilin bağlayıcı proteinde oluşan değişiklikler bu mekanizmalardan bazılarıdır (38). Bir bakteri bu mekanizmalardan birkaçını aynı anda kullanarak farklı antimikrobiyal ilaç gruplarına direnç kazanabilir. Bu durumda çoklu ilaca dirençli, yaygın ilaca dirençli ve tüm ilaçlara dirençli bakterilerle karşılaşılmaktadır (39).

Çoklu ilaca dirençli (MDR-multidrug-resistant): Üç veya daha çok antibiyotik grubundan en az birer ilaca direnç vardır.

Yaygın ilaca dirençli (XDR-extensively drug resistant): Bir iki grup haricinde hemen hemen tüm antibiyotik gruplarında en az bir ilaca direnç vardır.

Tüm ilaçlara direnç (PDR-pan resistant): Tüm antibiyotiklere dirençlidir (40).

Gram negatif bakterilerin β-laktam antibiyotiklere karşı en yaygın direnç mekanizması β-laktam halkasını hidrolize eden β-laktamazları üretmesidir. Bunlar arasında en önemli enzimler AmpC β-laktamazlar, genişletilmiş spektrumlu β-laktamazlar ve karbapenemazlardır (4).

2.2.1. β-laktamazlar

Gram negatif bakterilerin periplazmik aralığında bulunan, β-laktam halkasındaki amid bağlarını parçalayarak beta laktam grubu antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimlerdir. β-laktam antibiyotiklere direnç gelişmesinde ki en önemli mekanizmadır. β-laktamazları kodlayan genler kromozom, plazmid veya transpozonlar üzerinde yer alır ve çoğu bakteriler arasında transfer edilebilir. Günümüzde çoklu antibiyotik direnciyle ilişkili en önemli β-laktamazlar AmpC β-laktamazlar, GSBL ve karbapenemazlardır (41).

Beta laktamazlar moleküler (Ambler) ve fonksiyonel (Bush-Jacoby-Mederios) özelliklerine göre iki şekilde sınıflandırılmıştır. 1980 yılında Ambler tarafından aminoasit dizi benzerliğine dayalı moleküler sınıflandırma yapılmıştır. Ambler sınıflamasına göre β-laktamazlar A, B, C, D olmak üzere 4 moleküler sınıfa

ayrılır (42). 1989 yılında Karen Bush tarafından β-laktamaz inhibitörlerine duyarlılık, substrat profilleri, molekül ağırlıkları gibi fonksiyonel özelliklerine göre olan yeni bir sınıflandırma önerilmiştir. Günümüzde sıklıkla Ambler sınıflaması kullanılmaktadır. Ambler sınıflamasına göre grup A ve D; fonksiyonel sınıflamada Grup-2' ye denk gelmekte, B grup 3'e ve C grup 1' e denk gelmektedir (43). Enzimlerin özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. β-laktamazların sınıflandırılması

Ambler	**Bush-Jacoby-Medeiros**	**Enzimatik Merkez**	**Örnek Enzimler**	**Substrat**	**Ortak adı**
C	1	Serin	AmpC, ACT-1, CMY-2	Sefalosporinler	Sefalosporinaz
A	2a	Serin	PC1	Penisilinler	Penisilinaz
A	2b	Serin	TEM-1, SHV-1	Penisilinler ve 1.kuşak sefalosporinler	Penisilinaz
A	2be	Serin	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER1, VEB-1, TEM-10	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlar	GSBL
A	2br	Serin	TEM-30, SHV-10	Penisilinler	IRT
A	2ber	Serin	TEM-50	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler ve monobaktamlar	GSBL, IRT
D	2d	Serin	OXA-1, OXA-10	Kloksasilin	Oksasilinaz
D	2de	Serin	OXA-11, OXA-15	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	GSBL, Oksasilinaz
D	2df	Serin	OXA-23, OXA-48	Karbapenemler	Karbapenemaz
A	2e	Serin	CepA	Genişlemiş spektrumlu sefalosporinler	GSBL, Sefalosporinaz
A	2f	Serin	KPC-2, IMI-1, SME-1	Karbapenemler	Karbapenemaz
B	3a	Çinko	IMP-1, VIM-1, IND-1,NDM	Karbapenemler	MBL, Karbapenemaz
B	3b	Çinko	Cph-A, Sfh-1	Karbapenemler	MBL, Karbapenemaz

2.2.1.1.Ambler Sınıflaması

2.2.1.1.1. A Grubu β-laktamazlar

Temel olarak penisilinleri inaktive ederler. Bu nedenle penisilinaz olarak adlandırılırlar. Aktif bölgelerinde serin iyonu taşırlar. TEM (Temoneira), SHV (Sulfhydryl variable lactamase), CTX-M (Cefotaximase–Munich), PC1 (Penicillinase Chromosomal), SME-1(*Serratia marcescens* enzyme), KPC-1(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) bu grupta yer alan β-laktamazlardır. Ayrıca CTX-M, TEM ve SHV ailelerinin bazı üyeleri genişletilmiş spektrumlu β-laktamları (penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler ve aztreonam) inhibe ederek genişletilmiş spektrumlu β-laktamaz olarak isimlendirilirler. TEM ve SHV, *E. coli* ve *K. pneumoniae'nin* klinik izolatlarında tespit edilen bu grubun en yaygın ve klinik öneme sahip β-laktamazlarıdır (44).

2.2.1.1.2. B Grubu β-laktamazlar

Aktif bölgelerinde çinko iyonu içerirler. Bu nedenle metallo-β-laktamaz (MBL) olarak adlandırılırlar. Aztreonam dışında diğer bütün β-laktam sınıflarını hidrolize edebilirler (44).

2.2.1.1.3. C Grubu β-laktamazlar

Aktif bölgesinde serin iyonu içerir. Sefalosporinaz olarak adlandırılırlar. Bu grupta karbapenemazlar yer almaz. Karbapenemler hariç penisilinler ve çoğu sefalosporinleri inaktive edebilir. AmpC β-laktamazlar olarak bilinen CMY (Cephamycinase), ACT (AmpC Cephalosporinase of Citrobacter) ve DHA (Dhahran) bu grupta yer alır. Klavulanat ve tazobaktam tarafından inhibe edilmezler (45).

2.2.1.1.4. D Grubu β-laktamazlar:

Aktif bölgesinde serin bulunduran ve oksasilini hidrolize eden beta laktamazlardır. Oksasilinaz (OXA) olarak adlandırılırlar. Penisilinleri, sefalosporinleri ve karbapenemleri hidrolize edebilirler (46).

2.2.1.2. Genişlemiş Spektrumlu β-laktamazlar

GSBL'ler; penisilinler, geniş spektrumlu sefalosporinler (örn. Seftriakson, seftazidim ve bazen sefepim) ve aztreonamı hidrolize edebilen (karbapenem hariç)

spesifik β-laktamazlardır. β-laktamazların yapısal ve fonksiyonel olarak mutasyona uğramış varyantlarıdır. GSBL Ambler sınıflamasında A ve D sınıfına, Bush sınıflamasında grup 2 ye aittir. GSBL'lerin büyük çoğunluğunu TEM, SHV, CTX-M enzimleri oluşturur. SVH 2000'li yıllara kadar en sık görülen GSBL enzimiyken, 2000'li yıllardan itibaren CTX-M tipi baskın hale gelmiştir (47). GSBL *E.coli, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa* ve *Enterobacter spp*. tarafından üretilir. GSBL üreten bakteriler arasında en yaygın görülen *E. coli olup,* bunu *K. pneumoniae* takip etmektedir. Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktam gibi β-laktamaz inhibitörleri ve karbapenemler tarafından inhibe edilirler. Karbapenemler Geniş Spektrumlu β -laktamaz- üreten *Enterobacteriaceae* (GSBL-E) tedavisinde ana tedavi seçeneğidir. Ancak bilinçsiz aşırı kullanım karbapenem direncinin ortaya çıkmasına ve yayılmasına neden olmuştur (48).

β-laktam/β-laktamaz inhibitörü özellikle piperasilin-tazobaktam, GSBL enfeksiyonları için alternatif ajan olabilir. Ancak Amp C β-laktamazların varlığı β-laktam/β-laktamaz inhibitörlerinin etkisiz hale gelmesi endişesine neden olmaktadır (47).

2.2.1.3. AmpC β-laktamaz

AmpC β-laktamazlar GSBL'lere benzer şekilde penisilinler ve çoğu sefalosporinleri inaktive edebilirken, GSBL'lerin aksine, klavulanat ve tazobaktam gibi β laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilmezler. Kromozomal olarak kodlanan sefalosporinazdır. En sık AmpC β-laktamaz görülen bakteriler SPICE (*Serratia marcescens, Providencia,* indol pozitif *Proteus, Citrobacter* ve *Enterobacter* türleri) olarak adlandırılır. Bu organizmalar sıklıkla düşük seviyede eksprese edilen kromozomal Amp C β laktamaz genlerine sahiptir. Geniş spektrumlu sefalosporinlere maruz kalma durumunda bu enzimlerin indüklenebilir ekspresyonu nedeniyle direnç geliştirebilirler (49).

2.2.2.Karbapenemazlar

Karbapenemlerden en az birini hidrolize eden beta laktamazlar karbapenemaz olarak isimlendirilmektedir. Gram negatif direncin en önemli nedenlerinden biridir. Karbapenemaz üreten gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar yüksek mortalite ile ilişkilidir (50).

Karbapenem direnci; penisilin bağlayan proteinlerde ki değişiklik, dış membran porin kaybına veya değişikliğine bağlı permeabilitede azalma, efluks pompası ile ilacın aktif olarak atılımı, karbapenemaz üretimi gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir. En sık görülen direnç mekanizması karbapenemaz üretimidir (51). Tüm dünyada en yaygın görülen karbapenemaz enzimleri KPC, IMP (Imipenemaz), NDM, VIM (Verona Integron-encoded Metallo-beta-lactamase) ve OXA varyantlarıdır. Karbapenemaz enzimleri moleküler olarak A, B, D olarak 3 sınıfa ayrılmıştır. Fonksiyonel sınıflamada karbapenemazlar grup 2df, 2f ve 3 içinde yer almaktadır (52).

2.2.2.1. A Grubu Karbapenemazlar

A grubu karbapenemazlar arasında KPC, IMI (Imipenem hydrolyzing beta-lactamase), GES (Guiana extended-spectrum), SME (Serratia marcescens enzyme) ve NMC (non metallo-enzyme carbapenemase) bulunur. Plazmid aracılı veya kromozal olarak 2 şekilde kodlanabilir. SME, IMI, NMC enzimleri çoğunlukla kromozomal, KPC ve GES enzimleri plazmid kökenlidir. Bu grupta yer alan enzimler aktif bölgelerinde serin iyonu içerirler. Aztreonam dahil bütün beta laktamları hidrolize edebilirler. Klavulonik asit ve tazobaktamla inhibe olurlar. Fonksiyonel sınıflandırmada Grup 2f içinde bulunurlar. Bu grupta en önemli ve en sık karşılaşılan karbapenemaz KPC'dir (53). KPC ilk defa 1996 yılında ABD'nin Kuzey Carolina kentinde *K. pneumoniae* izolatında tanımlandıktan sonra plazmidlerle taşınarak ülkeler, kıtalar arasında yayılmıştır ve birçok ülkede salgınlar bildirilmiştir (16, 43). Şimdiye kadar KPC'nin 13 varyantı tanımlanmıştır. KPC-2 ve KPC-3 dünya çapında en sık görülen varyantlardır. KPC-2 Avrupa'daki en yaygın varyanttır (52).

2.2.2.2. B Grubu Karbapenemazlar

Aktif kısmında bir metal olan çinko bulundurur. Bu nedenle MBL olarak adlandırılırlar. Etki spektrumları geniştir. Aztreonam hariç tüm beta laktamları hidrolize edebilirler. Klavulonik asit, sulbaktam, tazobaktam gibi β-laktamaz inhibitörleri tarafından inhibe edilemezler (52). MBL'yi kodlayan genler tipik olarak integronlar üzerindedir ve plazmidler tarafından taşınabilirler. Plazmidlerde MBL

genleri sıklıkla diğer antibiyotik sınıflarını kapsayan direnç genleriyle birleştirilir. Bunun sonucunda çoklu ilaca dirençli izolatlar oluşur (54).

En yaygın görülen B grubu karbapenemazlar IMP, VIM ve NDM tipidir. New Delhi metallo-β-laktamaz (NDM-1) ilk olarak 2008 yılında Yeni Delhi'de *Kp* izolatında bildirilmiştir. Ancak depolanan kültürlerin 2006 yılına ait retrospektif analizleri incelendiğinde bu enzimi kodlayan gen olan *bla* $_{NDM}$ geni saptanmış ve bu genin aktarılabilir plazmidlerde bulunduğu doğrulanmıştır. Tanımlandıktan bu yana NDM-1 dünya çapında 40 ülkede rapor edilmiştir (55). NDM-1 enzimleri sadece *Enterobacteriaceae* izolatları ile ilişkili değildir, aynı zamanda *P. aeruginosa* ve *A. baumannii'de* de tanımlanmıştır (53). IMP ilk defa 1988'de Japonya'da, bir *P. aeruginosa* izolatında saptanmıştır (56). VIM ilk olarak 1999 yılında İtalya, Verona'da bir *P. aeruginosa* izolatından tanımlanmıştır. Hemen ardından Fransa'da tanımlanan VIM-2 klinik izolatlarda en yaygın aktarılabilen MBL'dir (57).

2.2.2.3. D Grubu Karbapenemazlar

D grubu karbapenemazlar penisilinlere ve oksasiline karşı oldukça güçlü hidrolitik aktivite gösterirler. Bu nedenle OXA beta laktamazlar olarak adlandırılırlar (58). Bu grubun çoğu klavulanik asit, tazobaktam ve sulbaktam tarafından inhibe edilmez. Bazıları karbapenemleri hidrolize ederek karbapenem hidrolize edici sınıf D beta laktamazlar (CHDL'ler) olarak tanımlanırlar (46). OXA tipi karbapenemazlar *A. baumannii*'nin ana karbapenemaz direncinden sorumludurlar ve nispeten zayıf karbapenemaz aktivitesi gösterirler. İlk OXA enzimi 1985 yılında bir *A. baumannii* suşunda bulunmuştur. Bu zamana kadar *A. baumannii'*de karbapenem direncinden sorumlu beş ana OXA grubu tanımlanmıştır. OXA-23, OXA-40, OXA-58 ve OXA-143 benzeri aileler ve OXA-51 grubu olup en sık karşılaşılanı OXA-23'dür. OXA-23 ayrıca *Enterobacteriaceae* ailesinde ilk olarak *Proteus mirabilis'*te bildirilmiştir (59). Bu grubun en önemli üyesi ilk kez İstanbul Tıp Fakültesinde 2001 yılında bir *K. pneumoniae* suşunda izole edilen OXA-48'dir. OXA-48 diğer oksasilinazlardan çok daha güçlü, KPC enzimlerine yakın bir karbapenemaz aktivitesine sahiptir. İlk tanımlanmasından bu yana tüm dünyada bildirilmiştir (60).

2.3. Gram Negatif Etkili Antibiyotikler

2.3.1.Beta Laktam Grubu Antibiyotikler

Beta laktam antibiyotikler hücre duvar sentezinde görevli olan transpeptidaz enzimlerini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren antibakteriyel ajanlardır. Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve β-laktamaz inhibitörleri olmak üzere 5 sınıfa ayrılırlar. Hepsinde ortak olan yapı β-laktam halkalarıdır. Bu halkalara bağlı yan zincirlerle birbirlerinden ayrılırlar. Penisilin bağlayıcı proteinleri özellikle de peptidoglikan çapraz bağlanmasını sağlayan transpeptidazları inhibe ederek hücre duvar bütünlüğünü bozar ve bakteriyel lizise ve ölüme yol açarlar. En yaygın kullanılan antibiyotik grubudur. Antibiyotik direncinin büyük kısmı β-laktam antibiyotikleri hidrolize edebilen β-laktamaz enzimlerinin üretimiyle sağlanır (61).

2.3.1.1. Penisilinler

β-laktam halkasına bağlı beş üyeli bir tiyazolidin halkasından oluşur. Doğal penisilinler (penisilin G ve penisilin V) ve dar spektrumlu penisilinler (metisilin, nafsilin, oksasilin, dikloksasilin) gram pozitif organizmalara karşı etkiliyken, geniş spektrumlu penisilinler (amoksisilin, ampisilin) hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı etkilidir. β-laktamazlar hidroliz yoluyla β-laktam halkasını parçalayarak özellikle doğal penisilinlerde ki dirençten sorumludurlar. Bu nedenle β-laktamaz aktivitesine kısmen dirençli dar spektrumlu yarı sentetik penisilinler (metisilin, nafsilin, oksasilin, dikloksasilin) geliştirilmiştir (62, 63).

2.3.1.2. Sefalosporinler

Yapısal ve işlevsel olarak penisilinlere benzer ancak penisilinazlara karşı daha dirençlidirler. Penisilinlere benzer şekilde penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak hücre duvar sentezini inhibe ederek bakterisidal aktivite gösterirler. Gram pozitif ve negatif bakterilere etkilidirler. Etki spektrumuna göre beş sınıfa ayrılırlar.

2.3.1.2.1. Birinci kuşak sefalosporinler

Stafilokok spp. ve *Streptokok spp.* gibi gram pozitif kokların çoğuna karşı oldukça etkiliyken, gram negatif bakterilere karşı nispeten daha az etkilidir. İlk

kullanıma giren sefalosporinlerdir (62). Birinci kuşak sefalosporinler; sefazolin, sefalotin, sefafirin, sefradin, sefadroksil ve sefaleksindir (64).

2.3.1.2.2. İkinci kuşak sefalosporinler

Gram pozitif koklara karşı birinci kuşak sefalosporinlere göre daha az aktiviteye sahipken, gram negatif basillere karşı daha iyi aktiviteye sahiptir. Bu grup içerisinde sefuroksim, sefprozil, sefmetazol, sefotetan ve sefoksitini bulunur (64).

2.3.1.2.3. Üçüncü kuşak sefalosporinler

Üçüncü kuşak sefalosporinler arasında sefotaksim, seftazidim, sefdinir, seftriakson, sefpodoksim, sefoperazon ve sefiksim bulunur. Gram negatif etkinliği birinci ve ikinci kuşak sefalosporinlere göre daha fazlayken, gram pozitif etkinliği daha azdır. Genellikle birinci ve ikinci kuşak antimikrobiyallere dirençli gram negatif enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Üçüncü kuşak sefalosporinler intravenöz (IV) olarak verildiğinde kan-beyin bariyerini geçer. Seftriakson *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* veya *Streptococcus pneumoniae'nin* neden olduğu menenjit tedavisinde endikedir. Seftazidim *P. aeruginosa*'ya karşı etkilidir (64).

2.3.1.2.4. Dördüncü kuşak sefalosporinler

Üçüncü kuşak sefalosporinlerle benzer etki spekturumuna sahiptir. Ancak gram negatif etkinlikleri çok daha fazladır. Bu grup içerisinde sefepim yer alır. Sefepimde gram negatif bakterilerin dış zarına daha iyi nüfuz etmesini sağlayan ve beta laktamazlarla bağlanma afinitesini azaltan ek bir kuaterner amonyum grubu vardır. *P. aeriginosa'*ya karşı etkilidir. Oldukça geniş gram pozitif ve negatif etkinliğe sahip olması nedeniyle etkenler için saklanmalıdır (65).

2.3.1.2.5. Beşinci kuşak sefalosporinler

Bu grup içinde seftarolin ve seftobiprol bulunur. Bu grubu diğer sefalosporinlerden ayıran en önemli özelliği metisilin dirençli *Staphylococcus aureus'a* karşı etkili olmasıdır. Seftobiprol *E. faecalis* ve penisiline dirençli *S. pneumoniae'ye* karşı aktiviteye sahiptir. Seftarolin ve seftobiprol antipseudomonal etkinliğe sahip değildir (64).

2.3.1.3. β-laktamaz İnhibitörleri

β-laktamlara karşı direnç öncelikle β-laktam halkasını hidrolize ederek etkisiz hale getiren β-laktamaz enziminden kaynaklanmaktadır. Bu direnci aşmaya yönelik en önemli çaba, tedavi seçeneklerini sınırlandıran sefalosporinaz ve karbapenemazlar dahil olmak üzere birçok β-laktama karşı etki gösteren β-laktamaz inhibitörlerinin geliştirilmesidir. β-laktamaz inhibitörleri, β-laktamazların aktif bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanarak β-laktamazları inhibe ederler. Antibakteriyel etkileri zayıftır. β-laktamlarla kombine kullanılarak β-laktamların etkinliği artırılır (63). Yaklaşık olarak 1980 yıllarının sonunda klinik kullanıma giren ilk β-laktamaz inhibitörleri klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır. Bu inhibitörler o zamanlar mevcut olan antibiyotiklerin spekturumunun genişletilmesine olanak sağlayarak bakteriyel dirence karşı koymada devrim niteliğinde bir ilerleme sağlamıştır. Bununla birlikte β-laktamazların giderek artan sayısı yeni β-laktamaz inhibitörlerine olan talebi artırmıştır (66).

Avibaktam kendi başına antibiyotik etkisi olmayan ve β-laktamazlara karşı seftazidimin etkisini koruyan yeni bir β-laktamaz inhibitörüdür. A ve C sınıfı β-laktamazlara daha az oranda da D sınıfı β-laktamazlara karşı etkilidir, metallo-β-laktamazlar üzerinde ise etkisi yoktur (67). Diğer yeni geliştirilen β-laktamaz inhibitörleri vaborbaktam ve relebaktamdır (66).

2.3.1.4. Karbapenemler

Karbapenemler en geniş etki spektrumuna sahip β-laktamdır. Gram pozitif, gram negatif, aerop ve anaerob bakterilere karşı etkilidir (68). Bunun nedeni, birçok PBP'ye karşı yüksek afinitesinin olması ve sınıf A GSBL ve Sınıf C β-laktamazları (AmpC) içine alan birçok β-laktamaza karşı stabil olmasıdır. Bakteriyemi, nozokomiyal pnömoni, intraabdominal enfeksiyonlar, komplike üriner sistem enfeksiyonu, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, obstetrik ve jinekolojik enfeksiyonlar gibi çok sayıda enfeksiyonun tedavisinde kullanılır. Meropenem, imipenem, ertapenem ve doripenem klinik kullanımdaki karbapenemlerdir. Ertapenem nonfermentatif bakterilere karşı etkinliği sınırlı olması nedeniyle daha çok toplum kaynaklı enfeksiyonlarda önerilir. İmipenem, meropenem, doripenem ise nonfermentatif bakterilere karşı etkilidir ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda

kullanılır. Klinik kullanım alanları benzerdir. İmipenemin gram pozitif etkinliği daha fazlayken, meropenem ve doripenemin gram negatif etkinliği daha fazladır. Bakteriyel menenjit tedavisinde onaylanmış tek karbapenem meropenemdir (69).

2.3.2. Polimiksin Grubu Antibiyotikler

Polimiksin grubu antibiyotikler, ÇİD gram negatif bakterilerin tedavisinde son çare ilaç olarak kullanılan bir grup peptit antibiyotiktir. Polimiksin A, B, C, D ve E olmak üzere kimyasal yapısına göre 5 sınıfa ayrılır. Polimiksin B ve polimiksin E (kolistin), klinik pratikte sıklıkla kullanılan iki polimiksindir. Polimiksinler ilk olarak 1947 yılında *Bacillus polymyxa* kültürlerinde elde edilmişlerdir. Sonraki yıllarda *Bacillus polymyxa subspecies colistinus*'dan kolistin elde edilmiş ve başlangıçta polimiksinlerden farklı bir antibiyotik grubu olduğu düşünülmüş ancak daha sonra polimiksin E ile kolistinin aynı olduğu kanıtlanmıştır. 90'lı yıllara kadar ciddi nefrotoksisite ve nörotoksisite yan etkileri nedeniyle kullanımı büyük ölçüde terk edilmiştir. Ancak son yıllarda gram negatif bakterilerde, özellikle *P. aeruginosa, A. baumannii, K. pneumoniae* ve *E. coli* suşlarında ÇİD'in artması nedeniyle son tedavi seçeneği olarak tekrar kullanılmaya başlanmıştır (70-72). Polimiksin A, C ve D; aşırı derecede toksik oldukları için klinikte kullanıma uygun değildir. Polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) günümüzde dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında, çeşitli kombinasyon tedavilerinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Özellikle *Acinetobacter spp., P. aeruginosa, Klebsiella spp., Enterobacter spp., E. coli* gibi aerobik gram negatif bakteriler üzerinde etkilidir. Yapısal olarak polimiksin B ve kolistin arasındaki tek fark peptid halkasının altıncı pozisyonundaki aminoasitlerdir. Polimiksin B'de fenialalanin bulunurken, kolistinde lösin aminoasiti bulunur. Kolistin hücre membranında bulunan iki değerlikli katyonların (kalsiyum ve magnezyum gibi) yerine geçerek hücre membran yapısındaki değişikliklere neden olarak membran stabilitesini ve permeabilitesini bozarak bakterisidal aktivite gösterir (73, 74).

Proteus spp., Providencia spp., Morganella morganii, Burkholderia cepacia ve *Serratia spp.* polimiksinlere doğal dirençlidir (75). Polimiksinlere karşı farklı mekanizmalarla direnç gelişebilir. Bu mekanizmalar bakteri dış membrandaki lipopolisakkarit yapının değişimine neden olur. Bunlar lipopolisakkarit (LPS)

kovalent modifikasyonları (PmrA/PmrB ve PhoP/PhoQ iki bileşenli ileti sistemindeki mutasyonlar), efflux pompalarının kullanımı, kapsül oluşumu ve dış zar proteini OprH'nin aşırı ekspresyonudur. Polimiksin direncinin eskiden sadece kromozomal mutasyonlara bağlı olduğu düşünülürken, 2015 yılında polimiksin direncinden sorumlu tutulan plazmid aracılı kodlanan mcr-1 (mobilize kolistin direnci) geni tanımlanmıştır (75, 76).

Kolistinin, kolistin sülfat ve kolistimetat sodyum (kolistin metanosülfat) olarak iki klinik formu bulunmaktadır. Kolistin sülfat aktif formda olup topikal kullanılır. Kolistimetat sodyum ise ön ilaç olup sistemik enfeksiyonlarda kullanılan formdur. Kolistimetat sodyum vücutta kolistin sülfata dönüşerek etkisini gösterir. Kolistin sülfata göre daha az toksik etkilidir. Polimiksin B ön ilaç olmayıp doğrudan etkilidir (77).

2.3.3. Fosfomisin

Fosfomisin, 1969 yılında *Streptomyces fradiae, Streptomyces viridochromogenes ve Streptomyces wedmorensis* türlerinin fermantasyon ürünlerinden üretilmiştir. Fosfonik asit türevi olan fosfomisin uzun yıllardır bilinen ve başlıca üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi için tercih edilen ilk antibiyotiklerden biridir. Son yıllarda gram negatif bakterilerin sürekli artan direnç sorunu yeni tedavi seçenekleri arayışına neden olmuştur. Fosfomisin, bu tür tedavisi zor enfeksiyonlar için alternatif bir tedavi seçeneği olarak yeniden düşünülmektedir.

Fosfomisin, hücre duvar sentezinin ilk basamak enzimi olan fosfoenolpirüvat transferazı inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Metisiline dirençli *S. aureus,* glikopeptide duyarlı veya dirençli enterokoklar ve çok sayıda gram negatif bakteri başta olmak üzere geniş bir antibakteriyel spektruma sahiptir (78). Ancak *Staphylococcus saprophyticus, Stenotrophomonas maltophilia, Mycobacterium tuberculosis, Burkholderia cepacia, Acinetobacter spp., Staphylococcus capitis ve Pseudomonas spp.* fosfomisine doğal dirençlidir (79). Mevcut antibiyotikler arasında moleküler kütlesi en düşük (138Da) olan antibiyotiktir. Bu sayede serum, yumuşak dokular, akciğer, kemik, beyin omurilik sıvısı gibi alanlarda anlamlı konsantrasyonlara ulaşarak dokulara iyi bir şekilde dağılır. İdrarla değişmeden atılan hidrofilik bir ajandır.

Fosfomisin kalsiyum ve fosfomisin-trometamol olmak üzere iki oral formu vardır. Fosfomisin-trometamol özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan monofazik suda çözünür bir fosfomisin tuzudur (80). İv olarak fosfomisin disodyum şeklinde kullanılır. Bu durum özellikle kalp yetmezliği olan veya hemodiyalize giren hastalar başta olmak üzere hipernatremi nedeniyle kullanımı sınırlandırabilir (81).

İn vitro olarak fosfomisin nozokomiyal CRE enfeksiyonlarında oldukça etkili bulunmuştur. Bu nedenle bu enfeksiyonlar için potansiyel bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte fosfomisin monoterapisi ile direnç gelişme riski yüksektir. Kombinasyon tedavilerinin fosfomisine direnç gelişmesini önlediği saptanmıştır. Ayrıca sinerji çalışmalarında da imipenem, meropenem, doripenem, kolistin ve tigesiklin ile değişen oranlarda sinerji saptanmış, antagonizma görülmemiştir. Bu nedenle fosfomisin tek başına kullanılmamalı, kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmalıdır (82, 83).

Fosfomisin, hücre duvarı sentezinin ilk enzimatik adımını inhibe ederken, beta laktam antibiyotikler sentezin son aşamasını inhibe etmektedir. Birlikte kullanıldıklarında, hücre duvarı sentezinin her iki aşaması da etkilendiği için bakterilerin hücre duvar oluşumunu engellemekte başarı şansını artırabilir. Ayrıca fosfomisinin PBP'lerin aktivitesini değiştirme özelliği fosfomisin ve β-laktam antibiyotikleri arasındaki sinerjistik etkinin nedeni olabilir (84).

Bakterilerde fosfomisin direncinden sorumlu 3 mekanizma vardır. İkisi kromozomal, biri plazmid kökenlidir. Fosfomisine direnç sıklıkla kromozomal olarak kodlanmış transport sistemlerinin inaktivasyonu veya antibiyotik hedefi olan Mur A enziminin inaktivasyonu ile gerçekleşir. Daha az sıklıkla plazmidlerce kodlanan fosfomisin modifiye edici enzimler sebebiyle oluşmaktadır. Bu enzimler FosA, FosB ve FosX'tir (85).

2.3.4. Seftazidim-Avibaktam

Klasik β-laktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, tazobaktam ve sulbaktam), β-laktamazların birçok önemli grubuna karşı aktiviteye sahip değildir ve MDR patojenlerine karşı sıklıkla etkisizdir. Bu nedenle yeni β-laktamaz inhibitörleri geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Bunlardan biri 2003 yılında raporlanan avibaktamdır. Avibaktam Ambler sınıf A (GSBL, KPC), sınıf C (AmpC) ve bazı

sınıf D (OXA-48) enzimlerine karşı aktivite göstermesi ile klasik β-laktamaz inhibitörlerinden çok daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Ancak tek başına antimikrobiyal etkisi yoktur (10, 86, 87).

Seftazidim, *Pseudomonas aeruginosa* dahil gram pozitif koklara ve gram negatif basillere karşı geniş spektrumlu aktivite gösterdiği için 1980'lerde klinik kullanıma sunulan üçüncü kuşak bir sefalosporindir. Etkisini diğer β-laktam antibiyotikler gibi PBP'ye bağlanarak gösterir. Böylece hücre duvarı sentezi sırasında peptidoglikan çapraz bağlanmasını inhibe ederek bakteriyel hücre lizisine ve ölümüne neden olur (86).

Üçüncü kuşak sefalosporin olan seftazidim ve yeni nesil β-laktamaz inhibitörü olan avibaktam birleştirilerek oluşturulan CAZ-AVI, CRE ve karbapenem dirençli *P. aeruginosa* (CRPA) dahil olmak üzere ÇİD gram negatif organizmaların tedavisinde kullanılan bir β-laktam/β-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur (88). Seftazidimin diğer sefalosporinlere benzer özelliklerine ek olarak avibaktam, β-laktamaz aktif merkezine ait serin kalıntıları ile tersinir bir kovalent bağ oluşturur ve bu da ona β-laktamazlara (KPC-2, KPC-3 veya OXA-48'e) karşı uzun süreli stabilite sağlar. Bu tersinir özellik, avibaktamın başka bir β-laktamazı etkisiz hale getirmek için geri dönüşüme uğramasına olanak tanıyan eşsiz bir özelliktir. Ancak MBL (IMP, VIM, NDM) üreten patojenlere karşı aktif bölgelerinin serin içermeyen özelliklerinden dolayı etkili değildir (89).

CRE ve CRPA'ya karşı oldukça etkilidir. Ancak *Acinetobacter spp*. ve *Stenotrophomonas maltophilia* genellikle seftazidim-avibaktama duyarlı değildir. Seftazidim-avibaktamın gram pozitif bakterilerin çoğuna ve anaeroblara karşı in vitro aktivitesi çok sınırlıdır.

CAZ-AVI; 2 gram seftazidim, 0,5 gram avibaktam içermekte olup, 4:1 oranında formüle edilmiştir. Tüm endikasyonlarda CAZ-AVI, 2 saatlik İv infüzyon olarak her 8 saatte bir 2,5 g dozajda (yani seftazidim 2 g ve avibaktam 0,5 g) uygulanmaktadır. Kreatinin klirensi 50 altında doz azaltılması gerekmektedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz azaltılmasına gerek yoktur. Vücutta büyük oranda metabolize olmadan, öncelikle idrarla değişmeden elimine edilmektedir (10, 90).

CAZ-AVI, 2015 yılında FDA ve 2016 yılında Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency-EMA) tarafından komplike intraabdominal enfeksiyonlar, komplike idrar yolu enfeksiyonları ve hastane kaynaklı pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni gibi enfeksiyonlar için onaylanmıştır (91). Onay almasından bu yana kullanımında ki küresel artış, direnç sorunlarını da beraberinde getirmiştir. CAZ-AVI direnci kademeli olarak artmaktadır ve yeni CAZ-AVI dirençli suşlar sıklıkla rapor edilmektedir (92). Gram negatif suşlar, üç şekilde CAZ-AVI'ye direnç geliştirebilir. Bu mekanizmalar antibiyotiklerin inaktivasyonuna neden olan enzimatik direnç, antibiyotik hedefinin kimyasal modifikasyonu ve hücre geçirgenliğindeki veya akış pompalarının ekspresyonundaki değişikliklerdir. CAZ-AVI'ye direncin en yaygın nedeni inaktivasyonuna neden olan enzimatik dirençtir (87).

2.3.5. Tigesiklin

Tigesiklin gram pozitif ve gram negatif bakteriyel enfeksiyonlar üzerinde etkili, MDR enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilen tetrasiklin grubundan bir antimikrobiyal ajandır. Glisilsiklinler, tetrasiklinlerin semi-sentetik analoglarıdır. Tigesiklin glisilsiklin sınıfın ilk üyesidir. Parenteral uygulanır. 2005 yılında FDA tarafından onaylanmıştır, ancak 2010 yılında yine FDA tarafından ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanmanın mortalite riskini önemli ölçüde artırdığı konusunda bir uyarı yayınlandı. Komplike yumuşak doku enfeksiyonları, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, toplum kaynaklı pnömoniler olmak üzere üç endikasyonda monoterapi şeklinde kullanımı onay almıştır. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler, atipik bakteriler ve anaeroplar dahil olmak üzere geniş bir etki spektrumuna sahip olan tigesiklin; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*, vankomisine dirençli *enterokoklar* (VRE), GSBL veya karbapenemaz üreten *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi ÇİD bakterilere karşı antimikrobiyal etkinlik göstermektedir (93). Tigesiklinler CRE ve karbapenem dirençli *A. baumanii*'ye (CRAB) karşı aktivite gösterir ancak CRPA'ya karşı aktivite göstermez. Çünkü *P. aeruginosa* tigesikline doğal dirençlidir. Diğer doğal dirençli olduğu bakteriler *Morganella morganii, Providendica spp.* ve *Proteus mirabilis*'tir.

Günümüzde özellikle CRE olmak üzere MDR bakteriyel patojenlere karşı tigesiklinin kolistin, karbapenemler veya aminoglikozidlerle kombinasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır (94, 95).

2.3.6. Aminoglikozitler

Aminoglikozitler, bakteriyel 30S ribozomal alt birimini inhibe ederek protein sentez inhibisyonu yapan, konsantrasyon bağımlı, bakterisidal ajanlardır. Aminoglikozitler içinde streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, netilmisin, tobramisin ve amikasin yer almaktadır. Son yıllarda karbapenem dirençli gram negatif basillerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bunun en önemli nedeni karbapenemazlardan etkilenmemeleridir. Ancak bazı durumlar aminoglikozit kullanımını kısıtlamaktadır. Bunlar nefrotoksisite-ototoksisite yan etkisi, azalmış akciğer konsantrasyonu ve artan direnç oranlarıdır. Yapılan çalışmalarda günde bir kez şeklinde doz uygulanmasının nefrotoksisite riskini azalttığı ve inhaler kullanımının da akciğer konsantrasyonunu artırarak sistemik toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir. Özellikle kistik fibrozis hastalarında *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı akciğer enfeksiyonlarında inhale tobramisin kullanılmaktadır (95,96). Aminoglikozitlere direnç farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Bunlar aminoglikozitlerin enzimatik modifikasyonu ve inaktivasyonu, effluks pompasının aktivitesinin artması, hücre membranının geçirgenliğinin azalması, ribozomal alt birim modifikasyonudur (97). En önemli direnç mekanizması kromozomal ya da plazmid üzerinden taşınan aminoglikozit değiştirici enzimlerdir. Bunlar arasında fosfotransferazlar, asetiltransferazlar, nükleotidiltransferazlar yer almaktadır (98). Aminoglikozit direnç mekanizmalarını aşmak ve böylece MDR patojenlere karşı etkinliği sürdürmek için yeni nesil aminoglikozit olan plazomisin geliştirilmiştir (96, 99).

2.4. Karbepenem Dirençli Bakteri Enfeksiyonlarında Tedavi Seçenekleri:

CRE enfeksiyonlarının tedavisinde Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzları güncel önerilerine bakıldığında CAZ-AVI, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam ve sefiderokol gibi yeni geliştirilen antibiyotiklerin basit üriner sistem enfeksiyonları dışındaki diğer enfeksiyonlarda ilk

tedavi seçeneği olarak önerildiği görülmektedir. Eğer enzim türü biliniyorsa enzim türüne göre tedavi düzenlenmesi önerilmiştir. MBL pozitif ise CAZ-AVI ve aztreonam kombinasyonu veya sefiderokol monoterapisi, OXA-48 pozitifse tek başına CAZ-AVI, KPC pozitif ise CAZ-AVI veya meropenem-vaborbaktam önerilmektedir. Ülkemizde bu antibiyotiklerden sadece CAZ-AVI bulunmaktadır. Karbapenemler, fosfomisin, trimetoprim-sulfametoksazol, polimiksinler ve aminoglikozidler ise eski antibiyotikler olarak isimlendirilmektedir (18, 100-102).

CRE enfeksiyonlarının tedavisinde güncel kılavuzlarda ilk seçenek olarak yeni geliştirilen antimikrobiyaller önerilse de yeni ilaçlara ulaşmanın mümkün olmadığı, ilaçların tolere edilemediği veya direnç geliştiği durumlarda eski antibiyotiklerle tedavi dışında seçenek kalmamakta, eski antibiyotikler ve kombinasyonları gündeme gelmektedir (18). Kombinasyon tedavileri spektrumu genişletmek, iki antibiyotik arasında gözlenen sinerjistik etkiden yararlanarak terapötik etkinliği artırmak ve tedavi sırasında direnç gelişimini önlemek gibi amaçlarla kullanılmaktadır. CRE'nin neden olduğu enfeksiyonlarda eski antibiyotiklerin kullanıldığı çalışmalarda kombinasyon tedavilerinin monoterapiden daha etkili olduğu görülmüştür (103). Kombinasyon tedavilerinde meropenem/kolistin, meropenem/fosfomisin, meropenem/tigesiklin, tigesiklin/fosfomisin, tigesiklin/kolistin veya meropenem/aminoglikozit sıklıkla kullanılmaktadır (9, 95). Kolistin, tigesiklin kombinasyonlarında tedavi sırasında kolistine daha az direnç geliştiği gösterilmiştir (104). Karbapenem dirençli, kolistin duyarlı *K. pneumoniae* enfeksiyonlarında eğer meropenem minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)≤8 mg/L ise meropenem ile polimiksin, meropenem ile fosfomisin ya da tigesiklin kombinasyonu önerilmektedir. Meropenem MİK >8 mg/L ise polimiksin ile tigesiklin, polimiksin ile fosfomisin, tigesiklin ile aminoglikozit kombinasyonları önerilmiştir (100). Karbapenem ve kolistin dirençli *K. pneumoniae* bakteriyemi tedavisinde önerilen ilk seçenek CAZ-AVI olmakla birlikte, eğer meropenem MİK ≤ 16 mg/L ise yüksek doz meropenemin uzamış infüzyonu ile gentamisin veya fosfomisin kombinasyonu veya meropenem, gentamisin, fosfomisin üçlü kullanımı da alternatif seçenektir. Eğer CAZ-AVI direnci varsa fosfomisin ve gentamisin kombinasyonu kullanılabilir. Nozokomiyal pnömoni ve Ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tedavisinde ilk seçenek yine CAZ-AVI olmakla birlikte, eğer

meropenem MİK≤16 mg/L ise, yüksek doz meropenemin uzamış infüzyonu ile fosfomisin kombinasyonu alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir (105). PDR etkenlerin tedavisinde en düşük MİK düzeylerine sahip antibiyotiklerin kombinasyonu fayda sağlayabilir (100).

Seftolozan-tazobaktam CRPA'ya karşı muhtemelen en güçlü invitro aktiviteye sahip, CRE'ye karşı etkili olmayan yeni bir β-laktam/β-laktamaz inhibitörüdür. Sefiderokol, üçüncü pozisyon yan zincirinde serbest demiri şelatlayan yeni bir siderofor 5. kuşak bir sefalosporindir. KPC ve VIM üreten *Enterobacteriaceae*, MBL üreten *P. aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia ve* OXA tipi β-laktamaz üreten *A. baumannii* dahil olmak üzere dirençli gram negatif basiller üzerinde etkilidir (95).

Seftolozan-tazobaktam, CAZ-AVI ve imipenem-silastatin-relebaktam monoterapisi, *DTR- P.aeruginosa'nın* neden olduğu idrar yolu dışı enfeksiyonların tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir (102).

2.5. Türkiye ve Dünya'da Gram Negatif Bakteri Direncinin Güncel Durumu ve Epidemiyolojisi

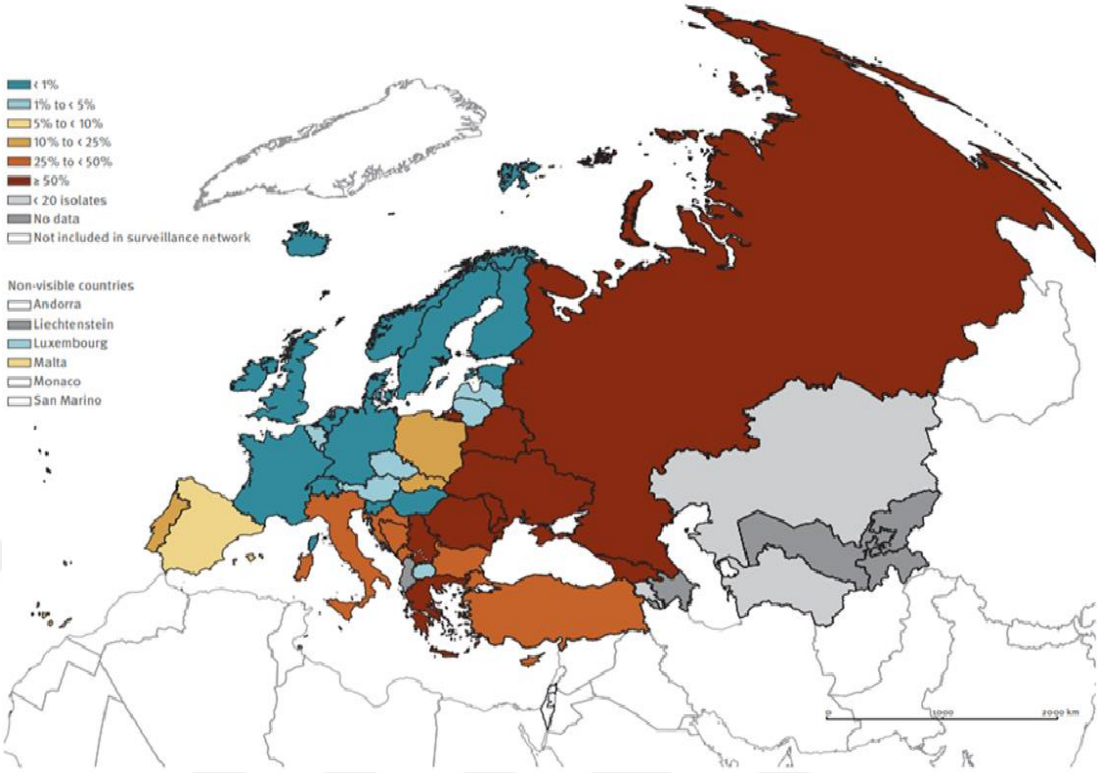
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2017 yılında, yeni antibiyotiklerle ilgili çalışmalara rehberlik etmek amacıyla, acilen yeni antimikrobiyal gelişmelere ihtiyaç duyulan patojenlerin listesini yayınlandı ve önceliklerine göre kritik, yüksek ve orta riskli olarak gruplandırıldı. Bu listede ESCAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter* türleri) patojenleri "öncelikli patojen" olarak belirlenmiştir (38, 106).

Dünya genelinde, 2019 yılında gerçekleşen yaklaşık 5 milyon ölümün 1.27 milyonunun bakteriyel AMR'ye bağlı olduğu bildirilmiştir (6). DSÖ Küresel Antimikrobiyal Direnç Sürveyans sistemi [Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS)] raporuna göre, 2018 yılında 66 ülkede ve bölgede doğrulanmış 2.164.568 hastada antibiyotik direnci görülmüştür (107).

Küresel antimikrobiyal sürveyans programları, öncelikli patojen olarak belirlenen bu etkenlerin ortaya çıkışını ve yayılmasını anlamamızda önemli bir rol

oynamaktadır (108). Ülkemizde 2011 yılında Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS) kurulmuştur. Türkiye 2013 yılında Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance (CAESAR) ve 2015 yılında GLASS sürveyans sistemlerine dahil olmuştur. 2016 yılından sonra UAMDSS verileri ayrı bir rapor olarak yayınlanmamış olup CAESAR verileri içerisinde sunulmuştur. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC) tarafından yürütülen EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) ve DSÖ Avrupa Bölge Ofisi tarafından yürütülen CAESAR-Net Ağları 2022 yılından itibaren birleştirilerek veriler tek bir raporda birleştirilmiştir. CAESAR'a toplam 16 ülke, EARS-Net'e ise Avrupa Birliği'ndeki (AB) tüm ülkeler ve Avrupa Ekonomi Alanı'ndan (European Economic Area - AEA) (İzlanda ve Norveç) iki ülke dahil olmak üzere toplam 29 ülke veri bildirmektedir (109).

DSÖ'ye bağlı CAESAR sürveyans sisteminin 2023 yılında yayımlanan ve 45 ülkenin 2021 antimikrobiyal direnç verilerini içeren raporda, Türkiye'de izole edilen *K. pneumoniae*'ların genel sayı ve karbapenem direnci son beş yılda artma eğilimindedir. *K. pneumoniae*'ların karbapenem direnci; 2017 yılında 3165 izolatta %32,5 iken, 2021 yılında 4421 izolatta %49,1 olarak saptanmıştır. *K. pneumoniae'*ların karbapenem direnci Avrupa ortalaması ise 2017 yılında %7.1 iken, 2021 yılında %11.7 saptanmıştır. Yine aynı raporda *K. pneumoniae*'da karbapenem direnci yüzdesi; 15 ülkede % 25'e eşit veya daha fazla, 8 ülkede ise % 50'ye eşit veya daha fazla olarak görülmüştür (110) (Şekil 1.).



Şekil 1. *K. pneumoniae* izolatlarının karbapenem direncinin ülke ve bölgelere göre yüzdesi, 2021 (CAESAR) (110)

Karbapenem dirençli gram negatif basiller oldukça bulaşıcıdır ve YBÜ'lerde salgınlara neden olurlar. Karbapenem direncine neden olan başlıca 3 karbapenemaz KPC, OXA-48 ve NDM'dir. KPC ilk kez 1996 yılında ABD'de bildirilmiş olup dünya genelinde görülen en yaygın karbapenemazdır (52). İlk yayınlandığından bu yana hızla yayılmış olup, Yunanistan ve İtalya gibi bazı Avrupa ülkelerinde, ABD, İsrail, Latin Amerika'da endemik hale gelmiştir. CRE prevelansının yüksek olduğu ülkelere seyahatler direncin yayılmasında önemlidir. Karbapenemaz genlerini taşıyan en yaygın *Enterobacteriaceae* türleri *K. pneumoniae'dir (111).*

OXA-48 ise ilk olarak 2001 yılında Türkiye'de *K. pneumoniae*'da izole edilmiştir. Ülkemizde 2004'ten beri endemik hale gelmiş, daha sonra Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Avrupa'daki birçok ülkeden rapor edilmeye başlanmıştır. Ancak 2006 yılından sonra ise OXA-48 içeren *K. pneumoniae*'ye bağlı hastane epidemileri görülmeye başlanmıştır. Türkiye'den yapılmış ve 2022 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada 187 kan dolaşım sistemi enfeksiyonuna neden olan *Klebsiella*

suşlarında OXA-48 tek başına %75 oranında izlenirken, OXA-48 /NDM birlikte %16 olarak tespit edilmiştir (112). Çok merkezli yürütülen ve 509 izolat ile yapılan başka bir çalışmada OXA 48'in (%52) halen ülkemizde görülen baskın karbapenemaz enzimi olmasına karşın, NDM-1 (%15) oranının da artmakta olduğu gösterilmiştir (113).

Enterobacteriaceae suşlarında yaygın görülen MBL'ler; VIM, IMP ve NDM enzimleridir. En yaygın görülenler VIM ve IMP'dir. Ancak son zamanlarda NDM sıklığı da artmaktadır. IMP İlk olarak Japonya'da *Serratia marcescens*'de tespit edilmiştir. Ardından Tayvan, Singapur, Kore, Hong Kong, Çin, Brezilya ve Kolombiya'da da görülmüştür. Günümüzde Japonya ve Tayvan'da endemik olmakla birlikte tüm dünyada yaygındır. VIM ilk olarak İtalya'da saptanmıştır ve 2008 yılında ise Hindistan, Yeni Delhi'de NDM saptanmıştır (107, 111).

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Dahiliye, Genel Cerrahi, Anestezi ve Reanimasyon , Beyin ve Sinir Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları YBÜ'de 1 Haziran 2021-31 Ağustos 2024 tarihleri arasında yatan ve kanıtlanmış ÇİD gram negatif bakterilerin etken olduğu hastane enfeksiyonu gelişen hastalar dahil edilmiştir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Kontrol Kurulu sürveyans kayıtlarından hastane enfeksiyonu tanısı alan hastalar retrospektif olarak taranmıştır.

Hastane kaynaklı enfeksiyon tanısı Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tanı kriterlerine göre konulmuştur. ÇİD ise, standart bir tanımla Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) kriterlerine göre yapılmıştır. Her hasta için sadece ÇİD gram negatif bakteri izolatlarının ilk epizodu dikkate alınmıştır. Sürveyans verilerinden alınan tüm bilgiler, YBÜ'de ÇİD gram negatif bakteri kültürü pozitif olan tüm hastaların demografik ve klinik değişkenlerini belirlemek için kullanılmıştır. Toplanılan veriler oluşturulan hasta formlarına kaydedilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri kadın ve erkek hastalar
- 3. basamak YBÜ'de takip edilen hastalar
- ÇİD gram negatif bakterilere bağlı hastane enfeksiyonu gelişen hastalar
- Etkene yönelikCAZ-AVI, meropenem, kolistin, fosfomisin monoterapi veya kombine tedavilerini alan hastalar
- Etkene yönelik başlanan tedavisi en az 7 gün devam eden hastalar

- Kanıtlanmış ÇİD *Enterobacterales* veya *Pseudomonas spp.* üremeleri olan hastalar
- Mikrobiyolojik üremeleri kolonizasyon olmayıp etken olarak kabul edilen hastalar

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı ve 100 yaş üstü hastalar
- Mikrobiyolojik üremeleri kolonizasyon olarak değerlendirilen hastalar
- Etkene yönelik tedavi süresi 7 günden az olan hastalar
- Gebeler
- 2. basamak YBÜ'de takip edilen hastalar

3.3. Tanımlamalar

Çoklu ilaca dirençli (MDR-multidrug-resistant):

Üç veya daha çok antibiyotik grubundan en az birer ilaca dirençli etkenler olarak tanımlandı (40).

Yaygın ilaca dirençli (XDR-extensively drug resistant):

Bir iki grup haricinde hemen hemen tüm antibiyotik gruplarında en az bir ilaca dirençli etkenler olarak tanımlandı (40).

Tüm ilaçlara direnç (PDR-pan resistant):

Tüm antibiyotiklere dirençli etkenler olarak tanımlandı (40).

Klinik Yanıt:

Hastanın enfeksiyon kliniğinde iyileşme görülmesi ve laboratuar parametrelerinin (lökosit sayısı, C-reaktif protein, prokalsitonin) gerilemesi olarak tanımlandı. Yeterli süre antimikrobiyal tedaviye rağmen klinik iyileşmenin görülmemesi ve C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PROC) yanıtı alınamaması klinik başarısızlık olarak kaydedildi. CRP ve PROC yanıtı tedavinin 7. gününde %50'den fazla gerileme olması klinik başarı olarak belirlendi (114, 115).

Mikrobiyolojik Yanıt:

Tedavi başlandıktan sonraki 7. ve 14. günlerinde alınan kültürlerde üreme olmaması mikrobiyolojik yanıt olarak tanımlanırken, üremelerin devam etmesi mikrobiyolojik yanıtsızlık olarak tanımlandı. Hastaların bazılarından farklı sebeplerden dolayı kontrol kültür alınmadığı görüldü. Bu nedenle bu hastalarda 7. veya 14. günlerdeki mikrobiyolojik yanıt değerlendirmesi tam olarak yapılamadı. Kontrol kültür alınan hastalar kendi içinde değerlendirildi.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) Skoru:

YBÜ'lerde hastaların kabul anında mortaliteyi azaltmak ve zamanında önlem almak için risk faktörlerini analiz etmeye yönelik çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. APACHE II skoru, mortalite tahmini ve hastalık şiddetini belirlemek için yaygın olarak kullanılan skorlama sistemlerinden biridir (116). Yaş, vücut sıcaklığı, ortalama arteriyal basınç, kalp hızı, solunum sayısı, arter kan gazı ph değeri, parsiyel arteriyel oksijen basıncı, serum sodyum düzeyi, serum potasyum düzeyi, akut böbrek hasarı olup olmadığı, kronik hastalık varlığı, serum kreatinin değeri, beyaz küre sayısı, Glaskow Koma Skalası parametrelerini içermektedir. Alınan puan ne kadar yüksek ise hastalığın şiddeti ve mortalite o kadar yüksektir. Bu çalışmada altta yatan hastalığın şiddeti hastanın YBÜ'ne kabulünün ilk 24 saatinde hesaplanan APACHE II skoru ile belirlendi.

7, 14 ve 28 Günlük Mortalite

Hastanın YBÜ yatışından itibaren 7.,14. ve 28. gün mortalite gelişip gelişmediği kaydedildi. Antimikrobiyal tedavi başlangıcından itibaren kaç gün içinde ölüm gerçekleştiği ayrıca kaydedildi.

Monomikrobiyal Üreme:

Eş zamanlı olarak birden fazla vücut bölgesinden alınan kültürlerden bir veya daha fazlasında aynı mikroorganizma üremesi olması durumunda monomikrobiyal üreme olarak tanımlandı. Alınan bu örnekler endotrakeal aspirat (ETA), kan, kateter ve idrar örnekleriydi. Örneğin aynı mikroorganizma hem kan hem idrarda ürediyse ve ikisinde de etken kabul edildiyse monomikrobiyal üreme olarak kaydedildi.

Polimikrobiyal Üreme:

Eş zamanlı olarak farklı vücüt bölgesinden (ETA, kan, kateter, idrar vs) alınan kültürlerde birden fazla mikroorganizma üremesi durumunda eğer etken kabul edildiyse polimikrobiyal üreme olarak tanımlandı.

3.4. Verilerin toplanması ve Çalışma Grupları :

Bu çalışmada 3.basamak YBÜ'de takip edilen hastaların verileri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Kontrol Kurulu sürveyans kayıtlarından ve Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden (HBYS) retrospektif olarak taranarak elde edilmiştir. 1 Haziran 2021-31 Ağustos 2024 tarihleri arasında 3.basamak YBÜ'de takip edilen ve hastane enfeksiyonu gelişen hastalar taranmış ve çalışma kriterlerini sağlayan hastalar dahil edilmiştir.

Bu çalışma Kolistin/Meropenem (COL/MER), Fosfomisin/Meropenem (FOS/MER), Kolistin/ Fosfomisin(COL/FOS) kombinasyon tedavileri alan hastalar ve CAZ-AVI monoterapisi alan hastalar olmak üzere toplam dört gruptan oluşmaktadır.

3.5. Çalışma planı

Hastaların demografik özellikleri olarak yaş, cinsiyet ve komorbiditeleri kaydedildi. Komorbiditeler içinde diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, nörolojik hastalıklar, maligniteler (solid organ ve hematolojik) ve travma yer aldı. Hastanın takip edildiği YBÜ'leri ve YBÜ öncesi takip edildiği klinikler kaydedildi. YBÜ'ye yatış sebebi olan hastalıklar yatış tanısı olarak kaydedildi. Yatış tanıları nörolojik hastalıklar, serebrovasküler olaylar (intrakranial kanamalar, serebrovasküler hastalık), gastrointestinal hastalıklar, kardiyak nedenler, pulmoner nedenler, travmalar, postoperatif takip amacıyla YBÜ'ye kabul edilen hastalar, diğer (intoksikasyonlar, alerjik hastalıklar, doğum komplikasyonları vs) ve enfeksiyon hastalıkları olarak gruplandırıldı. Enfeksiyon Hastalıkları kendi içinde sepsis, intraabdominal enfeksiyonlar, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları,

yumuşak doku enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, kateter kaynaklı enfeksiyonlar, bakteriyemi, COVID-19 ve diğer olarak gruplandırıldı.

Toplam hastane yatış süresi, YBÜ yatış süresi ve yoğun bakım yatışının kaçıncı gününde enfeksiyon geliştiği kaydedildi. YBÜ'ne yatış anındaki ilk 24 saat içinde APACHE II skoru hesaplandı.

ÇİD gram negatif bakteri enfeksiyonu gelişmesini predispoze eden risk faktörleri olarak; YBÜ yatışı süresince gerçekleştirilen invaziv girişimler (entübasyon, trakeostomi açılması, santral venöz kateter ve arter açılması,üriner kateterizasyon, perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) açılması, operasyon, drenaj kateterleri, hemodiyaliz), enfeksiyon tanısı öncesi antibiyotik kullanımı ve rektal *K. pneumoniae* kolonizasyonu olup olmadığı kaydedildi.

Enfeksiyon tanısı, üreyen patojen, antibiyotik duyarlılıkları, monomikrobiyal ve polimikrobiyal üremeler kaydedildi. Antibiyotik duyarlılıkları ile birlikte, GSBL sonuçları antibiyotik duyarlılıklarının taranması sırasında kaydedildi. Enfeksiyon tanıları pnömoni (nozokomiyal pnömoni, VİP), bakteriyemi, kateter ilişkili enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonu, intraabdominal enfeksiyonlar, cerrahi alan enfeksiyonları, yumuşak doku enfeksiyonları, SSS enfeksiyonları ve diğer (ampiyem, PEG yerinde akıntı, protez enfeksiyonu, osteomyelit vs) olarak gruplandırıldı. Eşlik eden üremelerin neden olduğu ek tedavi endikasyonları da aynı şekilde gruplandırıldı.

Laboratuar parametrelerinden C-reaktif protein, prokalsitonin, lökosit sayısı, kreatin, kan üre azotu (BUN), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) antimikrobiyal tedavi başlangıcının 1, 7, 14 ve 28. günlerinde otomasyon sisteminde olduğu kadarıyla kaydedildi.

Hastaların hangi antimikrobiyal tedavi protokolünü aldıkları, tanı aldıktan ne kadar süre sonra tedaviye başlandığı, antimikrobiyal tedavi süresi kaydedildi.

7. ve 14. günlerde mikrobiyolojik ve klinik yanıt değerlendirildi. Mikrobiyolojik yanıt polimikrobiyal üremelerde izole edilen her mikroorganizma için değerlendirildi.

Yoğun bakım yatışının kaçıncı gününde ve enfeksiyon tanısı sonrası kaçıncı günlerde mortalite gerçekleştiği kaydedildi. YBÜ yatışından itibaren 7, 14, 28. günlerdeki mortalite durumları değerlendirildi.

Sonuç olarak 5 farklı tedavi protokolü uygulanan hastaların (CAZ-AVI monoterapisi ve COL/MER, FOS/MER, COL/FOS kombinasyon tedavileri) klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt ve mortalite durumları karşılaştırılarak bu tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesi planlandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS for Windows sürüm 25.0 (Chicago, IL) ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskall Wallis H Testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında One-Way ANOVA kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar dunn testi ile incelendi. 2 grup karşılaştırmlarda verilerin normal dağılıma uymaması sebebiyle Mann-Whiyney U kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson's chi-kare testi, Fisher Exact Testi ve Monte Carlo düzeltmeli Fisher Exact Testi kullanıldı. Kategorik verilerin gösteriminde frekans ve yüzde kullanıldı. Nicel verilerin gösteriminde ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası sağkalım farklarını değerlendirmek amacıyla Log-Rank testi uygulanmıştır. Ayrıca, erken dönem olaylara duyarlılık açısından Breslow ve orta dönem olaylara duyarlılık açısından Tarone-Ware testleri de raporlanmıştır. Önem düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.

3.7. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan 08.11.2023 tarihli ve 2023/731 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. Basamak YBÜ'de 1 Haziran 2021-31 Ağustos 2024 tarihleri arasında yatan ve kanıtlanmış ÇİD gram negatif bakterilerin etken olduğu hastane enfeksiyonu gelişen 978 hasta taranmış ve çalışma kriterlerini sağlayan 183 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar CAZ-AVI alan 50 hasta, COL/MER alan 50 hasta, COL/FOS alan 51 hasta, FOS/MER alan 32 hasta şeklinde 4 gruba ayrılmıştır.

Dört farklı tedavi grubuna ait demografik verilerin karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur. Grupların yaş ortalamaları şu şekildedir: CAZ-AVI grubunda 57.84 (min-max,23-79), COL/MER grubunda 57.2 (min-max,18-92), COL/FOS grubunda 56.8 (min-max, 19-96) ve FOS/MER grubunda 62.9 (min-max, 19-92). Genel yaş ortalaması ise 58.3 (min-max, 18-96) olarak hesaplanmıştır (p=0.424). Cinsiyet dağılımına bakıldığında, erkek hasta oranının tüm gruplarda kadınlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. CAZ-AVI grubunda 31 (%62), COL/MER grubunda 27 (%54), COL/FOS grubunda 33 (%64.7) ve FOS/MER grubunda 20 (%62.5) erkek hasta bulunmaktadır. Toplamda erkek hasta sayısı 111 (%60.7), kadın hasta sayısı ise 72 (%39.3)'dir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0.714) (Tablo 2).

Tablo 2. Demografik Verilerin Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Grup				Toplam	Test İst.	p
	CAZ-AVI	COL/MER	COL/FOS	FOS/MER			
n (%)	50 (27.3)	50 (27.3)	51 (27.9)	32 (17.5)	183 (100)		
Yaş	57.84 ± 14.41	57.2 ± 17.6	56.8 ± 19.1	62.9 ± 17.7	58.3 ± 17.4	0.936	0.424 [x]
Cinsiyet							
Erkek	31 (62)	27 (54)	33 (64.7)	20 (62.5)	111 (60.7)	1.362	0.714 [y]
Kadın	19 (38)	23 (46)	18 (35.3)	12 (37.5)	72 (39.3)		

[x] One Way Anova; ortalama (SD) [y] Pearson's Chi Kare Testi; n(%)

Çalışmaya dahil edilen 183 hastanın 153 (%83.6)'ünde en az bir komorbidite olduğu görüldü. Komorbidite varlığının gruplar arasında benzer olduğu saptanmıştır: CAZ-AVI grubunda 40 (%80), COL/MER grubunda 40 (%80), COL/FOS grubunda 43 (%84.3) ve FOS/MER grubunda 30 (%93.8), (p=0.345). HT; CAZ-AVI grubunda 20 (%50) hasta ile en yüksek, COL/FOS grubunda 12 (%27.9) hasta ile en düşük oranda olduğu görüldü (p=0.171). Travma öyküsü COL/FOS grubunda 14 (%32.6) iken CAZ-AVI 4 (%10), COL/MER 4 (%10), FOS/MER 6 (%20) olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmasına rağmen multivaryant analizde istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p=0.019) (Tablo 3).

Tablo 3. Komorbidite varlığı ve sebeplerin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup				Toplam n (%)	Test İst.	p
	CAZ-AVI n (%)	COL/MER n (%)	COL/FOS n (%)	FOS/MER n (%)			
Komorbiditesi Olanlar	40 (80)	40 (80)	43 (84.3)	30 (93.8)	153 (83.6)	3.37	0.345[x]
Komorbiditeler							
Diyabetes Mellitus	14 (35)	14 (35)	7 (16.3)	9 (30)	44 (28.8)	4.812	0.192[x]
Hipertansiyon	20 (50)	15 (37.5)	12 (27.9)	9 (30)	56 (36.6)	5.073	0.171[x]
KOAH	2 (5)	7 (17.5)	4 (9.3)	5 (16.7)	18 (11.8)	4.015	0.232[y]
Astım	0 (0)	2 (5)	1 (2.3)	2 (6.7)	5 (3.3)	2.945	0.374[y]
Kronik Böbrek Yetmezliği	7 (17.5)	3 (7.5)	6 (14)	4 (13.3)	20 (13.1)	1.889	0.612[y]
Koroner Arter Hastalığı	14 (35)	8 (20)	10 (23.3)	6 (20)	38 (24.8)	3.148	0.370[x]
Kalp Yetmezliği	0 (0)	1 (2.5)	2 (4.7)	1 (3.3)	4 (2.6)	2.005	0.719[y]
Nörolojik Hastalıklar	13 (32.5)	8 (20)	10 (23.3)	6 (20)	37 (24.2)	2.197	0.543[x]
Solid Maligniteler	13 (32.5)	10 (25)	12 (27.9)	13 (43.3)	48 (31.4)	3.011	0.401[x]
Hematolojik Maligniteler	0 (0)	3 (7.5)	1 (2.3)	2 (6.7)	6 (3.9)	3.751	0.261[y]
Travma	4 (10)	4 (10)	14 (32.6)	6 (20)	28 (18.3)	9.591	**0.019[x]**

[x] Pearson's Chi Kare Testi [y]Monte Carlo düzeltmeli Fisher's Exact Testi

Hastaların takip edildiği YBÜ dağılımları incelendiğinde en sık Dahiliye YBÜ'de (62, %33.9) yatışların olduğu görülmüştür. Gruplar arasında dağılımın benzer olduğu tespit edimiştir. CAZ-AVI 19 (%38), COL/MER 17 (%34), COL/FOS 15 (%29.4), FOS-MER 11 (%34.4) olarak bulunmuştur. Anestezi ve reanimasyon YBÜ (42, %23) ikinci sırada yer almıştır. Gruplar arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark saptanmamıştır (p>0.05). Hastaların YBÜ dağılımları gruplar arasında dengeli olup, tedavi protokollerinin karşılaştırılması için uygun bir dağılım göstermiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların takip edildiği yoğun bakım ünitelerine göre tedavi gruplarının karşılaştırılması

	Grup						
	CAZ-AVI n (%)	COL/MER n (%)	COL/FOS n (%)	FOS/MER n (%)	Toplam n (%)	Test İst.	p[x]
Dahiliye	19 (38)	17 (34)	15 (29.4)	11 (34.4)	62 (33.9)	5.697	0.941
Genel Cerrahi	7 (14)	5 (10)	3 (5.9)	4 (12.5)	19 (10.4)		
Anestezi ve Reanimasyon	10 (20)	10 (20)	15 (29.4)	7 (21.9)	42 (23)		
Beyin ve Sinir Cerrahisi	9 (18)	14 (28)	12 (23.5)	6 (18.8)	41 (22.4)		
Göğüs Hastalıkları	5 (10)	4 (8)	6 (11.8)	4 (12.5)	19 (10.4)		

[x]Monte Carlo düzeltmeli Fisher's Exact Testi

Hastaların YBÜ yatış nedenleri incelendiğinde 63 (%34.4) hastanın enfeksiyöz nedenler ile, 120 (%65.6) hastanın ise enfeksiyon dışı nedenlerle yatırıldığı görülmüştür. Enfeksiyöz nedenli yatış oranları gruplar arasında benzer dağılım göstermiş olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.304) (Tablo 5). Enfeksiyöz nedenli yatışlarda en sık nedenin bakteriyemi (16, %25.4) olduğu tespit edilmiştir. (p=0.556) (Tablo 5).

Tablo 5. Yoğun bakım ünitesine yatış nedenlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup				Toplam n (%)	Test İst.	p
	CAZ-AVI n (%)	COL/MER n (%)	COL/FOS n (%)	FOS/MER n (%)			
Yoğun Bakım Ünitesi Yatış Tanısı							
Enfeksiyöz Nedenler	22 (44)	13 (26)	17 (33.3)	11 (34.4)	63 (34.4)	3.63	0.304[x]
Enfeksiyon Dışı Nedenler	28 (56)	37 (74)	34 (66.7)	21 (65.6)	120 (65.6)		
Enfeksiyöz Nedenler							
Bakteriyemi	2 (9.1)	6 (46.2)	4 (23.5)	4 (36.4)	16 (25.4)	18.813	0.556[y]
Üriner Sistem Enfeksiyonu	5 (22.7)	1 (7.7)	0 (0)	1 (9.1)	7 (11.1)		
Solunum Sistemi Enfeksiyonu	6 (27.3)	2 (15.4)	3 (17.6)	3 (27.3)	14 (22.2)		
Yumuşak Doku Enfeksiyonları	2 (9.1)	0 (0)	2 (11.8)	1 (9.1)	5 (7.9)		
İntraabdominal Enfeksiyonlar	2 (9.1)	3 (23.1)	2 (11.8)	1 (9.1)	8 (12.7)		
Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu	1 (4.5)	0 (0)	2 (11.8)	0 (0)	3 (4.8)		
COVID-19 Enfeksiyonu	3 (13.6)	1 (7.7)	4 (23.5)	1 (9.1)	9 (14.3)		
Diğer	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.6)		

[x] Pearson's Chi Kare Testi [y]Monte Carlo düzeltmeli Fisher's Exact Testi

Toplam yatış süresi genel ortalaması 44 (min-max,7-316) gündür (p=0.923) (Tablo 5). Yoğun bakım yatış süreleri ortanca değerlerine bakıldığında; CAZ-AVI grubunda 33.5 gün, COL/MER grubunda 36 gün, COL/FOS grubunda 38 gün ve FOS/MER grubunda 37 gün olarak tespit edilmiştir. Ortalama yoğun bakım yatış süresi 37 (min-max, 3-300) gün olarak hesaplanmıştır. CAZ-AVI grubunda yatış süresi diğerlerine göre daha kısa olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p=0.734) (Tablo 6).

Yoğun bakım yatışı sonrası ortalama 19. günde enfeksiyon geliştiği görülmüştür. Grupların ortanca (min-max) değerleri ise şu şekildedir: CAZ-AVI grubunda 19.5 (min-max, 1-87 gün), COL/MER grubunda 17.5 (min-max, 1-74 gün), COL/FOS grubunda 20 (min-max, 1-80 gün) ve FOS/MER grubunda 18.5 (min-max, 1-97 gün). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.896) (Tablo 6). Tedavi süreleri ortalama 11 (min-max, 7-36) gün olup gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur (p=0.06).

Tablo 6. Hastaların toplam yatış ve yoğun bakım yatış süreleri ile yatışının kaçıncı gününde enfeksiyon gelişitiğinin tedavi grupları arasında karşılaştırılması

	Grup						
	CAZ-AVI n (min-max)	COL/MER n (min-max)	COL/FOS n (min-max)	FOS/MER n (min-max)	Total n (min-max)	Test İst.	p [x]
Toplam Yatış Süresi	41 (13 -316)	40.5 (13 - 217)	46 (17 - 202)	44.5 (7 - 135)	44 (7 - 316)	0.481	0.923
YBÜ Yatış Süresi	33.5 (4 - 300)	36 (7 - 217)	38 (5 - 202)	37 (3 - 132)	37 (3 - 300)	1.278	0.734
Yoğun Bakım Yatışının Kaçıncı Gününde Enfeksiyon Geliştiği	19.5 (1 - 87)	17.5 (1 - 74)	20 (1 - 80)	18.5 (1 - 97)	19 (1 - 97)	0.603	0.896
Tedavi süresi	12 (7 - 14)	12 (7 - 34)	10 (7 - 36)	9 (7 - 26)	11 (7 - 36)	7.231	0.065

[x] Kruskal Wallis H Testi; ortanca (Minimum-Maximum)

Çalışmada 183 hastanın risk faktörleri incelendiğinde, entübasyon oranı 159 (%86.9) hasta olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmakla birlikte (p=0.001); COL/MER (48, %96) ve COL/FOS (48, %94.1) gruplarında entübasyon oranları CAZ-AVI (41, %82) ve FOS/MER (22, %68.8) gruplarına göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. FOS/MER grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0.001). Trakeostomi oranı genel olarak %44.8 (n=82) olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.082) (Tablo 7).

Santral venöz kateter kullanımı (176, %96.2), tüm gruplarda yüksek oranda olmakla birlikte (p=0.048); COL/FOS (51, %100) ve FOS/MER (31, %96.9) gruplarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Gruplar arasında multivaryant analizde ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Arteriyel kateter kullanımı da benzer şekilde yüksek oranda (176, %96.2) olup, gruplar arasında anlamlı bir fark göstermiştir (p=0.007). COL/MER (49, %98), COL/FOS (51, %100) ve FOS/MER (32, %100) gruplarında CAZ-AVI grubuna (44, %88) göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Üriner kateter kullanımı (181, %98.9), tüm gruplarda benzer ve yüksek oranda bulunmuştur. Rektal *K. pneumoniae* kolonizasyonu genel olarak 120 (%67.8) hastada gözlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.138) (Tablo 7).

Önceden antibiyotik kullanımı tüm gruplarda yüksek olmakla birlikte (174, %95.1), gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.445). APACHE II skorları incelendiğinde, genel ortalama 11 (min-max, 2-45) olup gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0.07), ancak COL/MER (11.5), COL/FOS (12) ve FOS/MER (12) gruplarında CAZ-AVI grubuna (9) göre daha yüksek eğilim göstermiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Risk faktörlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup				Total n (%)	Test İst.	p
	CAZ-AVI n (%)	COL/MER n (%)	COL/FOS n (%)	FOS/MER n (%)			
Entübasyon	41 (82)[ab]	48 (96)[b]	48 (94.1)[b]	22 (68.8)[a]	159 (86.9)	14.964	**0.001**[x]
Trakeostomi	20 (40)	25 (50)	28 (54.9)	9 (28.1)	82 (44.8)	6.715	0.082[y]
Santral venöz kateter	45 (90)	49 (98)	51 (100)	31 (96.9)	176 (96.2)	6.144	**0.048**[x]
Periferik arteriyel kateter	44 (88)	49 (98)	51 (100)	32 (100)	176 (96.2)	9.046	**0.007**[x]
Üriner kateter	49 (98)	49 (98)	51 (100)	32 (100)	181 (98.9)	1.849	0.702[x]
Operasyon	24 (48)	28 (56)	24 (47.1)	14 (43.8)	90 (49.2)	1.428	0.699[y]
PEG	15 (30)	10 (20)	11 (21.6)	3 (9.4)	39 (21.3)	5.023	0.17[y]
Drenaj							
Dren	7 (14)	12 (24)	5 (9.8)	3 (9.4)	27 (14.8)		
Ekstra Ventriküler Drenaj Kateteri	4 (8)	8 (16)	4 (7.8)	2 (6.3)	18 (9.8)		
Göğüs Tüpü	1 (2)	1 (2)	3 (5.9)	2 (6.3)	7 (3.8)		
Vacuum-Assisted Closure (VAC)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (3.1)	5 (2.7)	25.284	0.211[x]
Ventrikülоperitoneal Şant	0 (0)	1 (2)	2 (3.9)	2 (6.3)	5 (2.7)		
Nefrestomi	2 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (3.1)	3 (1.6)		
Apse Drenaj Kateteri	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (1.1)		
Diğer	4 (8)	1 (2)	0 (0)	1 (3.1)	6 (3.3)		
KP Kolonizasyonu	33 (70.2)	27 (56.3)	39 (78)	21 (65.6)	120 (67.8)	5.51	0.138[y]
VRE Kolonizasyonu	8 (17)	8 (16.7)	1 (2)	1 (3.1)	18 (10.2)	10.119	**0.014**[x]
Önceden Antibiyotik kullanımı	47 (94)	48 (96)	50 (98)	29 (90.6)	174 (95.1)	2.56	0.445[x]
APACHE II Skoru n (min-max)	9 (2 - 29)	11.5 (3 - 45)	12 (4 - 30)	12 (6 - 25)	11 (2 - 45)	7.071	0.07[z]

[x] Monte Carlo düzeltmeli Fisher's Exact Testi; n(%) [y] Pearson's Chi Squared Test; n(%) [a-b] Aynı harfe sahip oranlar arasında fark yoktur. [z] Kruskal Wallis H Testi; ortanca (Minimum-Maximum)

Gruplar arasında en sık alt solunum yolu enfeksiyonu endikasyonuyla tedavi başlanmıştır (%43.7). Bunu sırasıyla bakteriyemi (%19.1), üriner sistem enfeksiyonları (%9.3) ve yumuşak doku enfeksiyonları (%8.2) izlemiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p=0.043) olmakla birlikte multivaryant analizde fark saptanmamıştır. Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik başlanma oranı en yüksek COL/FOS grubunda gözlenmiştir (%52.9). Bu oran CAZ-

AVI grubunda %46, FOS/MER grubunda %40.6 ve COL/MER grubunda %34 olarak bulunmuştur (Tablo 8).

Solunum yolu enfeksiyonları alt başlıkları incelendiğinde, tüm gruplar içerisinde en sık görülen tablo VİP'idi (62, %77.5, *p*=0.029). COL/MER grubunda tüm solunum yolu enfeksiyonlarının VİP olduğu görüldü (%100). COL/FOS, FOS/MER ve CAZ-AVI gruplarında ise sırasıyla %77.8, %69.2 ve %65.2 oranında VİP tespit edilmiştir. COL/MER gurubu ile CAZ-AVI grupları arasında VIP oranlarına bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (*p*=0.029) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalarda antibiyoterapi başlama sebeplerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup					p
	CAZ-AVI n (%)	COL/MER n (%)	COL/FOS n (%)	FOS/MER n (%)	Toplam n (%)	
Solunum Yolu Enfeksiyonu	23 (46)	17 (34)	27 (52.9)	13 (40.6)	80(43.7)	
Bakteriyemi	11 (22)	9 (18)	12 (23.5)	3 (9.4)	35(19.1)	
Yumuşak Doku Enfeksiyonu	2 (4)	6 (12)	4 (7.8)	3 (9.4)	15 (8.2)	
Santral Sinir Sistemi Enfekiyonu	1 (2)	2 (4)	1 (2)	1 (3.1)	5 (2.7)	
Üriner Sistemi Enfeksiyonu	6 (12)	3 (6)	2 (3.9)	6 (18.8)	17 (9.3)	**0.043[x]**
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	3 (6)	1 (2)	2 (3.9)	4 (12.5)	10 (5.5)	
İntraabdominal Enfeksiyon	4 (8)	4 (8)	0 (0)	1 (3.1)	9 (4.9)	
Kateter Enfeksiyonu	0 (0)	7 (14)	1 (2)	1 (3.1)	9 (4.9)	
Diğer	0 (0)	1 (2)	2 (3.9)	0 (0)	3 (1.6)	
Solunum Yolu Enfeksiyonları						
Pnömoni	8 (34.8)[a]	0 (0)[b]	6 (22.2)[a,b]	4 (30.8)[a,b]	18(22.5)	**0.029[x]**
Ventilatör İlişkili Pnömoni	15(65.2)[a]	17 (100)[b]	21 (77.8)[a,b]	9 (69.2)[a,b]	62 (77.5)	

[x] Monte Carlo düzeltmeli Fisher's Exact Testi; n(%) [a-b] Aynı harfe sahip oranlar arasında fark yoktur.

Monomikrobiyal üreme, FOS/MER grubunda 24 (%75) hasta ile en yüksek, COL/MER grubunda ise 30 (%60) hasta ile en düşük oranda görülmüştür. Polimikrobiyal üreme ise COL/MER grubunda 20 (%40) hasta ile en yüksek, FOS/MER grubunda 8 (%25) hasta ile en düşük seviyede tespit edilmiştir. (*p*=0.449) (Tablo 9).

K. pneumoniae en sık karşılaşılan etken olmuştur. CAZ-AVI grubunda 49 (%98) hasta ile en yüksek, COL/MER grubunda ise 40 (%80) hasta ile en düşük oranda saptanmıştır. *Pseudomonas spp*. etken olarak, COL/MER grubunda 8 (%16) hasta ile en fazla görülürken, CAZ-AVI grubunda 1 (%2) hasta ile en az gözlemlenmiştir. *E. coli* ise tüm gruplarda %0-2 gibi düşük oranlarda tespit edilmiştir (*p*=0.096) (Tablo 9).

Tablo 9. Mono/polimikrobiyal üreme ve etkenlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

	Grup				Toplam n (%)	Test İst.	p
	CAZ-AVI n (%)	COL/MER n (%)	COL/FOS n (%)	FOS/MER n (%)			
Monomikrobiyal Üreme	36 (72)	30 (60)	34 (66.7)	24 (75)	124 (67.8)	2.585	0.449
Polimikrobiyal Üreme	14 (28)	20 (40)	17 (33.3)	8 (25)	59 (32.2)		
Etken							
K. pneumoniae	49 (98)	40 (80)	46 (90.2)	29 (90.6)	164 (89.6)	11.596	0.096
P. aeruginosa	1 (2)	8 (16)	2 (3.9)	2 (6.3)	13 (7.1)		
E. coli	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (1.1)		
Enterebacterales spp	0 (0)	1 (2)	2 (3.9)	1 (3.1)	4 (2.2)		

[x] Pearson's Chi Squared Test [y] Monte Carlo düzeltmeli Fisher's Exact Testi; n(%)

K. pneumoniae için en yüksek direnç oranları piperasilin/tazobaktam (%99.4), ertapenem (%99.4), ampisilin (%99.4), seftriakson (%98.1), levofloksasin (%98.1), siprofloksasin (%96.3) ve meropenem (%97.5) antibiyotiklerinde görülmüştür. En düşük direnç oranları ise fosfomisin (%44), CAZ-AVI (%36.4) ve kolistin (%49) antibiyotiklerinde tespit edilmiştir.

P. aeruginosa'da ise piperasilin/tazobaktam (%76.9), levofloksasin (%69.2) ve seftriakson (%84.6) en yüksek direnç gösterilen antibiyotikler olmuştur. Buna karşılık kolistin (%16.7), CAZ-AVI (%50) ve gentamisin (%100) daha düşük direnç oranları göstermiştir.

E.coli izolatları piperasilin/tazobaktam, meropenem, ertapenem, levofloksasin, ampisilin, seftriakson ve siprofloksasin antibiyotiklerine %100 dirençli bulunmuştur. Kolistin ve CAZ-AVI antibiyotiklerine karşı ise direnç görülmemiştir.

***Enterobacter spp.*'de** ise piperasilin/tazobaktam ve ampisilin antibiyotiklerine %100 direnç gözlenirken, seftriaksona %66.7 oranında direnç tespit edilmiştir. Kolistin, fosfomisin ve siprofloksasin antibiyotiklerine karşı direnç oranları %0-25 arasında değişmektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Etken mikroorganizmaların antibiyotik direnç oranları

	COL n (%)	**CAZ-AVI** n (%)	**PİP-TAZ** n (%)	**AN** n (%)	**GM** n (%)	**SXT** n (%)	**MER** n (%)	**FOS** n (%)	**ERT** n (%)	**LEV** n (%)	**AMP** n (%)	**SEF** n (%)	**CIP** n (%)
Klebsiella pneumoniae	76 (49)	45 (36.4)	162 (99.4)	121 (77.1)	108 (67.50)	149 (92)	157 (97.5)	11 (44)	158 (99.4)	155 (98.1)	161 (99.4)	159 (98.1)	156 (96.3)
Pseudomonas aeruginosa	2 (16.7)	1 (50)	10 (76.9)	4 (30.8)	1 (100)	1 (100)	13 (100)	-	1 (100)	9 (69.2)	2 (100)	11 (84.6)	6 (46.2)
E. coli	0 (0)	0 (0)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	2 (100)	2 (100)	-	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
Enterebakterales spp	0 (0)	1 (50)	3 (100)	1 (33.3)	2 (50)	2 (50)	2 (66.7)	0 (0)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (100)	2 (66.7)	1 (25)

*COL: Kolistin, PİP-TAZ: Piperasilin tazobaktam, AN: Amikacin, GM:Gentamicin, SXT: Trimethoprim/sulfamethoxazole MER: Meropenem, FOS: Fosfomisin, ERT: Ertapenem, LEV: Levofloksasin, AMP: Ampicilin, SEF: Seftriakson, CIP: Ciprofloksasin

n(%) ; parantez içinde verilen değerler anbiyogramda çalışılan toplam hastada antibiyotiğe karşı dirençli olanların yüzdesini göstermektedir.

Tablo 11. Laboratuvar değerlerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması

		CAZ-AVI n (%)	COL/MER n (%)	COL/FOS n (%)	FOS/MER n (%)	Toplam n (%)	Test İst.	p
WBC (10^3/µL)	1. Gün	10.57 (2.78 - 28.59)	8.39 (0.75 - 25.66)	10.49 (2.27 - 45.72)	9.19 (1.95 - 21.97)	9.82 (0.75 - 45.72)	5.984	0.200[x]
	7. Gün	9.16 (2.6 - 23.41)	8.565 (1.84 - 26.57)	8.59 (1.33 - 32.73)	8.17 (1.77 - 39.21)	8.98 (1.33 - 39.21)	7.656	0.105 [x]
	14. Gün	9.305 (1.22 - 33.35)	9.855 (2.89 - 37.94)	8.7 (3.69 - 23.51)	7.44 (1.64 - 26.51)	9.01 (1.22 - 37.94)	5.053	0.282 [x]
	28. Gün	8.86 (3.56 - 23.53)	8.02 (0.15 - 35.97)	8.65 (3.21 - 27)	7.25 (3.13 - 19.21)	8.65 (0.15 - 35.97)	3.633	0.458 [x]
CRP (mg/dL)	1. Gün	129 (1.89 - 334)	118.4 (10.97 - 360)	137 (4.08 - 350)	142 (26.54 - 491)	136.87 (1.89 -491)	6.853	0.144 [x]
	7. Gün	48 (3 - 368) [a]	112 (17.47 - 375) [b]	83.27 (4.12 - 397) [ab]	87 (14.72 - 379) [ab]	87 (3 - 397)	16.669	**0.002** [x]
	14. Gün	45.715 (0.45 - 196)	70.92 (8.55 - 291)	67.36 (1.86 - 396)	55.95 (2 - 239)	58.2 (0.45 - 396)	4.757	0.313 [x]
	28. Gün	40.5 (0.52 - 265)	52.67 (0.79 - 313.44)	35 (2.07 - 321)	167.15 (14.37 - 349)	47.27 (0.52 - 349)	8.010	0.091 [x]
PRC (ng/mL)	1. Gün	0.76 (0.02 - 100)	0.735 (0.07 - 100)	0.66 (0.02 - 100)	0.67 (0.09 - 100)	0.705 (0.02 - 100)	1.109	0.893 [x]
	7. Gün	0.33 (0.02 - 100)	0.725 (0.1 - 100)	0.64 (0.02 - 100)	0.53 (0.09 - 31.8)	0.56 (0.02 - 100)	8.664	0.070 [x]
	14. Gün	0.2 (0.04 - 44.7)	0.55 (0.08 - 8.34)	0.22 (0.06 - 39.6)	0.42 (0.02 - 4.17)	0.3 (0.02 - 44.7)	3.890	0.421 [x]
	28. Gün	0.14 (0.02 - 59.6)	0.195 (0.04 - 69.3)	0.25 (0.04 - 9.46)	0.45 (0.02 - 100)	0.24 (0.02 - 100)	4.076	0.396 [x]
BUN (mg/dL)	1. Gün	24.7 (1.81 - 88.6)	23.35 (5.71 - 73.5)	24.1 (7.7 - 129)	30.9 (2.3 - 111.8)	24.4 (1.81 - 129)	1.366	0.850 [x]
	7. Gün	22.3 (2.5 - 77.1)	27.75 (4.53 - 92.8)	23.6 (5.2 - 163)	26.2 (3.9 - 66.4)	24.2 (2.5 - 163)	5.505	0.239 [x]
	14. Gün	17.5 (3.17 - 73.7)	21.75 (5.17 - 90.3)	21.6 (6.4 - 86.3)	23.5 (7.3 - 89)	20.55 (3.17 - 90.3)	3.696	0.449 [x]
	28. Gün	18.1 (5.05 - 80.9)	23.7 (10.4 - 70.1)	21.9 (4.1 - 60.2)	23.8 (6.11 - 97.9)	20.2 (4.1 - 97.9)	5.808	0.214 [x]
Kreatinin (mg/dL)	1. Gün	0.76 (0.14 - 6.55)	0.615 (0.01 - 5.46)	0.56 (0.18 - 4.96)	1.08 (0.17 - 4.09)	0.705 (0.01 - 6.55)	5.224	0.265 [x]
	7. Gün	0.61 (0.12 - 6.58)	0.9 (0.06 - 4.49)	0.67 (0.11 - 5.07)	0.83 (0.11 - 2.92)	0.77 (0.06 - 6.58)	1.688	0.793 [x]
	14. Gün	0.58 (0.03 - 6.41)	0.685 (0.21 - 6.99)	0.535 (0.04 - 4.17)	0.73 (0.1 - 4.74)	0.615 (0.01 - 6.99)	2.730	0.604 [x]
	28. Gün	0.58 (0.1 - 6.24)	0.58 (0.26 - 7.04)	0.65 (0.16 - 3.88)	0.57 (0.2 - 3.37)	0.59 (0.1 - 7.04)	0.274	0.991 [x]
GFR (ml/dak/1.73 m²)	1. Gün	96.59 (8.05 - 211)	103 (10.98 - 199)	102 (11.67 - 207)	59.98 (11.9 - 178)	96.69 (8.05 - 247)	4.492	0.344 [x]
	7. Gün	91.284 ± 50.081	89.954 ± 50.007	96.973 ± 55.822	82.411 ± 49.492	90.823 ± 51.602	0.396	0.812[y]
	14. Gün	111.5 (7.49 - 230)	96.325 (9.51 - 183)	113.5 (13.99 - 361)	92.3 (10.94 - 220)	106.985 (7.49 -361)	3.236	0.519[x]
	28. Gün	107 (8.31 - 186.31)	110.77 (9.43 - 142.26)	104 (15.27 - 202)	110 (16.26 - 185)	109 (8.31 - 202)	0.227	0.994[x]

[x] Kruskall Wallis H Test; [y] One Way Anova; [a-b] aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde, gruplar arasında yalnızca CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 11). Özellikle de gruplar arasında 7. gün CRP değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edilmiştir (p=0.002). CAZ-AVI grubunda diğer gruplardan farklı olarak, 7.günde %50 den fazla CRP yanıtı olduğu görülmüştür.

CAZ-AVI grubu 7. günde en yüksek mikrobiyolojik yanıt oranı (%87.1) göstermiştir. Bu oran COL/MER grubunda %54, FOS/MER grubunda ise %50'ye düşmüştür (p=0.017). CAZ-AVI grubu ile COL/MER grubu ve FOS/MER grubu arasında ikili karşılaştırmalarda da 7 günlük mikrobiyolojik yanıt oranlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. Mikrobiyolojik yanıt açısından 14. günde ise gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0.495) (Tablo 12).

CAZ-AVI grubunda 7.gün klinik yanıt oranı %74, COL/MER grubunda %46 olarak tespit edilmiştir (p=0.026). Multivaryant analizde ise CAZ-AVI ve COL/MER grubu arasında istatistiksel açından anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 12).

Toplam mortalite oranları, CAZ-AVI grubunda en düşük (%42), COL/MER ve COL/FOS gruplarında ise sırasıyla %66 ve %66.7 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmasına rağmen (p=0.039), multivariant analizde ise istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır. Tedavi başlangıcından sonraki ilk 7 günde de mortalite oranları arasında istatistiksel açından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak p değeri 0.072 olarak tespit edilmiş olup, istatistiksel açından anlamlılığa yakındı. Gruplar arasında 14 günlük mortalite oranlarına bakıldığında CAZ-AVI grubunda (%12), diğer gruplara oranla (COL/MER %34 ve COL/FOS %37.3, ve FOS/MER %25) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0.022). COL/MER (%52) ve COL/FOS (%51) gruplarının 28 günlük mortalite oranları CAZ-AVI grubundan (%24) belirgin şekilde yüksek olup (p=0.014), FOS/MER grubunda bu oran %37.5 olarak kaydedilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi gruplarına göre klinik ve mikrobiyolojik yanıtlarının ve mortalite oranlarının karşılaştırılması

	Grup				Total n (%)	Test İst.	p
	CAZ-AVI n (%)	COL/MER n (%)	COL/FOS n (%)	FOS/MER n (%)			
7.gün Mikrobiyolojik Yanıt Olanlar	27 (87.1)[a]	19 (54.3)[b]	20 (62.5)[ab]	9 (50)[b]	75 (64.7)	10.235	**0.017[x]**
14.gün Mikrobiyolojik Yanıt Olanlar	18 (78.3)	15 (65.2)	16 (76.2)	8 (57.1)	57 (70.4)	2.494	0.495[y]
7. Gün Klinik Yanıt Olanlar	37 (74)[a]	23 (46)[b]	33 (64.7)[ab]	17 (53.1)[ab]	110 (60.1)	9.275	**0.026[x]**
14. Gün Klinik Yanıt Olanlar	26 (52)	24 (48)	22 (43.1)	19 (59.4)	91 (49.7)	2.24	0.524[x]
Mortalite Gelişen Hastalar	21 (42)	33 (66)	34 (66.7)	20 (62.5)	108 (59)	8.389	**0.039[x]**
0-7 Gün Mortalite Oranı	2 (4)	6 (12)	8 (15.7)	7 (21.9)	23 (12.6)	6.65	0.072[y]
0-14 Gün Mortalite Oranı	6 (12)[a]	17 (34)[ab]	19 (37.3)[b]	8 (25)[ab]	50 (27.3)	9.655	**0.022[x]**
0-28 Gün Mortalite Oranı	12 (24)[a]	26 (52)[b]	26 (51)[b]	12 (37.5)[ab]	76 (41.5)	10.675	**0.014[x]**
Yoğun Bakım Yatış Süresine Göre Ölüm Zamanı n (min-max)	45 (11 - 300)	39 (13 - 217)	31.5 (7 - 180)	47.5 (7 - 132)	39 (7 - 300)	3.516	0.319[z]
Antibiyotik Başlandıktan Sonraki Tedavi Gününe Göre Ölüm Zamanı	25 (7 - 294)	13 (7 - 157)	12 (7 - 142)	20.5 (7 - 107)	18 (7 - 294)	4.826	0.185[z]

[x] Pearson's Chi Kare Testi n(%) [y] Monte Carlo düzeltmeli Fisher's Exact Testi; n(%) , n değeri gün sayısını ifade etmektedir. [z] Kruskal Wallis H Testi; ortanca (Minimum-Maximum) [a-b] aynı harfe sahip oranlar arasında fark yoktur. *(Minimum-Maksimum) *Tanı sonrası antibiyotik başlanan gün itibariyle değerlendirilmiştir.

Ayrıca COL/MER, COL/FOS, FOS/MER grupları diğer grubu adı altında toplanmış ve tekrar CAZ-AVI grubu ile karşılaştırılmıştır. Mikrobiyolojik yanıt oranı 7. günde CAZ-AVI grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunurken (%87.1'e karşı %56.5; p=0.002) benzer şekilde, 7. gün klinik yanıt oranı da CAZ-AVI grubunda diğerlerine oranla daha fazla bulunmuştur (%74'e karşı %54.9; p=0.019). Ancak 14. gün mikrobiyolojik ve klinik yanıt oranları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 13).

CAZ-AVI grubunda mortalite oranı diğer tedavi grubuna nazaran anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (%42'ye karşı %65.4; p= 0.004). Özellikle ilk 7 gün içinde meydana gelen ölümler, CAZ-AVI grubunda belirgin olarak daha az olmakla beraber (p=0.032), zamanla mortalite farkı artmaya devam etmiş, 0-14 günde CAZ-AVI %12, diğer grubu %33.1 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (p=0.004). CAZ-AVI grubu 0-28 günde %24, diğer tedavi grubu %48.1 mortalite oranı göstermiştir (p=0.003) (Tablo 12).

Yoğun bakım yatış süresine göre ölüm zamanı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p=0.105), antibiyotik başlandıktan sonraki ölüm zamanı açısından CAZ-AVI grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir gecikme saptanmıştır (p=0.034) (Tablo 13).

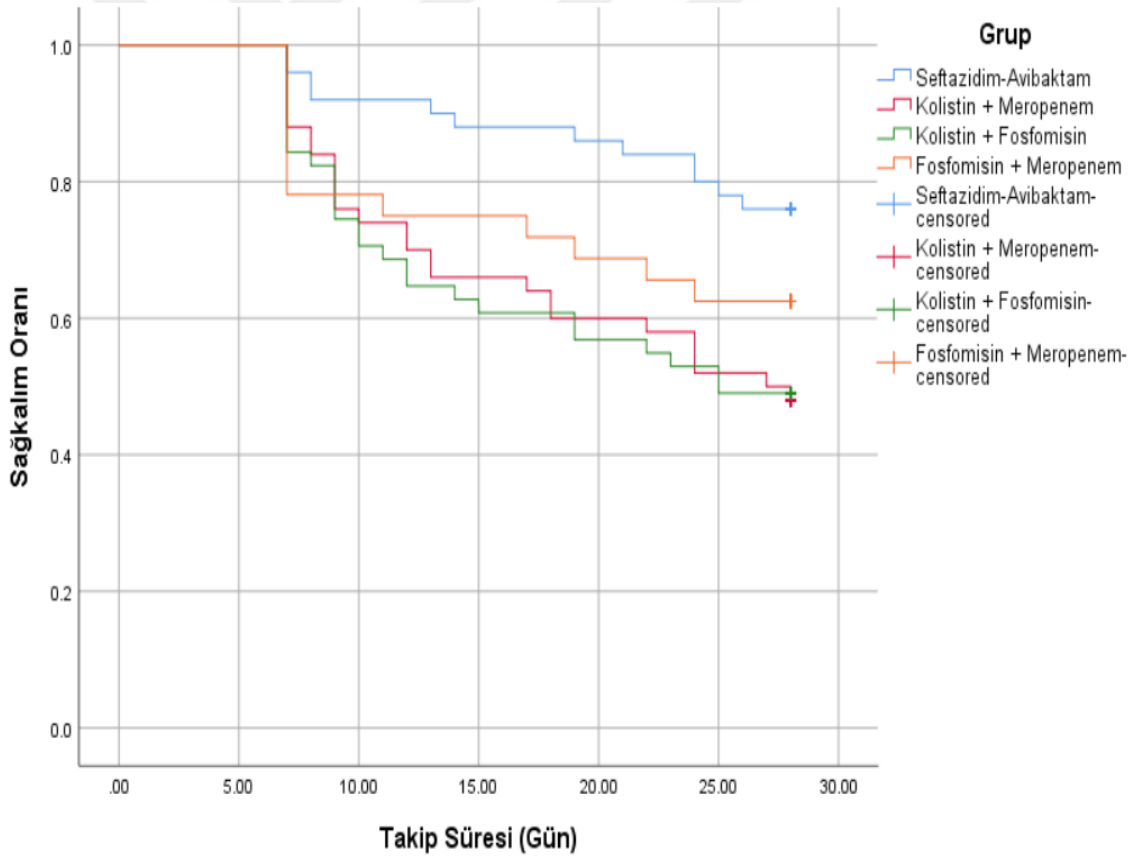
Tablo 13. Seftazidim-Avibaktam ve diğer tedavi gruplarının tedavi yanıtlarının karşılaştırılması

	Grup				
	CAZ-AVI n (%)	Diğerleri n (%)	Total n (%)	Test İst.	p
7.gün Mikrobiyolojik Yanıt Olanlar	27 (87.1)	48 (56.5)	75 (64.7)	9.324	**0.002**[x]
14.gün Mikrobiyolojik Yanıt Olanlar	18 (78.3)	39 (67.2)	57 (70.4)	0.959	0.327[x]
7. Gün Klinik Yanıt Olanlar	37 (74)	73 (54.9)	110 (60.1)	5.536	**0.019**[x]
14. Gün Klinik Yanıt Olanlar	26 (52)	65 (48.9)	91 (49.7)	0.142	0.706
Mortalite Gelişen Hastalar	21 (42)	87 (65.4)	108 (59)	8.236	**0.004**[x]
0-7 Gün İçinde Mortalite Gelişenler*	2 (4)	21 (15.8)	23 (12.6)	4.596	**0.032**[x]
0-14 Gün İçinde Mortalite Gelişenler*	6 (12)	44 (33.1)	50 (27.3)	8.134	**0.004** [x]
0-28 Gün İçinde Mortalite Gelişenler*	12 (24)	64 (48.1)	76 (41.5)	8.706	**0.003**[x]
Yoğun Bakım Yatış Süresine Göre Ölüm Zamanı (Gün) n (min-max)	45 (11 - 300)	39 (13 - 217)	39 (7 - 300)	1.619	0.105[y]
Antibiyotik Başlandıktan Sonraki Tedavi Gününe Göre Ölüm Zamanı n (min-max)	25 (7 - 294)	13 (7 - 157)	18 (7 - 294)	2.123	**0.034**[y]

[x] Pearson's Chi Kare Testi; n(%) [y] Mann-Whitney U Testi; ortanca *(Minimum-Maksimum) *Tanı sonrası antibiyotik başlanan gün itibariyle değerlendirilmiştir.

Kaplan-Meier yöntemi ile oluşturulan sağkalım eğrilerine göre, CAZ-AVI grubunda sağkalım oranları diğer tedavi gruplarına kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur. COL/MER, COL/FOS ve FOS/MER gruplarında ise sağkalım oranları birbirine yakın olup, daha düşük olduğu görülmüştür. COL/MER, COL/FOS ve FOS/MER grupları arasında sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (**Log-Rank testi, χ^2 =10.697.989, p=0.012**). Buna ek olarak, erken dönem farklılıklarını değerlendiren **Breslow testi** (χ^2 =10.786, p= 0.013) ve orta dönem duyarlılıklı **Tarone-Ware testi** (χ^2=10.809, p=0.012) de anlamlı sonuçlar vermiştir. (Tablo 14)

Tablo 14. Tedavi gruplarına göre antibiyoterapi başlandıktan sonraki ilk 28 günde sağkalım analizi



5. TARTIŞMA

ÇİD gram negatif bakterilerin insidansındaki artış, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan küresel bir halk sağlığı sorunudur. Uygunsuz ve yaygın antibiyotik kullanımı ile artan AMR sadece ülkemizde değil tüm dünyada ciddi bir endişe kaynağıdır (117-119). Tüm dünyada, 2019 yılında yaklaşık 1.3 milyon ölümün doğrudan AMR' ye bağlı olduğu ve 5 milyon ölümün de AMR ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. CDC 2019 Antibiyotik Direnci Tehditleri raporuna göre ABD'de her yıl 2.8 milyondan fazla AMR patojenlerinin neden olduğu enfeksiyon gelişmekte ve buna bağlı olarak 35.000'den fazla insan hayatını kaybetmektedir (5, 6, 120-122).

ÇİD gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların yönetimi, tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle oldukça zordur. DSÖ tarafından, 2017 yılında yeni ve etkili antibiyotik tedavilerinin araştırılmasına ve geliştirilmesine rehberlik etmek amacıyla, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine acilen ihtiyaç duyulan öncelikli patojenler listesi yayınlanmıştır. Bu patojenler arasında en yaygın olan gram negatif bakteriler *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* 'dır (117). Güncel IDSA ve ESCMID kılavuzlarında karbapenem dirençli gram negatif bakterilerin tedavisinde yeni antibiyotikler olan CAZ-AVI, meropenem-vaborbaktam, imipenem-silastatin-relebaktam, sefiderokol, seftolozan-tazobaktam ilk seçenek olarak önerilmektedir (100, 123). Ancak yeni antibiyotiklere ulaşılamıyorsa veya direnç söz konusuysa eski antibiyotiklerden (kolistin, fosfomisin, tigesiklin, aminoglikozid) oluşan sinerjistik kombinasyonlar gündeme gelmektedir. Ülkemizde yeni antibiyotiklerden sadece CAZ-AVI bulunmaktadır (18). Bu çalışmada ÇİD gram negatif bakterilerin neden olduğu nozokomiyal enfeksiyonlarda tercih edilen;

CAZ-AVI'den oluşan monoterapi ve eski antibiyotiklerden oluşan sinerjistik kombinasyon tedavilerinin klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt ve mortalite üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

CRE enfeksiyonlarının gelişiminde çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır. Literatürde bu risk faktörleri ile olan ilişkilerinin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlıdır. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (CRKp) ile enfekte olan hastaların olduğu bir vaka-kontrol çalışmasında özellikle yaş ve cinsiyetin karbapenem direnci açısından anlamlı değişkenler olmadığı raporlanmıştır (124). Yeşilbağ ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada CRE enfeksiyonlarının gelişiminde yaş ve cinsiyetin risk faktörü olmadığı saptanmıştır (125). Yuan ve ark.'nın yaptığı, CRKp bakteriyemisi için risk faktörlerinin incelendiği çalışmada da yaş ve cinsiyet enfeksiyon gelişiminde risk faktörü olarak istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (126). CRE enfeksiyonlarında CAZ-AVI ile diğer tedavi seçeneklerinin kıyaslandığı birçok çalışmada gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (127-129). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca literatürdeki çalışmalarla uyumlu şekilde hastaların yaş ortalamasının 58.3±17.4 olduğu ve %60.7'sinin erkek olduğu da tespit edilmiştir (130-132). Çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark saptanmaması grupların dağılımının homojen olduğunu ve karşılaştırmaların bu açıdan dengeli yapıldığını düşündürmektedir.

Komorbid hastalıklar CRE enfeksiyonlarının klinik yanıtlarını ve mortalitesini etkileyebilmektedir (133). CRE enfeksiyonlarında CAZ-AVI ile mevcut kombinasyon tedavilerinin karşılaştırılmasının yapıldığı CAVICOR çalışmasında her iki grup arasında komorbid hastalıklar açısından kıyaslama yapılmış ve hematolojik maligniteler CAZ-AVI alan grupta daha fazla raporlanmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta ise CAZ-AVI'ye göre DM sıklığı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (134). CRE bakteriyemisi nedeniyle tedavi alan 169 hastada CAZ-AVI ile mevcut en iyi tedavinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, en sık izlenen komorbid hastalık hematolojik malignite olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (130). Yakın zamanda yapılan iki retrospektif çalışmada en sık eşlik eden hastalık HT olarak bulunmuştur (135, 136). Bizim çalışmamızda da en sık izlenen komorbid hastalık HT, ikinci sıklıkta ise solid organ maligniteleriydi.

Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Travma ise 14 hasta (%32.6) ile diğer gruplara göre COL/FOS grubunda anlamlı olarak daha sık görüldü (p=0.019). Bu bulgular; YBÜ hastalarında eşlik eden birçok komorbid hastalığın olduğu ve hastaların farklı klinik özelliklere sahip olduklarını göstermekte olup, CRE enfeksiyonlarının yönetiminde hastaların risk faktörlerinin ayrıntılı değerlendirilmesinin ve kişiye göre optimize edilmiş tedavi stratejilerinin uygulanmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Birçok çalışma entübasyon, nazogastrik tüp kullanımı, santral venöz kateter, trakeostomi gibi invaziv işlemlerin karbapenem direnci riskini ve ÇİD bakteriyel enfeksiyon gelişim riskini artırdığını göstermektedir (137-139). Falagas ve ark.'nın yaptıkları çalışmada trakeostomi ve mekanik ventilasyonun CRKp enfeksiyonları için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (140). Dumlu ve ark.'nın CAZ-AVI ile kolistin bazlı kombinasyon tedavilerini kıyasladığı bir başka çalışmada, santral venöz kateter ve PEG kateterinin mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (141). Akgül ve ark.'nın çalışmasında, mekanik ventilasyon, trakeostomi, diyaliz, santral venöz kateter, nazogastrik sonda ve üriner kateter varlığı karbapenem dirençli *K. pneumoniae* enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri olarak bulunmuştur (138). Bizim çalışmamızda ise en sık izlenen risk faktörleri sırasıyla üriner kateter (181, %98.9), entübasyon (159, %86.9), santral venöz ve periferik arteriyel kateter (176, %96.2) olarak saptanmıştır. Entübasyon, santral venöz ve periferik arteriyel kateter en sık kolistin bazlı kombinasyon tedavilerinde anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu bulgular, kolistin bazlı tedavi rejimlerinin sıklıkla kullanıldığı dirençli gram negatif bakteriyel enfeksiyonların gelişiminde invaziv girişimlerin önemli bir risk faktörü olduğuna dair mevcut literatür verileriyle uyumludur.

YBÜ'lerde mortalite ve morbiditeyi öngörebilmek için bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. APACHE II, prognozu belirlemek için yaygın olarak kullanılan skorlama sistemlerinden biridir. Literatüre bakıldığında yüksek APACHE II skoru, artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (142). APACHE II skoru Todi ve ark.'nın çalışmasında ortalama 23.2 (± 16,2) (136), Almangour ve ark.'nın çalışmasında ortalama 20 (143), Zheng ve ark.'nın çalışmasında ortalama 17.5 olarak saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızda YBÜ kabulü sırasında hesaplanan APACHE II skoru genel ortalaması 11 (min-max, 2-45) olarak saptandı. Gruplar

arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda APACHE II skorunun literatüre göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, daha yüksek klinik başarı ve daha düşük mortaliteye neden olmuş olabilir. Ayrıca hasta profilimizin literatür çalışmalarından farklı olmasından da kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmamızın retrospektif yapısından dolayı bu duruma müdahale edilememiştir.

CRE enfeksiyonunun gelişme riski karbapenem dirençli *Enterobacterales* kolonizasyonu olan hastalarda çok daha yüksektir (145). Geniş kapsamlı bir çalışmada 1806 hastanın 299'u yani %16.5'inde CRE kolonizasyonu sonrası enfeksiyon geliştiği saptanmıştır (146). Yoğun bakımda takip edilen 243 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, CRE kolonizasyonu için risk faktörleri olarak beta laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu ve karbapeneme maruziyet, invaziv girişimler, cerrahi operasyonlar saptanmıştır (147). Bizim çalışmamızda %67.8 oranında rektal *Kp* kolonizasyonu saptanmıştır. En yüksek COL/FOS (39, %78) grubunda *K. pneumoniae* kolonizasyonu görülmekle birlikte, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.138). Çalışmamızda rektal *K. pneumoniae* kolonizasyonunun %67.8 gibi yüksek bir oranda saptanması, yoğun bakım hastalarında CRE kolonizasyonunun ve karbapenem kullanım oranlarının yaygınlığını göstermektedir. Bu sonuç, literatürde bildirilen oranlarla uyumludur ve rektal *K. pneumoniae* kolonizasyonunun, CRE enfeksiyonu gelişiminde önemi bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle YBÜ'lerde aktif sürveyans programları ile kolonizasyonun belirlenmesi ve enfeksiyon kontrol stratejilerinin etkin şekilde uygulanması, CRE enfeksiyonlarının gelişimi ve yayılımın önlenmesinde oldukça önemlidir. Bununla birlikte; tedavi grupları arasında fark saptanmaması, tedavi tercihlerinin rektal kolonizasyon sıklığını doğrudan etkilemediğini düşündürmekle birlikte kolonize hastalarda karbapenem bazlı tedavilerden ziyade diğer tedavilerin seçilmesi önemlidir.

Literatürde hastaların takip edildiği klinik ve yatış nedenlerinin değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Eser ve ark.'nın (148) çalışmasında hastalar takip edildiği klinik ve yatış nedenlerine göre değerlendirildiğinde vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı istatiksel fark saptanmamıştır (p>0.05). Mantzarlis ve ark.'nın (149) 280 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada, yatış nedenine göre gruplar arasında anlamlı fark

bulunmamıştır (p>0.05). Bizim çalışmamızda da hastaların takip edildiği YBÜ ve yatış tanıları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Sonuçlar literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu şekilde; CRE enfeksiyon gelişiminin, hastaların takip edildiği YBÜ ve yatış nedenlerinden ziyade, diğer risk faktörleri ve klinik değişkenlerin belirleyici olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastaların toplam YBÜ yatış süresi ortalama 37 gün (min-max, 3-300 gün) olup, yoğun bakım yatışı sonrası ortalama 19.günde (min-max,1-97) enfeksiyon geliştiği görülmüştür. YBÜ yatış süresi ve yatış sonrası enfeksiyonun gelişme süresi dört grupta da birbiriyle benzer bulunmuştur. Hastaların ortalama %95'i önceden antibiyotik almıştı. Tedavi süresi ortalama 11 gündü (min-max,7-36). Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Literatür incelendiğinde; Todi ve ark.'nın çalışmasında hastaların YBÜ yatış süresi ortalama 15 gün, CAZ-AVI tedavi süresi 6 gün, önceden antibiyotik alma oranı %66.7 olarak tespit edilmiştir (136). Arboleda ve ark.'nın çalışmasında CAZ-AVI ve mevcut en iyi tedavi karşılaştırılmış olup, CAZ-AVI tedavi süresi 13.7 olup diğer grupta tedavi süresi ortalama 12.5 gün ve toplam yatış süresi 41 gün olarak tespit edilmiştir (130). CAZ-AVI tedavi süreleri çeşitli çalışmalarda ortalama 12-14 gün arası bildirilmiştir (134, 144, 150). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürle benzerdir. Bu durum özellikle CAZ-AVI alan tedavi gruplarında tedavi yanıtlarının daha iyi olduğu ve buna bağlı yatış sürelerinin kısaldığını düşündürmektedir.

Literatür incelendiğinde, YBÜ'lerde en sık izole edilen etken olarak *K. pneomaniae* ön plana çıkmaktadır. Yaklaşık 52 ülkeden 333 YBÜ'den, hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu olan yetişkin hastalardan oluşan 2600 hastanın dahil edildiği, prospektif bir uluslararası kohort çalışmasında (EUROBACT-2) en sık görülen patojenler gram negatif bakterilerdi (%59) ve sırasıyla en sık görülenler *Klebsiella spp.* (%27.9), *Acinetobacter spp*. (%20.3), *E. coli* (%15.8) ve *Pseudomonas spp.* (%14.3) idi (151). Wattal ve ark.'nın 3. basamak YBÜ hastalarında CRE izolatlarıyla yaptıkları çalışmada en çok saptanan bakteri türü *Klebsiella spp.* olmuştur (152). CRE bakteriyemisi olan 169 hasta ile yürütülen ve CAZ-AVI ile diğer etkili tedavilerin karşılaştırıldığı bir retrospektif kohort çalışmasında; tüm olguların 153'ünde (%90.5) *Klebsiella pneumoniae*, 6'sında (%3.6) *Serratia* spp., 4'ünde (%2.4) *Escherichia coli* bulunmuştur (130). Ülkemizde

yapılan CRE enfeksiyonlarının risk faktörlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada 20 (%80) hastadan *Klebsiella pneumoniae*, 2 (%8) hastadan *E.coli*, 2 (%8) hastadan *Enterobacter cloacae*, 1 (%4) hastadan *Enterobacter aerogenes* izole edilmiştir (148). Bizim çalışmamızda da en sık izole edilen etkenler sırasıyla *K. pneumoniae* (164, %89.6), *P. aeruginosa* (13, %7.1), *Enterobacterales spp.* (4, %2.2), *E. coli* (2, %1.1) olmuştur. Bu sonuçlar literatürle paralel olup, çalışmamızdaki gruplar arasında fark olmaması enfeksiyon etkeninin, tercih edilen tedavi grubundan ziyade hastane florası veya bölgesel mikrobiyolojik özelliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Artan antibiyotik direnci, gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisini gün geçtikçe daha güç hale getirmektedir. Mevcut literatürde de bu eğilimi doğrulayan birçok çalışma mevcuttur. Toplam 208 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, antimikrobiyal duyarlılık sonuçları *K. pneumoniae* için kolistin %94.5, amikasin %28.2, meropenem %1.2 olarak raporlanmıştır (131). Başka bir çalışmada KPC üreten izolatların antimikrobiyal duyarlılık sonuçları tigesiklin %100, kolistin %93, gentamisin %53.3, amikasin %23.3 olarak bulunmuştur (153). Aslan ve ark.'nın çalışmasında *Kp* antibiyotik direnç durumu incelendiğinde, kolistin direnci %46 ve CAZ-AVI direnci %14,5 olarak bildirilmiştir (154). Yine Kara ve ark.'nın ülkemizde yaptığı bir çalışmada *K. pneumoniae* CAZ-AVI direncinin %48, kolistin direncinin ise %43 olduğu raporlanmıştır (155). Bizim çalışmamızda ise *K. pneumoniae* için direnç oranları CAZ-AVI (%36.4), COL (%49), AN (%77.1), GM (%67.50) ve *P. aeruginosa* için COL (%16.7), CAZ-AVI (%50), AN (%30.8) bulunmuştur. *E.coli* için ise COL ve CAZ-AVI direnci görülmemiştir. Çalışmamızda *K. pneumoniae* izolatlarında saptanan yüksek direnç oranları, önceki çalışmalarla genel olarak benzerlik göstermektedir. Özellikle COL (%49) ve CAZ-AVI (%36.4) direnç oranları, ülkemizden bildirilen oranlarla örtüşmektedir. Kolistine karşı artan direnç endişe verici olup, CAZ-AVI direncinin de %30'un üzerinde saptanması, son yıllarda ülkemize gelmesiyle birlikte artan kullanım oranları ile bu yeni ajan için dikkatli kullanımın önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bulgularımız, tedavi seçiminde direnç gelişiminin lokal epidemiyolojik verilerle yakından izlenmesinin önemini göstermekle birlikte, artan

direnç oranlarıyla tedavi seçeneklerinin ne kadar kısıtlandığını ve antibiyotiklerin rasyonel kullanımının ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Dizbay ve ark.'nın 720 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada en sık izlenen klinik tablo solunum yolu enfeksiyonu olup, bunu bakteriyemi ve üriner sistem enfeksiyonu izlemiştir (156). Yine birçok çalışmada antimikrobiyal tedavi endikasyonu olarak en sık solunum yolu enfeksiyonları saptanmıştır (11, 128, 144, 157). CAVICOR çalışmasında ise en sık üriner sistem enfeksiyonu (*n* =129;%38,1) ve bakteriyemi (*n* =111;%32,7) bildirilmiştir (158). Van Duin ve ark.'nın çalışmasında en sık olarak kan dolaşımı (n = 63; %46) ve solunum yolu (n = 30; %22) enfeksiyonları izlenmiştir (127). Bizim çalışmamızda da en sık antibiyoterapi başlama endikasyonunun solunum yolu enfeksiyonları olduğu saptanmıştır (%43.7). Bunu sırasıyla bakteriyemi (%19.1), üriner sistem enfeksiyonları (%9.3) ve yumuşak doku enfeksiyonları (%8.2) izlemiştir. En sık izlenen klinik tabloların solunum yolu enfeksiyonu ve bakteriyemi olması, yine çalışmamızda elde edilen en sık izlenen risk faktörlerinden entübasyon, santral venöz ve periferik arteriyel kateter kullanımıyla ilişki olabileceğini düşündürmektedir. YBÜ'lerde aktif şekilde uygulanan enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen, çalışmamızda saptanan enfeksiyon oranları mevcut literatüre nazaran yüksek bulunmuştur.

Mikrobiyolojik yanıt, antibiyotik tedavisinin etkinliğini ve olası direnç gelişimini değerlendirmede kritik bir göstergedir. CAVICOR çalışmasında tedavi sonu mikrobiyolojik başarı oranı toplamda %78.1 idi (*n* =150) ve CAZ-AVI ile tedavi edilen hastalarda, mevcut en iyi kombinasyon ile tedavi edilenlere göre anlamlı derecede daha yüksekti (100/120, %83.3'e karşı 50/72, %69.4; *p*=0.02) (158). Arboleda ve ark'nın yürüttüğü CRE bakteriyemisi olan 169 hastadan oluşan, CAZ-AVI ve kombinasyon tedavilerini karşılaştıran retrospektif kohort çalışmasında; klinik iyileşme, mikrobiyolojik iyileşme, hastanede kalış süresi veya enfeksiyon nüksü açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirildi (130). Ocak 2021 ile Haziran 2022 tarihleri arasında, 120 CRE enfeksiyonu ile takipli hastanın dahil olduğu retrospektif bir çalışmada (157), CAZ-AVI içeren tedavi gören hastalarda, diğer antimikrobiyal rejimlerle karşılaştırıldığında daha düşük mortalite oranı (%19), daha düşük tedavi başarısızlığı (%42.8) ve daha yüksek 7 günlük mikrobiyolojik başarı (%47.6) gösterdi, ancak

istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Fang ve ark. tarafından yapılan çok merkezli retrospektif yürütülen çalışmada, kültürle doğrulanmış CRKp enfeksiyonu olan hastaların, CAZ-AVI monoterapi veya kombinasyon tedavisi sonrası 7. günde mikrobiyolojik yanıt oranı %62.2 ve 28 günlük mikrobiyolojik yanıt oranı %83.8 olarak bildirilmiştir (128). Todi ve ark.'nın çalışmasında CAZ-AVI alan hastalarda 7.günde %76, 14.günde %60.3 oranında mikrobiyolojik yanıt bildirilmiştir (136). Bizim çalışmamızda CAZ-AVI grubunda 7.gün mikrobiyolojik yanıt oranı diğer tedavi gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%87.1) (p=0.017). Bu oran COL/MER grubunda %54, FOS/MER grubunda ise %50'ye düşmüştür (p=0.017). Ancak 14. gün mikrobiyolojik yanıtlarda ise gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0.495). Erken dönemde CAZ-AVI grubunda alınan bu yüksek tedavi yanıt oranları bize etkene yönelik erken başlanılan tedavilerde yüksek yanıt oranları ile birlikte düşük mortalite oranlarını kanıtlamış olmaktadır. Bizim çalışmamızda 14. gün mikrobiyolojik yanıt oranlarında gruplar arasında anlamlı fark saptanmaması, tedavi süresi uzadıkça yanıt oranlarının diğer gruplara benzer şekilde azalacağını düşündürmektedir. Bununla birlikte, erken dönemde CAZ-AVI tedavisinin mikrobiyolojik eradikasyonda daha etkili olması, özellikle ilk günlerde enfeksiyon kontrolünde avantaj sağlayabileceğini ortaya koymaktadır.

Klinik yanıt antibiyotiklerin etkinliğini değerlendirmek ve tedavi stratejisi geliştirmek için önemlidir. Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle klinik başarı CRP, PROC, WBC yanıtı ile değerlendirilmiştir (CRP, PROC, WBC değerleri tedavi başlangıcında, 7., 14. ve 28. günlerde kaydedilmiştir). CAZ-AVI monoterapisi alan hastalarda, COL/MER kombinasyon tedavisi alan hastalara göre tedavinin 7.gününde anlamlı şekilde daha yüksek klinik yanıt elde edilmiştir (%74'e %46, p=0.026). 14. gündeki klinik yanıt değerlendirildiğinde ise CAZ-AVI başarı oranı %52'ye düşmüş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında CAZ-AVI klinik başarı oranları farklılık göstermektedir. Yang ve ark. tarafından yürütülen 7 retrospektif 4 prospektif kohort çalışmasından oluşan CAZ-AVI grubu için 467 hasta ve polimiksinler grubu için 644 hasta içeren bir meta-analizde CAZ-AVI grubunda klinik başarı oranı diğer gruba göre daha yüksek raporlandı (p=0.0001) (129, 159-161) (162). CAZ-AVI klinik yanıt oranı; Hakeam ve ark.'nın çalışmasında %46.8, Almangour ve ark.'nın çalışmasında %71 olarak bildirildi (163,164). Gupta ve

ark.'nın yürüttüğü, 1934 hasta ile 4 retrospektif analizin incelendiği bir meta analizde CAZ-AVI grubunun diğer antimikrobiyal rejimlerle kıyaslamasında daha düşük 30 günlük mortalite gösterdiği (p=0.07) ancak klinik başarı, mikrobiyolojik başarı, hastanede ve YBÜ'de kalış süresinde anlamlı bir fark gözlenmediği bildirildi (163). Falcone ve ark.'nın yaptığı çok merkezli prospektif gözlemsel çalışmada, CAZ-AVI ve aztreonam kombinasyonunun kolistin bazlı tedavi rejimlerine göre daha yüksek 14 günlük klinik başarı oranı (p=0.002) gösterdiği ve daha kısa yatış süresi ile ilgili olduğu raporlanmıştır (p=0.007) (164). Çalışmamızda CAZ-AVI'nın özellikle erken dönem klinik yanıt oranlarının anlamlı şekilde daha yüksek olması bu rejimin erken dönem tedavi etkinliğinin daha güçlü olduğunu düşündürmektedir. Her ne kadar 14. günde klinik yanıt oranları düşmüş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olsada, bu durum enfeksiyonun şiddeti, komorbid durumlar ya da tedavi sürecindeki değişkenliklerle ilişkili olabilir. Literatürdeki çalışmalar da CAZ-AVI'nın klinik başarı oranlarının oldukça umut verici olduğunu göstermektedir. Farklı çalışmalarda bildirilen başarı oranlarının değişkenlik göstermesi; hasta popülasyonu, enfeksiyon tipi, eşlik eden tedaviler ve izolat duyarlılık profili gibi çok sayıda faktörden etkilenebilir.

Van Duin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CAZ-AVI alan 38 hasta ile kolistin alan 99 hasta iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Hastaların çoğu CRE'ye yönelik ek antimikrobiyal tedaviler aldı. Tedavinin başlamasından sonra 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite oranı CAZ-AVI alan grupta %9, kolistin alan grupta %32 olarak bildirildi (p=0.001) (127). Bir meta-analizde CAZ-AVI tedavisi alan grupta 30 günlük mortalite, kolistin içeren rejimler ve diğer rejimlere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0.001). Ayrıca CAZ-AVI içeren grupta klinik yanıt oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.001) (165). Chen ve ark'nın yaptığı çok merkezli çalışmada, CAZ-AVI içeren rejimlerle tedavi edilen hastaların, CAZ-AVI olmadan tedavi edilen hastalara kıyasla 30 günlük mortalite oranlarının (%17.1-%47.4 ; p <0.001) ve klinik başarısızlık oranlarının (%28.6-%68.4; p<0.001) daha düşük olduğu bildirildi (159). Tumbarello ve ark'nın 138 hastayla yaptıkları çalışmada kurtarma tedavisi olarak kullanılan CAZ-AVI'nin 30 günlük mortalitesi diğer tedavilere göre önemli ölçüde daha düşüktü (%36.5'e karşı %55.8, p=0.005) (166). CRE enfeksiyonlarında CAZ-AVI içeren rejimlerin diğer antimikrobiyal

tedavi rejimlerine oranla mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalarla birlikte, anlamlı fark gösterilemeyen çalışmalarda mevcuttur. Ülkemizde Önal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, üçüncü basamak YBÜ'de kültürle doğrulanmış CRKp enfeksiyonuyla takipli yetişkin hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. CAZ-AVI tabanlı grupta 30 hasta ve FOS/MER tabanlı grupta 41 hasta olacak şekilde toplamda 71 hasta değerlendirilmiştir. Bu gruplar arasında 14 ve 30 günlük mortalite oranlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (167). Falcone ve ark. 102 YBÜ hastasıyla yaptıkları çalışmada, CAZ-AVI bazlı (aztreonam kombinasyonu) ve kolistin bazlı tedaviler arasında 30 günlük mortalite açısından anlamlı bir farklılık gösterilemediği raporlanmıştır (p=0.157) (168). Manesh ve ark.'nın 181 CRKp bakteremili hastayı içeren çalışmasında CAZ-AVI ve kolistin kombinasyon tedavisi, CAZ-AVI veya kolistin monoterapisi ile karşılaştırıldığında hem 14 günlük mortalite hem de 30 günlük mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.49, p=0.59) (169). Bizim çalışmamızda CAZ-AVI grubunda mortalite oranı diğer gruba göre anlamlı düzeyde daha düşüktü (%42'ye karşı %65.4; p=0.004). Özellikle ilk 7 günlük mortalite CAZ-AVI grubunda belirgin olarak daha azdı (p=0.032). Benzer şekilde 14 ve 28 günlük mortalite de diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha düşüktü (p=0.004, p=0.003). Bu bulgular, CAZ-AVI tedavisinin hem erken dönem yanıtlarında hem de uzun dönem hayatta kalma oranlarında diğer tedavi seçeneklerine kıyasla belirgin üstünlük sağladığını göstermektedir. CAZ-AVI grubunun erken klinik, mikrobiyolojik başarıya ulaşma oranı ve daha yüksek sağkalım oranları bu ajanın ilk basamak tedavi olarak seçilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Güncel IDSA ve ESCMID kılavuzlarında CRE enfeksiyonlarında ilk seçenek tedavi olarak yeni antibiyotikler (ülkemizde sadece CAZ-AVI bulunmakta) önerilmekle birlikte eğer ulaşılamıyorsa eski antibiyotiklerin kombinasyonu önerilmektedir (100). CRKp'nin neden olduğu enfeksiyonlarda eski antibiyotiklerin kullanıldığı çalışmalarda kombinasyon tedavisinin monoterapiden daha etkili olduğu bulunmuştur (170). Eski antibiyotiklerin kombinasyonlarından hangisinin daha etkili olduğuyla ilgili bilgilerimiz yeterli değildir (100). Literatürde COL/MER dışındaki kombinasyon tedavileriyle ilgili deneyim azdır ve çoğu veri in vitro sinerji çalışmalarına dayanmaktadır (171). Fosfomisin CRE enfeksiyonlarında in vitro

olarak etkili bulunmuştur. Genellikle başka bir ajanla kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Fosfomisini diğer antimikrobiyallerle kombine kullanmak; sinerji sağlamakta, antimikrobiyal etkinliğini artırmakta ve monoterapiye göre direnç gelişimini önlemektedir. Fosfomisin ile karbapenemler, kolistin ve tigesiklin arasında değişen oranlarda sinerji saptanmış ve antagonizma görülmemiştir. Bu nedenle fosfomisin kombinasyonlar için uygun bir ajandır (172, 173). Ertürk ve ark.'nın in vitro çalışmasında meropenem ve fosfomisin kombinasyonu sinerjistik etkili bulunmuştur (174). Adaleti ve ark.'nın 27 izolatla yaptıkları in vitro çalışmada FOS/MER kombinasyonu COL/MER kombinasyonuna göre daha etkili bulunmuştur (175). Literatür incelendiğinde, çalışmamızda olduğu gibi fosfomisin kombinasyon tedavilerinin birbirleriyle karşılaştırılması yerine; daha çok fosfomisin içermeyen tedavilerle, bütün fosfomisin kombinasyon tedavilerinin iki gruba ayrılarak karşılaştırma yapıldığı görüldü (176-178). Fosfomisin kombinasyonlarının etkinliğinin birbiriyle kıyaslandığı in vitro çalışmalar (175, 179) mevcutken, gerçek yaşam verilerine dayanan çalışmalar çok daha azdı. Fosfomisin kombinasyonlarının fosfomisin içermeyen tedavilere göre etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalara bakıldığında klinik başarı oranı; %54.2-84.8 arasında değişmektedir. Mikrobiyolojik başarı oranı ise %56.3-77.4 arasında değişmektedir (173, 176-178, 180). Anastasia ve ark.'nın 343 hastayı içeren retrospektif çalışmasında; fosfomisinin CAZ-AVI ile kombinasyonunda %59.8, meropenem ile kombinasyonunda %61.4, kolistin ile kombinasyonunda %51.1 klinik başarı raporlanmıştır (176). Mortalite oranları CAZ-AVI kombinasyonunda %34.4, meropenem kombinasyonunda %31.5, kolistin kombinasyonunda %30.6 saptanmıştır. COL/FOS kombinasyonlarının klinik yanıtı Apisarnthanarak ve ark.'nın çalışmasında %58, Navarro ve ark.'nın çalışmasında %75, Thampithak ve ark.'nın çalışmasında %43.9 olarak bildirilmiştir (181-183).

Çalışmamızda eski antibiyotik kombinasyonlarından; COL/MER, COL/FOS, FOS/MER ve yeni antibiyotik CAZ-AVI'den oluşan 4 grup oluşturulmuştur. Kombinasyonlar 7. ve 14. gün mikrobiyolojik yanıt açısından kendi arasında karşılaştırıldığında COL/MER (%54.3, %65.2), COL/FOS (%62.5, %76.2), FOS /MER (%50, %57.1) olup en düşük mikrobiyolojik yanıt FOS/MER, en yüksek mikrobiyolojik yanıt COL/FOS grubundadır. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. Kombinasyon grupları 7. ve 14. gün klinik yanıt açısından karşılaştırıldığında

COL/MER (%46,%48), COL/FOS (%64.7,%43.1), FOS/MER (%53.1,%59.4) olup en düşük klinik yanıt COL/MER grubunda olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur. Yine total, 7, 14 ve 28 günlük mortaliteye bakıldığında COL/MER (%66, %12, %34, %52), COL/FOS (%66.7, %15.7, %37.3, %51), FOS/MER(%62.5, %21.9, %25, %37.5) olarak saptanmış olup FOS/MER en düşük 14 ve 28 günlük mortaliteye sahipti. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Çalışmamız, kolistin ve fosfomisin bazlı antibiyotik kombinasyonlarının literatürde az rastlanır şekilde kapsamlı bir karşılaştırmasını yapmış olup elde ettiğimiz bu bulgular, eski antibiyotik kombinasyonlarının klinik yanıt, mikrobiyolojik yanıt ve mortalite açısından kıyaslandığında birbirlerine anlamlı bir üstünlüklerinin olmadığını göstermiştir. Bu nedenle CAZ-AVI gibi yeni antibiyotiklere ulaşılamadığı durumlarda; yan etki profili, risk faktörleri, antibiyotik duyarlılık sonuçları göz önüne alınarak kombinasyon tedavisi kişiselleştirilmelidir. Elde edilen bu verilerin güçlendirilebilmesi için daha fazla vaka içeren geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

On ülkenin dahil edildiği 2004-2013 yılları arasında yapılan INCREMENT çalışmasında CRE' ye bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu olan 437 hastada tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite %43 olarak bildirilmiştir (184). CRE ve CRPA'nın neden olduğu bütün nozokomiyal enfeksiyonların dahil edildiği çalışmamızda INCREMENT çalışmasıyla benzer şekilde 30 günlük mortalite oranı %41 olarak bulunmuştur. Tek merkezli, sınırlı hasta sayısıyla gerçekleştirilmiş olan çalışmamızda, benzer şekilde yüksek mortalite oranlarının gözlenmesi, dirençli gram negatif bakteriyel enfeksiyonların mortalite üzerindeki etkisinin küresel bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir.

Shields ve ark.'nın 37 hastadan oluşan retrospektif çalışmasında CAZ-AVI'nin %76 oranında 30 günlük sağkalım ve %59 oranında klinik başarı sağladığı bildirildi (132). Tumbrello ve ark.'nın çalışmasında tedavi rejimleri CAZ-AVI içeren hastalarda 30 günlük sağkalımın, diğer antimikrobiyal ilaç rejimleriyle tedavi edilen hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterildi (p<0.001) (166). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde CAZ-AVI grubundaki hastalarda takip süresi boyunca daha uzun sağkalım elde edildiği gözlenmiştir. COL/MER, COL/FOS ve FOS/MER gruplarında ise sağkalım oranları birbirine yakın olup, daha düşük

olduğu görülmüştür. Bu bulgular, CAZ-AVI kombinasyonunun 28 günlük sağkalım açısından diğer tedavi seçeneklerine göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız CAZ-AVI tedavisinin, karbapenem dirençli *Enterobacterales* ve *P. aeruginosa*'ya bağlı gelişen enfeksiyonlarda eski antibiyotiklerden oluşan kombinasyon tedavilerine kıyasla mortaliteyi azalttığı ve sağkalımı artırdığı yönünde güçlü kanıtlar sunmaktadır.

Bu doğrultuda YBÜ'lerde bu tür enfeksiyonların yönetiminde geleneksel kombinasyon tedavileri yerine seftazidim-avibaktama öncelik verilmesinin ve ilacın ulaşılabilirliğinin artırılmasının mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından oldukça önemli olduğu bir kez daha vurgulanmıştır.

5.1. Tezin Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın kısıtlı yönleri retrospektif olması, tek merkezli bir çalışma olması, karbapenemaz tipinin belirlenememesi ve vaka sayısının az olmasıdır. Daha geniş kapsamlı, prospektif, çok merkezli ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak;

1. Çalışmanın retrospektif olması, verilerin hastane bilgi sisteminden ve Enfeksiyon Kontrol Kurulu Sürveyans verilerinden elde edilmiş olması nedeni ile mevcut kayıtlardaki eksiklikler çalışmanın sonucu üzerinde etkili olmuş olabilir.
2. Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında fosfomisin duyarlılık testi kısa bir süreliğine çalışılmış olup, kombinasyon tedavilerinde çoğu zaman duyarlılık sonucu bilinmeden duyarlı olduğu öngörüsüyle tedavi edilmek zorunda kalınmıştır. Bu durum tedavi yanıtı ve mortalite üzerinde etkili olmuş olabilir.
3. Çalışmamızda polimikrobiyal üremeleri olan hastalarında dahil edilmiş olması, tedavi başarısızlığını etkilemiş olabilir.
4. Hastanemizde, mikroorganizmaların direnç gen analizleri için rutin moleküler tetkikler yapılmadığından, tedavi başarısızlıklarına katkısı tam olarak bilinmemektedir. Bu durum tedavi yanıt oranlarını etkilemiş olabilir.

5. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle klinik yanıt değerlendirilirken laboratuvar parametreleri ve YBÜ progress notları baz alınmıştır. Bu nedenle bazı verilerde eksiklikler olmuştur. Oysa prospektif çalışmalar daha güvenilir verilere ulaşmayı sağlayabilir.

6. SONUÇLAR

1) CRE ve CRPA'ya bağlı nozokomiyal enfeksiyon gelişen 183 hasta çalışmaya dahil edilerek seftazidim-avibaktam, kolistin/ meropenem, kolistin/ fosfomisin, fosfomisin/ meropenem alanlar olarak 4 gruba ayrıldı. CAZ-AVI grubu 50, COL/MER grubu 50, COL/FOS grubu 51, FOS/MER grubu ise 32 hastadan oluşmaktaydı.

2) Demografik özellikler açısından gruplar arasında fark yoktu. Hastaların ortalama yaşı 58.3± 17.4 (min-max,18-96) ve %60'ı erkekti.

3) En sık izlenen komorbiditeler sırasıyla HT (%36.6), solid organ maligniteleri (%31.4) ve DM (%28.8) idi. Travma hariç tedavi grupları arasında anlamlı istatistiksel bir fark yoktu. Travma ise COL/FOS grubunda %32.6 oranında olup diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (p=0.019).

4) Hastaların %34.4'ü enfeksiyöz nedenlerle YBÜ'ye kabul edilmişti. En sık YBÜ yatış endikasyonu ise %25.4 oranla bakteriyemi veya sepsisti. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu (p=0.556).

5) APACHE II skoru ortalama 11 (min-max, 2-45) olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.07).

6) Toplam YBÜ yatış süresi 37 gündü ve yaklaşık olarak YBÜ'ne yatışın 19.gününde enfeksiyon geliştiği görüldü.

7) En sık invaziv girişim santral venöz kateter (176, %96.2), periferik arteriyel kateter (176, %96.2) ve entübasyon (159,%86.9) idi. Entübasyon ve santral venöz kateter kullanımı COL/MER (48, %96) (49, %98) ve COL/FOS (48,

%94.1) (51, %100) grubunda daha fazlaydı. Arteriyel kateter kullanımı ise COL/FOS (51, %100) ve FOS/MER (32, %100) grubunda daha fazlaydı.

8) Rektal *Kp* kolonizasyonu oranı ortalama %67.8'di. Hastaların %95.1'inde öncesinde antibiyotik kullanımı mevcuttu.

9) En sık antibiyotik başlama endikasyonu solunum yolu enfeksiyonlarıydı (p=0.043). Solunum yolu enfeksiyonları içinde ise en sık VİP'idi (p=0.029).

10) Üremelerin %67.8'i monomikrobiyaldi. En sık etken bütün gruplarda *K. pneumoniae*'idi. *K. pneumoniae* direnç oranları COL (%49), FOS (%44) ve CAZ-AVI (%36.4) şeklindeydi.

11) Tedavi başlangıcından itibaren 7.gün CRP sonuçlarına bakıldığında sadece CAZ-AVI grubunda yarı yarıya CRP yanıt oranı olduğu görüldü (p=0.002).

12) En iyi 7.gün mikrobiyolojik yanıt %87.1 oranıyla CAZ-AVI grubundaydı (p=0.017). Kombinasyon grupları arasında ise %62.5 oranıyla COL/FOS grubu en iyi yanıt gösteren tedavi grubuydu. Yine en iyi 14.gün mikrobiyolojik yanıt sağlayan grup %78.3 oranıyla CAZ-AVI grubuydu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.495).

13) En iyi 7.gün klinik yanıt oranı %74 ile CAZ-AVI grubundaydı (p=0.026). Ayrıca en iyi 14.gün klinik yanıt gösteren ise %59.4 oranıyla FOS/MER grubuydu (p=0.524).

14) Toplam mortalite CAZ-AVI grubunda en düşük (%42) saptanmıştır (p=0.039). İlk 7 gün içinde en düşük mortalite CAZ-AVI grubunda, en yüksek mortalite ise FOS/MER grubundaydı (%4, %21.9, p=0.072). Ayrıca 14 günlük mortalite en düşük CAZ-AVI, en yüksek COL/FOS grubunda (%12, %37.3, p=0.022) olmak üzere, 28 günlük mortalite ise en düşük CAZ-AVI grubunda, en yüksek COL/MER ve COL/FOS grubundaydı (%24, %52, %51, p=0.014).

15) YBÜ yatışı sonrası mortalite ortalama 39. günde gelişirken (p=0.319), tedavi başladıktan sonraki mortalite ise ortalama 18 günde gelişmiştir (p=0.185).

16) CAZ-AVI ile tedavi edilenler ve tedavisi CAZ-AVI içermeyenler (diğer) şeklinde iki grup ile analiz yapıldığında ise; 7.gün mikrobiyolojik yanıt oranı en yüksek CAZ-AVI (p=0.002), 14.gün mikrobiyolojik yanıt oranı en yüksek CAZ-

AVI (p=0.327), 7.gün klinik yanıt oranı en yüksek CAZ-AVI (p=0.019) ve 14.gün klinik yanıt oranı ise en yüksek CAZ-AVI (p=0.706) olarak bulunmuştur.

17) CAZ-AVI grubu ve diğer grubu şeklinde yapılan analizde total mortalite (p=0.004), 7 günlük mortalite (p=0.032), 14 günlük mortalite (p=0.004) ve 28 günlük mortalite oranı (p=0.003) en düşük olan grup CAZ-AVI grubuydu. Yoğun bakım yatış süresine göre ölüm zamanı karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken (p=0.105), antibiyotik başlandıktan sonraki ölüm zamanı açısından CAZ-AVI grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir gecikme saptandı (ortanca 25 gün vs. 13 gün; p = 0.034). Bu bulgular, seftazidim-avibaktam kullanımının erken dönem mikrobiyolojik ve klinik yanıtlarda avantaj sağladığını ve yine erken dönem mortaliteyi azaltabileceğini düşündürmektedir.

18) CAZ-AVI alan hastalarda COL/MER, COL/FOS, FOS/MER alanlara oranla daha yüksek 28 günlük sağkalım elde edilmiştir (p = 0.012).

7. KAYNAKLAR

1. Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Soto A, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2018;73(11):3170-5.
2. Agarwal S, Kakati B, Khanduri S, et al. Emergence of Carbapenem Resistant Non-Fermenting Gram-Negative Bacilli Isolated in an ICU of a Tertiary Care Hospital. J Clin Diagn Res. 2017;11(1):Dc04-dc7.
3. Atay G, Kara M, Sütçü M, et al. Resistant gram-negative infections in a pediatric intensive care unit: a retrospective study in a tertiary care center. Turk Pediatri Ars. 2019;54(2):105-12.
4. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. Pharmacotherapy. 2015;35(10):949-62.
5. Donkor ES, Odoom A, Osman AH, et al. A systematic review and meta-analysis on antibiotic resistance genes in Ghana. BMC Med Genomics. 2025;18(1):47.
6. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-55.
7. Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(6):626-37.
8. Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017;16(1):18.

9. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, et al.Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):654-63.

10. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. Drugs. 2018;78(6):675-92.

11. Santevecchi BA, Smith TT, MacVane SH. Clinical experience with ceftazidime/avibactam for treatment of antibiotic-resistant organisms other than Klebsiella pneumoniae. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(4):629-35.

12. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, et al. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66(12):5575-99.

13. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence. 2017;8(4):460-9.

14. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016;15:20.

15. Oliveira J, Reygaert WC. Gram-Negative Bacteria. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

16. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1791-8.

17. Naas T, Nordmann P. Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase from Enterobacter cloacae and of its LysR-type regulatory protein. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(16):7693-7.

18. Akalın H. Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* enfeksiyonlarının tedavisi. Karbapenem dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonları,1BaskıAnkara:Türkiye Klinikleri. 2023:45-60.

19. Chang D, Sharma L, Dela Cruz CS, et al. Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of Klebsiella pneumoniae Infection. Front Microbiol. 2021;12:750662.

20. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. FEMS Microbiol Rev. 2019;43(2):123-44.

21. Jarvis WR, Munn VP, Highsmith AK, et al. The epidemiology of nosocomial infections caused by Klebsiella pneumoniae. Infect Control. 1985;6(2):68-74.

22. Herridge WP, Shibu P, O'Shea J, et al. Bacteriophages of Klebsiella spp., their diversity and potential therapeutic uses. J Med Microbiol. 2020;69(2):176-94.

23. Bilgehan H. Enterobactericeae familyası. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları Kitabı,(Derleyen) Bilgehan H, İzmir. 2000:1-103.

24. Vandhana V, Saralaya KV, Bhat S, et al. Characterization of Hypervirulent Klebsiella pneumoniae (Hv-Kp): Correlation of Virulence with Antimicrobial Susceptibility. Int J Microbiol. 2022;2022:4532707.

25. Han YL, Wen XH, Zhao W, et al. Epidemiological characteristics and molecular evolution mechanisms of carbapenem-resistant hypervirulent Klebsiella pneumoniae. Front Microbiol. 2022;13:1003783.

26. Dunne KA, Chaudhuri RR, Rossiter AE, et al. Sequencing a piece of history: complete genome sequence of the original Escherichia coli strain. Microb Genom. 2017;3(3):mgen000106.

27. Gomes TA, Elias WP, Scaletsky IC, et al. Diarrheagenic Escherichia coli. Braz J Microbiol. 2016;47 Suppl 1(Suppl 1):3-30.

28. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic Escherichia coli. Clin Microbiol Rev. 2013;26(4):822-80.

29. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020;41(1):1-18.

30. Behzadi P, Baráth Z, Gajdács M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa. Antibiotics (Basel). 2021;10(1).

31. Çetinkaya RA KD. Karbapenem dirençli *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavisi. Karbapenem dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlar1BaskıAnkara:Türkiye Klinikleri. 2023:p.61-7.

32. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant Pseudomonas aeruginosa. Clin Microbiol Infect. 2005;11 Suppl 4:17-32.

33. Li H, Luo YF, Williams BJ, et al. Structure and function of OprD protein in Pseudomonas aeruginosa: from antibiotic resistance to novel therapies. Int J Med Microbiol. 2012;302(2):63-8.

34. Buehrle DJ, Shields RK, Clarke LG, et al. Carbapenem-Resistant Pseudomonas aeruginosa Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Microbiologic Treatment Failure. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(1).

35. Pachori P, Gothalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance Pseudomonas aeruginosa in intensive care unit; a critical review. Genes Dis. 2019;6(2):109-19.

36. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. J R Soc Med. 2002;95 Suppl 41(Suppl 41):22-6.

37. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clin Infect Dis. 2024.

38. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. Molecules. 2020;25(6).

39. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, et al. Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. Clin Infect Dis. 2018;67(12):1803-14.

40. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18(3):268-81.

41. Majiduddin FK, Materon IC, Palzkill TG. Molecular analysis of beta-lactamase structure and function. Int J Med Microbiol. 2002;292(2):127-37.

42. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1980;289(1036):321-31.

43. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):969-76.

44. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. Clin Microbiol Rev. 2010;23(1):160-201.

45. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2009;22(1):161-82, Table of Contents.

46. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67(7):1597-606.

47. Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. Infect Genet Evol. 2018;61:185-8.

48. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, et al. Extended-Spectrum β-Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. Biomedicines. 2023;11(11).

49. Choi SH, Lee JE, Park SJ, et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):995-1000.

50. Jean SS, Lee WS, Lam C, et al. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. Future Microbiol. 2015;10(3):407-25.

51. Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. Front Microbiol. 2013;4:48.

52. Djahmi N, Dunyach-Remy C, Pantel A, et al. Epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and Acinetobacter baumannii in Mediterranean countries. Biomed Res Int. 2014;2014:305784.

53. Bedenić B, Plečko V, Sardelić S, et al. Carbapenemases in gram-negative bacteria: laboratory detection and clinical significance. Biomed Res Int. 2014;2014:841951.

54. Fraenkel CJ, Starlander G, Tano E, et al. The First Swedish Outbreak with VIM-2-Producing Pseudomonas aeruginosa, Occurring between 2006 and 2007, Was Probably Due to Contaminated Hospital Sinks. Microorganisms. 2023;11(4).

55. Johnson AP, Woodford N. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo-β-lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. J Med Microbiol. 2013;62(Pt 4):499-513.

56. Ting SW, Lee CH, Liu JW. Risk factors and outcomes for the acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacillus bacteremia: A retrospective propensity-matched case control study. J Microbiol Immunol Infect. 2018;51(5):621-8.

57. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, et al. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? Clin Microbiol Rev. 2005;18(2):306-25.

58. Leonard DA, Bonomo RA, Powers RA. Class D β-lactamases: a reappraisal after five decades. Acc Chem Res. 2013;46(11):2407-15.

59. Rossitto M, Vrenna G, Tuccio Guarna Assanti V, et al. Identification of the bla(OXA-23) Gene in the First Mucoid XDR Acinetobacter baumannii Isolated from a Patient with Cystic Fibrosis. J Clin Med. 2023;12(20).

60. Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, et al. Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in Klebsiella pneumoniae in Istanbul, Turkey. Chemotherapy. 2008;54(2):101-6.

61. Mondemé M, Carnoy C, Sirard JC, et al. Treatment of Bacterial Infections with β-Lactams: Cooperation with Innate Immunity. Infect Immun. 2023;91(2):e0050322.

62. Lin X, Kück U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics. Appl Microbiol Biotechnol. 2022;106(24):8007-20.

63. Bush K, Bradford PA. β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(8).

64. Bui T, Patel P, Preuss CV. Cephalosporins. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.

65. Bui T, Patel P, Preuss CV. Cephalosporins. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

66. Wong D, van Duin D. Novel Beta-Lactamase Inhibitors: Unlocking Their Potential in Therapy. Drugs. 2017;77(6):615-28.

67. Sanz Herrero F. Ceftazidime-avibactam. Rev Esp Quimioter. 2022;35 Suppl 1(Suppl 1):40-2.

68. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, et al. Carbapenems: past, present, and future. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(11):4943-60.

69. Lister PD. Carbapenems in the USA: focus on doripenem. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5(5):793-809.

70. Hou SY, Wu D, Feng XH. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: A systematic review and meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist. 2020;23:197-202.

71. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, et al. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents. 2005;25(1):11-25.

72. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Clin Infect Dis. 2005;40(9):1333-41.

73. Yin J, Wang G, Cheng D, et al. Inactivation of Polymyxin by Hydrolytic Mechanism. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(6).

74. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):391-400.

75. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Front Microbiol. 2014;5:643.

76. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. 2016;16(2):161-8.

77. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: an update. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2015;13(12):1481-97.

78. Baylan O. [Fosfomycin: past, present and future]. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):311-21.

79. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev. 2016;29(2):321-47.

80. Raz R. Fosfomycin: an old--new antibiotic. Clin Microbiol Infect. 2012;18(1):4-7.

81. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, et al. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis. 2008;46(7):1069-77.

82. Zarakolu P, Eser Ö K, Otlu B, et al. In-vitro activity of fosfomycin against Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bloodstream isolates and frequency of OXA-48, NDM, KPC, VIM, IMP types of carbapenemases in the carbapenem-resistant groups. J Chemother. 2022;34(4):235-40.

83. Zhao M, Bulman ZP, Lenhard JR, et al. Pharmacodynamics of colistin and fosfomycin: a 'treasure trove' combination combats KPC-producing Klebsiella pneumoniae. J Antimicrob Chemother. 2017;72(7):1985-90.

84. Dijkmans AC, Zacarías NVO, Burggraaf J, et al. Fosfomycin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. Antibiotics (Basel). 2017;6(4).

85. Mattioni Marchetti V, Hrabak J, Bitar I. Fosfomycin resistance mechanisms in Enterobacterales: an increasing threat. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1178547.

86. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. Core Evid. 2014;9:13-25.

87. Wang Y, Wang J, Wang R, et al. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist. 2020;22:18-27.

88. Shi Y, Wu J, Mi W, et al. Ceftazidime-avibactam induced renal disorders: past and present. Front Pharmacol. 2024;15:1329307.

89. Dan MO, Tălăpan D. Friends or foes? Novel antimicrobials tackling MDR/XDR Gram-negative bacteria: a systematic review. Front Microbiol. 2024;15:1385475.

90. Zhang X, Jiang Y, Guo Y, et al. Safety evaluation of ceftazidime/avibactam based on FAERS database. Infection. 2024.

91. Chen Y, Huang H-B, Peng J-M, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. Microbiology Spectrum. 2022;10(2):e02603-21.

92. Han Y, Zhang Y, Zhang X, et al. PAM-1: an antimicrobial peptide with promise against ceftazidime-avibactam resistant Escherichia coli infection. Front Microbiol. 2024;15:1291876.

93. Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022;41(7):1003-22.

94. Ni W, Han Y, Liu J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3126.

95. Bassetti M, Peghin M, Vena A, et al. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. Front Med (Lausanne). 2019;6:74.

96. Krause KM, Serio AW, Kane TR, et al. Aminoglycosides: An Overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(6).

97. Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y. Aminoglycoside Resistance: The Emergence of Acquired 16S Ribosomal RNA Methyltransferases. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(2):523-37.

98. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, et al. Acinetobacter baumannii Resistance: A Real Challenge for Clinicians. Antibiotics (Basel). 2020;9(4).

99. Clark JA, Burgess DS. Comparing the activity of broad-spectrum beta-lactams in combination with aminoglycosides against VIM-producing Enterobacteriaceae. Microbiol Spectr. 2024;12(10):e0387623.

100. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 2022;28(4):521-47.

101. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Treatment guidelines for multidrug-resistant Gram-negative microorganisms. Rev Esp Quimioter. 2023;36 Suppl 1(Suppl 1):46-51.

102. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales

(CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis. 2022;75(2):187-212.

103. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, et al. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2014;20(9):862-72.

104. Huang PH, Chen WY, Chou SH, et al. Risk Factors for the Development of Colistin Resistance during Colistin Treatment of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infections. Microbiol Spectr. 2022;10(3):e0038122.

105. Petrosillo N, Taglietti F, Granata G. Treatment Options for Colistin Resistant Klebsiella pneumoniae: Present and Future. J Clin Med. 2019;8(7).

106. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clin Microbiol Rev. 2020;33(3).

107. Aydın M AL. Karbapenem dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Karbapenem dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlar1BaskıAnkara:Türkiye Klinikleri. 2023:8-10.

108. Wise MG, Karlowsky JA, Mohamed N, et al. Global trends in carbapenem- and difficult-to-treat-resistance among World Health Organization priority bacterial pathogens: ATLAS surveillance program 2018-2022. J Glob Antimicrob Resist. 2024;37:168-75.

109. Halk sağlığı genel müdürlüğü. Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDSS): HSGM; 2023 [23.04.25]. [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/surveyanslar/uamdss.html?highlight=WyJ1YW1kc3MiXQ==.

110. European Centre For Disease Prevention And Control And World Health Organization (CEASER) report. Antimicrobial Resistance Surveillance İn Europe 2023 - 2021 Data.: WHO; 2023 [10.03.2025] [Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366822/9789289058537-eng.pdf?sequence=1.

111. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis. 2017;215(suppl_1):S28-s36.

112. Wei Q, Sun J, Wang Z, et al. Evaluation of Modified Rapid Carbapenem Inactivation Method (mrCIM) Combined with Rapid EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method (reCIM) to Detect Carbapenemase and Distinguish Metallo-Carbapenemase in Enterobacteriaceae Within Four Hours. Infect Drug Resist. 2020;13:1919-27.

113. Süzük Yıldız S, Şimşek H, Bakkaloğlu Z, et al. [The Epidemiology of Carbapenemases in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Isolated in 2019 in Turkey]. Mikrobiyol Bul. 2021;55(1):1-16.

114. El-Mahallawy HA, Zakaria NA, Banna AME, et al. High procalcitonin level is related to blood stream infections, gram-negative pathogens, and ICU admission in infections of adult febrile cancer patients. J Egypt Natl Canc Inst. 2025;37(1):23.

115. Póvoa P, Salluh JI. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review. Ann Intensive Care. 2012;2(1):32.

116. Pellathy TP, Pinsky MR, Hravnak M. Intensive Care Unit Scoring Systems. Crit Care Nurse. 2021;41(4):54-64.

117. Chaïbi K, Jaureguy F, Do Rego H, et al. What to Do with the New Antibiotics? Antibiotics (Basel). 2023;12(4).

118. Hormozi SF, Vasei N, Aminianfar M, et al. Antibiotic resistance in patients suffering from nosocomial infections in Besat Hospital. Eur J Transl Myol. 2018;28(3):7594.

119. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. NEJM Evid. 2023;2(1).

120. Nelson RE, Hatfield KM, Wolford H, et al. National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among

Hospitalized Patients in the United States. Clin Infect Dis. 2021;72(Suppl 1):S17-s26.

121. Control CfD, Prevention. Antibiotic Resistance Coordination and Strategy Unit. In Antibiotic Resistance Threats in the United States. (No Title). 2019.

122. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024;404(10459):1199-226.

123. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. Clinical Infectious Diseases. 2024.

124. Patel G, Huprikar S, Factor SH, et al. Outcomes of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(12):1099-106.

125. Yeşilbağ Z TŞY, Şenoğlu S, Hergünsel GO. Yoğun bakım ünitesinde Klebsiella

pneumoniae infeksiyonları ve karbapenem direncine etki eden risk faktörleri. Klimik Derg 2021:25-30.

126. Yuan Y, Wang J, Yao Z, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infections and Outcomes. Infect Drug Resist. 2020;13:207-15.

127. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2018;66(2):163-71.

128. Fang J, Li H, Zhang M, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Versus Polymyxin B and Risk Factors Affecting Clinical Outcomes in Patients With Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infections a Retrospective Study. Front Pharmacol. 2021;12:780940.

129. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(8).

130. Arboleda D, Buitrago C, Vergara EP, et al. Impact of Antibiotic Therapy with Ceftazidime Avibactam vs. Best Available Therapy in Adult Patients with Bacteremia Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales. Antibiotics (Basel). 2025;14(3).

131. Zhou C, Jin L, Wang Q, et al. Bloodstream Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Risk Factors for Mortality, Antimicrobial Therapy and Treatment Outcomes from a Prospective Multicenter Study. Infect Drug Resist. 2021;14:731-42.

132. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Clin Infect Dis. 2016;63(12):1615-8.

133. Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, et al. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32 Suppl 4:41-8.

134. Castón JJ, Cano A, Pérez-Camacho I, et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). J Antimicrob Chemother. 2022;77(5):1452-60.

135. Kilinc M. Antibiotic Resistance and Mortality in ICU Patients: A Retrospective Analysis of First Culture Growth Results. Antibiotics (Basel). 2025;14(3).

136. Todi S, Sathe P, V R, et al. Real-World Evidence on Use of Ceftazidime-Avibactam in the Management of Gram-Negative Infections: A Retrospective Analysis. Cureus. 2024;16(9):e70234.

137. Zheng SH, Cao SJ, Xu H, et al. Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-nonsusceptible Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: a three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China. Infect Dis (Lond). 2018;50(6):443-51.

138. Akgul F, Bozkurt I, Sunbul M, et al. Risk factors and mortality in the Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection: case control study. Pathog Glob Health. 2016;110(7-8):321-5.

139. Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;77(2):169-73.

140. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, et al. Risk factors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: a matched case control study. J Antimicrob Chemother. 2007;60(5):1124-30.

141. Dumlu R, Şahin M, Derin O, et al. Ceftazidime-Avibactam Versus Polymyxin-Based Combination Therapies: A Study on 30-Day Mortality in Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infections in an OXA-48-Endemic Region. Antibiotics (Basel). 2024;13(10).

142. Ergönül Ö, Aydin M, Azap A, et al. Healthcare-associated Gram-negative bloodstream infections: antibiotic resistance and predictors of mortality. J Hosp Infect. 2016;94(4):381-5.

143. Almangour TA, Alkherb Z, Ghonem L, et al. Ceftazidime-Avibactam Versus Colistin for the Treatment of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Infections: A Multicenter Cohort Study. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(1).

144. Zheng G, Zhang J, Wang B, et al. Ceftazidime-Avibactam in Combination with In Vitro Non-susceptible Antimicrobials Versus Ceftazidime-Avibactam in Monotherapy in Critically Ill Patients with Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumoniae Infection: A Retrospective Cohort Study. Infect Dis Ther. 2021;10(3):1699-713.

145. Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, et al. Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. Chest. 2015;147(5):1413-21.

146. Tischendorf J, de Avila RA, Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobactericeae: A systematic review. Am J Infect Control. 2016;44(5):539-43.

147. Qin X, Wu S, Hao M, et al. The Colonization of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Resistance Mechanisms, and Risk Factors in Patients Admitted to Intensive Care Units in China. J Infect Dis. 2020;221(Suppl 2):S206-s14.

148. Eser F, Yılmaz GR, Güner R, et al. Karbapenem Dirençli Enterobacteriacae Enfeksiyonları: Risk Faktörleri. Akdeniz Tıp Dergisi. 2018;4(2):144-51.

149. Mantzarlis K, Makris D, Manoulakas E, et al. Risk factors for the first episode of Klebsiella pneumoniae resistant to carbapenems infection in critically ill patients: a prospective study. Biomed Res Int. 2013;2013:850547.

150. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-Avibactam Use for Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-Producing K. pneumoniae Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. Clin Infect Dis. 2021;73(9):1664-76.

151. Tabah A, Buetti N, Staiquly Q, et al. Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROBACT-2 international cohort study. Intensive Care Med. 2023;49(2):178-90.

152. Wattal C, Raveendran R, Goel N, et al. Ecology of blood stream infection and antibiotic resistance in intensive care unit at a tertiary care hospital in North India. Braz J Infect Dis. 2014;18(3):245-51.

153. Tijet N, Sheth PM, Lastovetska O, et al. Molecular characterization of Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae in Ontario, Canada, 2008-2011. PLoS One. 2014;9(12):e116421.

154. Aslan AT, Kırbaş E, Sancak B, et al. A retrospective observational cohort study of the clinical epidemiology of bloodstream infections due to carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in an OXA-48 endemic setting. Int J Antimicrob Agents. 2022;59(4):106554.

155. Mataraci Kara E, Mesut Y, Ayşe IT, et al. Evaluation of the synergy of ceftazidime/avibactam in combination with colistin, doripenem, levofloxacin,

tigecycline, and tobramycin against OXA-48 producing Enterobacterales. Journal of Chemotherapy. 2020;32(4):171-8.

156. Dizbay M, Guzel Tunccan O, Karasahin O, et al. Emergence of carbapenem-resistant Klebsiella spp. infections in a Turkish university hospital: epidemiology and risk factors. The Journal of Infection in Developing Countries. 2014;8(01):044-9.

157. Deng S, Chen J, Zhou P, et al. Mortality-related risk factors of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection with focus on antimicrobial regimens optimization: a real-world retrospective study in China. BMC Infect Dis. 2025;25(1):110.

158. Castón JJ, Cano A, Pérez-Camacho I, et al. Impact of ceftazidime/avibactam versus best available therapy on mortality from infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales (CAVICOR study). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2022;77(5):1452-60.

159. Chen L, Han X, Li Y, et al. Assessment of Mortality-Related Risk Factors and Effective Antimicrobial Regimens for Treatment of Bloodstream Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(9):e0069821.

160. Almangour TA, Ghonem L, Aljabri A, et al. Ceftazidime-Avibactam versus Colistin for the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacterales: A Multicenter Cohort Study. Infect Drug Resist. 2022;15:211-21.

161. Hakeam HA, Alsahli H, Albabtain L, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. Int J Infect Dis. 2021;109:1-7.

162. Yang P, Li Y, Wang X, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023;13(5):e070491.

163. Gupta C, Lee SS, Sahu M, et al. Ceftazidime-avibactam versus other antimicrobial agents for treatment of Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: a systematic review and meta-analysis. Infection. 2024;52(6):2183-93.

164. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-lactamase-Producing Enterobacterales. Clin Infect Dis. 2021;72(11):1871-8.

165. Chen Y, Huang HB, Peng JM, et al. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. Microbiol Spectr. 2022;10(2):e0260321.

166. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-producing K. pneumoniae. Clin Infect Dis. 2019;68(3):355-64.

167. Önal U, Tüzemen Ü, Küçükdemirci Kaya P, et al. A comparative study of ceftazidime/avibactam-based and fosfomycin plus meropenem-based regimens for managing infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in critically ill patients. J Chemother. 2025;37(1):1-9.

168. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae. Crit Care. 2020;24(1):29.

169. Manesh A, Shankar C, George MM, et al. Clinical and Genomic Evolution of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infections over Two Time Periods at a Tertiary Care Hospital in South India: A Prospective Cohort Study. Infect Dis Ther. 2023;12(5):1319-35.

170. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: importance of combination therapy. Clin Infect Dis. 2012;55(7):943-50.

171. Scudeller L, Righi E, Chiamenti M, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. Int J Antimicrob Agents. 2021;57(5):106344.

172. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomycin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy. 2014;34(8):845-57.

173. Zhanel G, Baxter M, Wong M, et al. Real-life experience with IV fosfomycin in Canada: Results from the Canadian LEadership on Antimicrobial Real-life usage (CLEAR) registry. J Glob Antimicrob Resist. 2023;33:171-6.

174. Erturk Sengel B, Altinkanat Gelmez G, Soyletir G, et al. In vitro synergistic activity of fosfomycin in combination with meropenem, amikacin and colistin against OXA-48 and/or NDM-producing Klebsiella pneumoniae. J Chemother. 2020;32(5):237-43.

175. Adaleti R NY, Arıcı N, Kansak N, et al. Çok ilaca dirençli gram-negatif basillerde meropenem/kolistin ve meropenem/fosfomisin kombinasyonlarının in vitro etkinliğinin değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2023:365-77.

176. Anastasia A, Bonura S, Rubino R, et al. The Use of Intravenous Fosfomycin in Clinical Practice: A 5-Year Retrospective Study in a Tertiary Hospital in Italy. Antibiotics (Basel). 2023;12(6).

177. Putensen C, Ellger B, Sakka SG, et al. Current clinical use of intravenous fosfomycin in ICU patients in two European countries. Infection. 2019;47(5):827-36.

178. Abdallah TAK, Elajez R, Ibrahim TB, et al. Efficacy and safety of intravenous fosfomycin for the treatment of difficult-to-treat Gram-negative bacterial infections. J Infect Public Health. 2021;14(11):1620-2.

179. Bakthavatchalam YD, Shankar A, Muthuirulandi Sethuvel DP, et al. Synergistic activity of fosfomycin-meropenem and fosfomycin-colistin against carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae: an in vitro evidence. Future Sci OA. 2020;6(4):Fso461.

180. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(1):52-9.

181. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomycin versus intravenous colistin plus fosfomycin. Int J Antimicrob Agents. 2012;39(3):271-2.

182. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. Clin Microbiol Infect. 2013;19(2):E72-9.

183. Thampithak A, Chaisiri K, Siangsuebchart O, et al. Prescription Pattern of Intravenous Fosfomycin in a Provincial Hospital in Thailand. Infect Chemother. 2022;54(4):699-710.

184. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2017;17(7):726-34.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan **Dr. Merve SANCAR YETİKCAN,** 'ya ait "**Yoğun Bakım Ünitelerinde Çoklu İlaca Dirençli Gram Negatif Bakterilerin Etken Olduğu Enfeksiyonlarda Tedavi Protokollerinin Karşılaştırılması** " adlı tez çalışması, …/…./2024 tarihinde sunulmuş ve jürimiz tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Bu tutanak tarafımızca imza altına alınmıştır.

Danışman: Doç. Dr. Gamze KALIN ÜNÜVAR

Üye:

Üye: